



**Hoge
Gezondheidsraad**

**VOEDINGSAANBEVELINGEN VOOR BELGIË -
PARTIM I: VITAMINEN EN SPORENELEMENTEN**

**JUNI 2015
HGR NR. 9164 & 9174**

.be



**Hoge
Gezondheidsraad**

VOEDINGSAANBEVELINGEN VOOR BELGIË - PARTIM I: VITAMINEN EN SPORENELEMENTEN

**JUNI 2015
HGR NR. 9164 & 9174**

In this science-policy advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides an extensive update of the nutritional recommendations concerning vitamins and trace elements for the Belgian population.



COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad

Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Auteursrechten voorbehouden.

U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:

Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België - Partim I: vitamines en sporenelementen. Brussel: HGR; 2015. Advies nr. 9164 & 9174.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: www.hgr-css.be

Een gedrukte versie van de brochure kan via brief, telefoon of e-mail aangevraagd worden.

Tel: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9164 & 9174

Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2015-16 Partim I: vitaminen en sporenelementen

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides an extensive update of the nutritional recommendations concerning vitamins and trace elements for the Belgian population.

This report also provides information on food fortification as well as on the composition of food supplements.

It is aimed at health professionals, the authorities in charge of nutrition policies, teachers in the field of nutrition, managers in the food industry and the collective catering sector.

Versie gevalideerd op het College van
juni - 2015¹

ABSTRACT

Deze 6^{de} uitgave van de “Voedingsaanbevelingen voor België” (partim I) heeft betrekking op vitaminen en sporenelementen. Deze herziening zal vervolledigd worden met een revisie van de aanbevelingen omtrent energie, eiwitten, vetten, koolhydraten en macromineralen. De voedingsaanbevelingen voor België, 2009 hebben als basis gediend. Alle hoofdstukken werden herzien en herschreven op basis van de relevante wetenschappelijke literatuur en van rapporten van internationale organisaties die bevoegd zijn in deze materie.

Derhalve bevat dit rapport van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) resultaten van diepgaande analyses van de wetenschappelijke kennis omtrent de fysiologische effecten en de behoeften aan verschillende nutriënten. De aanbevelingen werden enkel gewijzigd indien de wetenschappelijke kennis er omtrent gewijzigd is sinds de 5^{de} uitgave van de voedingsaanbevelingen van 2009. Vergeleken met vorige edities is de huidige rijker aan bibliografische referenties en werden nieuwe gegevens toegevoegd met betrekking tot boor en silicium. De hoofdstukken zijn meer gestructureerd met voor elk nutriënt praktische informatie die onmiddellijk bruikbaar is voor de gezondheidswerker. Deze herziening bevat eveneens informatie over de maximale hoeveelheid van bepaalde nutriënten die kunnen worden toegevoegd aan voedingsmiddelen of kunnen voorkomen in voedingssupplementen. Net als in de vorige uitgaven wordt voor elk nutriënt een aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) of adequate inname (AI)

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

aangegeven. Deze essentiële informatie vormt de wetenschappelijke basis voor een evenwichtig en verantwoord voedingspatroon.

Het is de bedoeling dat deze uitgave als referentie wordt gebruikt door voedingsdeskundigen, diëtisten en andere gezondheidswerkers, door verantwoordelijken uit de voedingsindustrie en in gemeenschapskeukens en door de verschillende Autoriteiten die bevoegd zijn voor het voedings- en gezondheidsbeleid².

² Deze aanbevelingen zullen bezorgd worden aan de bevoegde ministers voor preventie en algemeen gezondheidsbeleid van de Vlaamse overheid (Vlaamse Regering en Vlaamse Gemeenschapscommissie - VGC), van het Waalse Gewest en van de Franse Gemeenschapscommissie (*Commission communautaire française* - COCOF), van de GGC (Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie) en van de Duitstalige Gemeenschap (*Deutsche Gemeinschaft* - DG).

In België zitten we in een periode van overgang en overheveling van gezondheidsbevoegdheden: wat betreft de aspecten in verband met de veiligheid van de voedselketen en de Belgische en Europese normen (EFSA - *European Food Safety Authority*) voor voedingssupplementen, is dit advies ook bestemd voor de bevoegde ministers en administraties van de federale overheid, de minister van Sociale zaken en Volksgezondheid en de Minister van Middenstand, Zelfstandigen, KMO's, Landbouw en Maatschappelijke Integratie.

Keywords & MeSH descriptors³

MeSH descriptors*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Diet	Nutrition	Voeding	Nutrition	Ernährung
Health	Health	Gezondheid	Santé	Gesundheit
Nutritional status	Nutritional status	Nutritionele status	Statut nutritionnel	Ernährungsstatus
Nutrition policy	Nutrition policy	Voedingsbeleid	Politique nutritionnelle	Ernährungspolitik
	Recommendations	Aanbevelingen	Recommandations	Empfehlungen
Nutritional requirement	Nutritional requirement	Nutritionele behoefte	Besoin nutritionnel	Nährstoffbedