

## Vitamine D-suppletie mag wel wat scheutiger

### Nederland 'conservatief' met doseringen

door Dorieke E.M. van Balen, Monique M.L. van der Westerlaken, Jos P.M. Wielders - 22-03-2012

**Vitamine D staat sterk in de belangstelling. Nieuwe studies tonen aan dat deze vitamine positief werkt op onder meer spierkracht en immuunrespons. In de apotheek komen steeds vaker recepten voorbij voor stootkuren. Dit artikel geeft doseeradviezen die zijn gebaseerd op recente literatuur en die overeenkomen met internationale consensus.**



Vitamine D is de laatste tijd opnieuw in de belangstelling gekomen. Het is bewezen dat een goede vitamine D-status osteopenie en osteoporose helpt voorkomen [1]. Recent is gebleken dat vitamine D een positieve invloed heeft op de spierkracht [2, 3] en dat een goede vitamine D-status de immuunrespons [2, 4]

verbetert.

Mogelijk speelt dit vitamine zelfs een rol in de verlaging van het risico op verscheidene chronische ziektes zoals autoimmuunziekten [5, 6] en cardiovasculaire aandoeningen [7, 8]. Er blijkt zelfs een associatie te zijn tussen een lage vitamine D-status en de ontwikkeling van borst-, prostaat- en colonkanker [9-12].

De preventieve eigenschappen van vitamine D vereisen een hogere - nog wel fysiologische - bloedspiegel van vitamine D dan waar in het verleden naar gestreefd werd. In de apotheek komen steeds vaker recepten met hoge vitamine D-doseringen voorbij in verband met de voorgestelde stootkuren [12]. Dit artikel bespreekt de veiligheid en de effectiviteit van deze verschillende regimes.

Een adequate vitamine D-status wordt vooral bereikt

door blootstelling aan zonlicht, met aanvullingen vanuit dieet en door het gebruik van vitaminepreparaten [13] (zie de figuur). Gezonde voeding levert echter een klein deel [14, 15] van de totaal benodigde hoeveelheid vitamine D (ca 1000 IE/dag), zonexpositie of supplementen moeten het verschil opvullen [13, 15, 16].

In de winter is de vitamine D-status afhankelijk van de in de zomer opgebouwde reserve en van vitamine D uit de voeding. Het verschil tussen zomer- en winterwaarden is 30-40 nmol/l 25-hydroxyvitamine D [2, 12].

Een tekort aan vitamine D kan zich presenteren met vage klachten als malaise, futloosheid en spierzwakte. [12, 17, 18]. Bij vitamine D-status < 25 nmol/l volgen de meer bekende symptomen als osteomalacie en rachitis, beter bekend als de Engelse ziekte [2, 14].

### Minimumwaarde

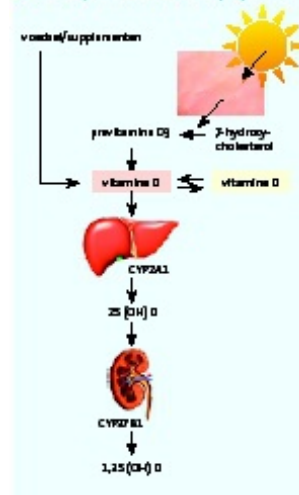
De belangrijkste parameter voor de veiligheid en effectiviteit van vitamine D en de beste indicator van de voedingstatus van deze vitamine, is de serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D [15]. De discussie over de minimumwaarde van 25-hydroxyvitamine D is nog niet gesloten. De Gezondheidsraad stelt dat een vitamine D-status van 30 nmol/l voldoende is; bij vrouwen boven de 50 jaar en mannen boven de 70 jaar moet een status van minstens 50 nmol/l nagestreefd worden.

Het gevaar van dit strikte onderscheid is dat deze waarden gezien worden als streefwaarden. Het zijn echter minimumwaarden. De Gezondheidsraad geeft aan dat dit minimumconcentraties zijn die 97,5% van de bevolking zou moeten halen [14]. Dit is onmogelijk wanneer deze waarden als streefwaarden worden gezien. Recent brak het gerenommeerde Amerikaanse Institute of Medicine een lans voor minimumwaarde van 50 nmol/l voor alle leeftijden, 'needed for good bone health for practically all individuals'.

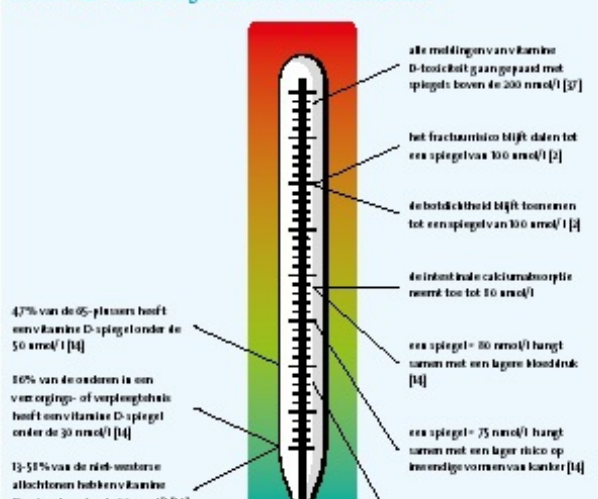
Steeds vaker wordt in de nationale en internationale literatuur een waarde van minimaal 75-80 nmol/l aangehaald als optimale vitamine D-status, onder de noemer '80 is prachtig' [12]. De figuur combineert de effecten van vitamine D volgens de Gezondheidsraad (2008) [14] met enkele gegevens uit de literatuur.

Risicofactoren voor een vitamine D-tekort zijn onvoldoende zonexpositie,

Zonlicht, dieet en vitaminepreparaten



Effecten van vitamine D gecombineerd met literatuurgegevens



een verminderde aanmaak of een verminderde aanvoer via de voeding van vitamine D12 (zie tabel 1).  
 Voorkomen is beter dan genezen.  
 Maar mocht er behandeld moeten worden, dan staan hieronder de doseringen verder uitgewerkt.



## Tabel 1

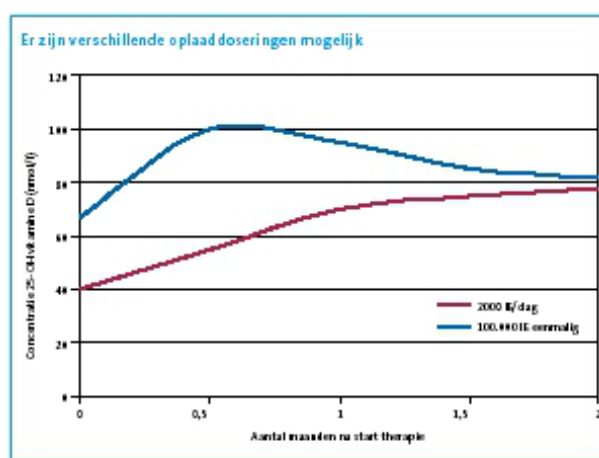
### Een hoge leeftijd is een belangrijke oorzaak van vitamine D-deficiëntie

	99% reductie in endogene vitamine D-synthese [15]; 15-60% van gepigmenteerde huid de volwassenen met een donkere huidskleur hebben een vitamine D-spiegel < 30 nmol/l [14]
gebrekkige zonexpositie	- 50-85% van de bewoners van verpleeghuizen hebben een vitamine D-spiegel < 50 nmol/l [14] - zonnebrandfactor 15 vermindert de vitamine D-aanmaak met 99% [15]
hoge leeftijd	75% reductie in vitamine D-synthese bij een 70-jarige doordat minder 7-dehydrocholesterol in de huid zit [15]
nierfunctiestoornissen	bij een GFR < 30 ml/min kunnen patiënten onvoldoende 1,25-dihydroxyvitamine D aanmaken [15]
nefrotisch syndroom	verhoogd verlies van 25-hydroxyvitamine D in urine [15]
brandwonden	vermindering van de productie van vitamine D3 door de huid [15] - galzuurbindende harsen door het vermogen om vitamine D of de precursor cholesterol te absorberen of te verminderen
geneesmiddelen	- anticonvulsiva, glucocorticoïden, HAART door stimulatie van de afbraak van 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D [15]
obesitas	opslag van vitamine D in lichaamsvetten vermindert de beschikbaarheid van vitamine D [19]
borstvoeding	borstvoeding bevat weinig vitamine D3; wanneer dit de enige vorm van nutritie is, ontwikkelt het kind een vitamine D-tekort [15]

## Oplaaddoseringen

Het doel is om bij patiënten met ernstige deficiëntie ( $< 30$  nmol/l), klinische verschijnselen of een hoog fractuurrisico snel en veilig een juiste vitamine D-status te bereiken [23]. Traditioneel wordt bij ernstige deficiëntie vaak gekozen voor lage doseringen (400-800 IE/dag) colecalciferol. Dergelijke doseringen zorgen ervoor dat het maanden duurt voor een adequate spiegel wordt bereikt [2]. Er zijn sterke aanwijzingen dat een dosering van 400 IE/dag onvoldoende is voor een stijging [2, 22].

Bij volwassenen kan ervoor gekozen worden gedurende een korte periode op te laden of gedurende een langere periode (zie de grafiek). Bij een korte periode vindt snelle aanvulling plaats van het tekort. Een nadeel is dat deze wekelijkse toedieningsvorm niet voor iedereen geschikt is. Het opladen gedurende een langere periode heeft als nadeel dat het niet wordt vergoed.



Dit diagram is over oplaaddoseringen van vitamine D. Het toont de snelheid van eenmalig 100.000 IE [25] en 2000 IE/dag [26].

Een *dose-finding*-studie, opgezet om een niveau van 75 nmol/l te bereiken met weekdoseringen, suggereert een colecalciferol *high-loading dose* waarbij rekening wordt gehouden met het verdelingsvolume. Hogere doseringen of kortere tussenpozen kunnen mogelijk de behandelperiode verkorten, dit wordt nog onderzocht [24]. Er zijn onderzoeken gedaan met 'mega'-dosering vitamine D als 300.000 IE [27] en 600.000 IE eenmalig, dit is als het ware een dosering voor 1-2 jaar. Echter, bij dusdanig hoge doseringen kan het lichaam de aangeboden hoeveelheid colecalciferol niet effectief omzetten [28]. Tevens kunnen hierbij toxische verschijnselen worden gezien [29]. Daarom wordt aangeraden 100.000 IE als maximale keerdosering te handhaven [28].

Na drie maanden moet de vitamine D-status geëvalueerd worden. Is deze onvoldoende ( $< 50$  nmol/l) dan moet een nieuwe oplaaddosis worden gegeven. Is de vitamine D-status  $> 50$  nmol/l is, dan kan worden overgegaan op een onderhoudsdosis.

Het gedurende langere tijd opladen met 2000 IE colecalciferol per dag gedurende twee maanden komt overeen met de hoogste dosis van de Gezondheidsraad. Deze geeft een spiegelstijging van ongeveer 40 nmol/l [26].

Bij zwangerschap laat 2000 IE vitamine D per dag gedurende zes maanden van de zwangerschap de calcidiolspiegel van de moeder stijgen naar gemiddeld 105 nmol/l [22]; 82% van de moeders kreeg hiermee een gewenste vitamine D-spiegel van meer dan 80 nmol/l [22]. De geschatte vitamine D-status van de neonat is hierbij 57 nmol/l, circa tweederde van de status van de moeder [30]. Bij deze dosering zijn geen afwijkingen gevonden in de relevante klinisch-chemische parameters. Ons voorstel is om na 2-3 maanden de spiegel te controleren of er reeds voldoende stijging heeft plaatsgevonden. In een RCT met zwangeren blijkt 4000 IE/dag ook veilig te zijn. Een hoge keerdosering bij zwangeren wordt niet aangeraden. Er zijn onvoldoende gegevens over kinetiek en veiligheid.

## **Tabel 2**

### **Zwangeren: geen hoge keerdosering**

#### **kort opladen**

volwassenen

- optie 1: eenmalig 100.000 IE [25]

- optie 2: 25.000 IU/week gedurende aantal weken

aantal weken:  $0,0016 \times [75 - \text{serum-25-hydroxyvitamine D (nmol/l)}] \times [\text{lichaamsgewicht (kg)}]$  met een maximum lichaamsgewicht van 125 kg [24] (aangepaste vorm van de formule)

#### **lang opladen**

- volwassenen: 2000 IU/dag gedurende twee maanden [26]

- zwangeren: 2000 IU/dag [22], met controle na drie maanden

Na toediening van een oplaaddosering moet een onderhoudsdosering worden overwogen om de vitamine D-status op peil te houden. Jaarlijkse controle, bij voorkeur in het najaar, van 25-hydroxyvitamine D en – zo nodig – calcium en PTH is hierbij nodig. Tabel 3 geeft onderhoudsdoseringen.

## **Tabel 3**

### **Vitamine D moet vaak op peil worden gehouden**

#### **volwassenen**

800-1000 IE /dag [3, 32, 50]

100.000 IE/3-4 maanden [33, 34]

50.000 IE/maand [35]

## **zwangeren**

400 [14] - 600 [50]-1000 [31, 52] IE/dag

Suppletie van 800-1000 IE colecalciferol per dag is bij de meeste patiënten voldoende, wanneer deficiëntie alleen wordt veroorzaakt door inadequate blootstelling aan de zon of een hoge leeftijd (> 50 jaar). Dit geeft een vitamine D-status van ongeveer 70 nmol/l [36]. Bewezen is dat 800 IE/dag een vermindering van het fractuurrisico van niet-zelfstandig wonende ouderen, een verbetering van de botdichtheid en een lager valrisico geeft [3, 50].

Vanwege een positief effect op de therapietrouw en een minder grote belasting, wordt steeds vaker een *high-dose*-preparaat gegeven. Een gift van 100.000 IE colecalciferol iedere drie of vier maanden brengt de calcidiolspiegel veilig op een *steady state* van 100 respectievelijk 75 nmol/l [33, 34]. Doordat vitamine D na orale toediening een halfwaardetijd heeft van 1-2 maanden zijn intermitterende hoge doseringen mogelijk [15]. Zonder voorgaande oplaaddosering wordt een adequate spiegel na drie maanden behaald [33].

De viermaandelijke gift reduceert het fractuurrisico [34]. Dit primaire eindpunt is echter niet bepaald voor de driemaandelijke gift [33], maar de relatie die er is tussen spiegel en effect rechtvaardigt de conclusie dat deze ook het fractuurrisico vermindert.

Naast een doseerregime van drie- of viermaal per jaar 100.000 IE is ook een maandelijke gift van 50.000 IE colecalciferol mogelijk. Dit regime geeft een steady-state-concentratie van ongeveer 90 nmol/l, een eenmalig dosis geeft hierbij een plasma-calcidiolstijging van 18 nmol/l. Met dit regime duurt het ongeveer drie maanden voordat de vitamine D-status voldoende is [35], echter alleen knijpkracht is als primair eindpunt gemeten. De knijpkracht verbeterde. Ook hier geldt dat men op grond van spiegel-effectrelaties kan verwachten dat deze doseringen de spierkracht verbeteren, het fractuurrisico verlagen en de botdichtheid verbeteren.

Voor deze doseringen is een FNA-preparaat (50.000 IE/ml) voorhanden, dat oorspronkelijk is ontwikkeld voor de suppletie van patiënten met malabsorptiestoornissen (zie tabel 4).

### ***Tabel 4***

## **De reeks vitamine D-preparaten is zeer divers**

**beschikbare preparaten**

**gvs**

calcium/colecalciferol	500 mg+440 IE, 1000 mg+880 IE	ja, ja
	500 mg+400 IE, 1000 mg+800 IE	ja, ja
	600 mg+400 IE	ja
	500 mg+800 IE	ja
colecalciferol drank FNA	50.000 IE/ ml, 50 ml	ja
colecalciferol drank	25.000 IE/unitdose	ja
	50.000 IE/unitdose	ja
	100.000 IE/unitdose	ja
colecalciferol tabletten	100 IE	nee
	400 IE	nee
	600 IE	nee
colecalciferol capsules	2800 IE	ja
	5600 IE	ja
alendroninezuur+colecalciferol 70 mg+2800 IE en 70 mg+5600 IE ja		

Steeds meer aanwijzingen komen beschikbaar dat een goede vitamine D-status in de zwangerschap noodzakelijk is voor zowel moeder als kind [30, 31]. De onderhoudsdosering voor zwangere vrouwen die reeds vitamine D-suppletie kregen of die al een correcte vitamine D-status hebben, is volgens de Gezondheidsraad 400 IE/dag. Meerdere publicaties laten zien dat 400 IE/dag niet voor iedereen voldoende is om een juiste vitamine D-status te behouden [31, 50, 52]. Belangrijk is dus om na te gaan of er geen hogere aanvulling benodigd is, bijvoorbeeld door een donkere huidskleur of te weinig zonlichtexpositie.

### **Toxiciteit**

Vitamine D-intoxicaties komen niet vaak voor. Alleen bij intentionele of abusievelijke inname van zeer hoge doseringen zijn intoxicatieverschijnselen gemeld, gerelateerd aan hypercalciëmie. Symptomen zijn misselijkheid, buikkrampen, braken, dorst en polyurie. Hypercalciëmie kan leiden tot ectopische calcificatie van weefsels en bloedvaten, wat in extreme gevallen

kan leiden tot nierfalen en uiteindelijk sterfte [37, 38].

Doseringen van meer dan 50.000 IU per dag gedurende acht weken laten de 25-hydroxyvitamine D-spiegel stijgen tot meer dan 643 nmol/l, hierbij is echter geen hypercalciëmie gemeld [38, 39]. Ook doseringen van 10.000 IU per dag gedurende twintig weken lieten geen toxiciteit zien [39].

De algemene consensus is dat serumcalcidiolconcentraties boven 250 nmol/l mogelijk toxisch zijn. Omgerekend komt dat overeen met 10.000-40.000 IE colecalciferol/dag [14, 36, 40, 41]. Geen van de in onze tabellen genoemde adviesdoseringen geven een dusdanig hoge vitamine D-status. Extra aandacht is vereist bij patiënten met chronische granulomatose, primaire hyperparathyroïdie, sarcoïdose, tuberculose of lymfomen, aangezien deze gevoeliger zijn voor toxiciteitverschijnselen [29, 42].

Vitamine D is een vetoplosbaar vitamine. De hoeveelheid vitamine D die in vet wordt opgeslagen leidt niet tot gevaarlijke stapeling. Doseringen van 50.000 IE/week gedurende twaalf weken gaven slechts een vetconcentratie van 3000 IE/kg 25-hydroxyvitamine D. Verlies van 10-15% van het lichaamsgewicht binnen een jaar bij een normale vitamine D-status, geeft een vitamine D-spiegelstijging van 8,3 nmol/l [43]. Zelfs bij versneld afvallen zal dit geen toxische concentraties geven [21]. Veel overdoseringen ontstaan door dagelijkse inname van driemaandelijke onderhoudsdoseringen. Daarom is het van belang de patiënt niet te veel vitamine D mee naar huis te geven, maar te werken met unitdoses.

## **Voorkomen**

Vitamine D wordt al lang als waardevol beschouwd. De afgelopen jaren zijn de positieve en eventuele schadelijke effecten van vitamine D veel onderzocht. Nederland is qua vitamine D-doseringen een conservatief land. De adviezen van de Gezondheidsraad (maximaal 2000 IE/dag) lopen achter op de Amerikaanse richtlijn (maximaal 4000 IE/dag). Ook de in Nederland gebruikte ADH van 200 IE/dag of suppletiedoseringen lopen achter op de literatuur.

Onze boodschap is 'voorkomen is beter dan genezen'. Niet iedereen heeft suppletie nodig, maar men moet beducht zijn voor de risicogroepen. Dit zijn niet alleen de ouderen en allochtonen zoals beschreven door de Gezondheidsraad, maar ook bijvoorbeeld langdurig gehospitaliseerde patiënten, patiënten met een chronische ziekte of langdurig herstel, of andere groepen die veel binnen zitten.

Zwangeren die een risico op vitamine D-tekort hebben moeten zo vroeg mogelijk worden gecontroleerd en indien nodig vitamine D-suppletie krijgen. De incidentie van vitamine D-deficiëntie bij zwangeren is groot. Naast problemen voor de moeder kunnen maternale vitamine D-tekorten leiden tot tekorten bij de foetus en uiteindelijk bij de neonat in de vorm van een verminderde



botvorming, zowel intra-uterien en na de geboorte, aantoonbaar tot een leeftijd van 9 jaar [44-46]. Tevens heeft een vitamine D-deficiëntie nadelige invloed op de ontwikkeling van spiermassa en spierkracht. Daarnaast lijkt een goede vitamine D-status beschermend te werken voor diabetes mellitus type 2 [47], multiple sclerose [48] en schizofrenie [49].

De minimumwaarde van 30 nmol/l die door de Gezondheidsraad aangeraden wordt, is niet de streefwaarde. Een hogere spiegel heeft bewezen voordelen. Wanneer men besluit te suppleren omdat de patiënt óf tot een risicogroep behoort óf een vitamine D-deficiëntie heeft, is 50 nmol/l een minimum. Beter is te streven naar een vitamine D-status van 80 nmol/l zijnde laagnormale zomerse waarden bij voldoende zonexpositie.

Daarnaast is het belangrijk te beseffen dat iedere patiënt verschillend is, door bijvoorbeeld malabsorptie, verschil in endogene productie, voeding en supplementen. Bijvoorbeeld: bij 37% van de 70-plussers met osteoporose komt men met 800 IE/dag niet boven de 50 nmol/l uit. In het extreme geval kunnen bij patiënten bij malabsorptieproblematiek 1000.000 IE/week nodig zijn [23].

D.E.M. (Dorieke) van Balen is ziekenhuisapotheker in opleiding in het Meander Medisch Centrum. M.M.L. (Monique) van der Westerlaken is ziekenhuisapotheker en tevens hoofd ziekenhuisapothek/CSA in het Meander Medisch Centrum. Dr. ir. J.P.M. (Jos) Wielders is klinisch chemicus in het Meander Medisch Centrum.

#### Literatuur

- 1 Rodriguez-Martinez MA, Garcia-Cohen EC. Role of Ca(2+) and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis. *Pharmacol Ther* 2002;93(1):37-49.
- 2 Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
- 3 Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18(2):343-51.
- 4 Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134(6):1129-40.
- 5 Szodoray P, Nakken B, Gaal J, et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008;68(3):261-269.
- 6 Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine* 2009;35(1):11-7.

- 7 Mullie P, Autier P. Relation of vitamin d deficiency to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011;107(6):956.
- 8 Harris SS. Does vitamin D deficiency contribute to increased rates of cardiovascular disease and type 2 diabetes in African Americans? *Am J Clin Nutr.* 2011;93(5):1175S-8S.
- 9 Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control* 2005;16(2):83-95.
- 10 Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11(9):847-52.
- 11 Giovannucci E. Epidemiology of vitamin D and colorectal cancer: casual or causal link? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):349-54.
- 12 Wieters JP, Muskiet F.A.J, Wiel van der A. Stand van Zaken, Nieuw licht op vitamine D, Herwaardering van een essentieel prohormoon. 154:A1810. 2010.
- 13 Van der Meer I, Boeke AJ, Lips P, et al. Fatty fish and supplements are the greatest modifiable contributors to the serum 25-hydroxyvitamin D concentration in a multiethnic population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68(3):466-72.
- 14 Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D, 2008.
- 15 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;19;357(3):266-81.
- 16 Smith SM, Gardner KK, Locke J, et al. Vitamin D supplementation during Antarctic winter. *Am J Clin Nutr* 2009;89(4):1092-98.
- 17 Grootjans-Geerts I. [Hypovitaminosis D: a veiled diagnosis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(43):2057-60.
- 18 Lips P. [Vitamin D deficiency in a multicultural setting]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145(43):2060-62.
- 19 Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-693.
- 20 Wicherts IS, Boeke AJ, van der Meer I, et al. Sunlight exposure or vitamin D supplementation for vitamin D-deficient non-western immigrants: a randomized clinical trial. *Osteoporos Int* 2010;22(3):873-82.
- 21 Heaney RP, Recker RR, Grote J, et al. Vitamin d3 is more potent than vitamin d2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(3):E447-E452.
- 22 Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2341-57.
- 23 Van den Bergh J, van GT, Geusens P. [Should the vitamin D level be determined for all fracture patients?]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1758.
- 24 Van Groningen L, Opdenoort S, van Sorge A, et al. Cholecalciferol loading dose

- guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol* 2010;162(4):805-11.
- 25 Ilahi M, Armas LA, Heaney RP. Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2008;87(3):688-91.
- 26 Himmelstein S, Clemens TL, Rubin A, et al. Vitamin D supplementation in elderly nursing home residents increases 25(OH)D but not 1,25(OH)2D. *Am J Clin Nutr* 1990;52(4):701-6.
- 27 Von Restorff C, Bischoff-Ferrari HA, Theiler R. High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency. *Bone* 2009;45(4):747-9.
- 28 Heaney RP, Armas LA, Shary JR, et al. 25-Hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1738-42.
- 29 Rizzoli R, Stoermmann C, Ammann P, et al. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy. *Bone* 1994;15(2):193-8.
- 30 Wielders JP, van Dormael PD, Eskes PF, et al. [Severe vitamin-D deficiency in more than half of the immigrant pregnant women of non-western origin and their newborns]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150(9):495-9.
- 31 Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):717-26.
- 32 Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5):842-56.
- 33 Wigg AE, Prest C, Slobodian P, et al. A system for improving vitamin D nutrition in residential care. *Med J Aust* 2006; 185(4):195-8.
- 34 Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469.
- 35 Bacon CJ, Gamble GD, Home AM, et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int* 2009;20(8):1407-15.
- 36 Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5):842-56.
- 37 Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):582S-586S.
- 38 Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev* 2008; 66(10 Suppl 2):S178-S181.
- 39 Hathcock JN, Shao A, Vieth R, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):6-18.
- 40 Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol

response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(1):204-10.

41 Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90(1-5):575-9.

42 Adams JS, Hewison M. Hypercalcemia caused by granuloma-forming disorders. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6 ed. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006 p. 200-2.

43 Mason C, Xiao L, Imayama I, et al. Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):95-103.

44 Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;367(9504):36-43.

45 Mahon P, Harvey N, Crozier S, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):14-9.

46 Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, et al. Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1784-88.

47 Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.

48 Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ* 2005;330(7483):120.

49 McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(9):889-94.

50 Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium* November 30, 2010.

51 Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. *Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie, derde herziening*. 2011.

52 Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1740S-1747S.

**U kunt hieronder een reactie plaatsen van maximaal 300 woorden. Deze moet voldoen aan de richtlijnen, zie disclaimer. Indien u bent ingelogd met gast@pw.nl dan graag uw naam onderaan uw reacties vermelden. Wij plaatsen geen anonieme reacties. De redactie modereert uw reactie.**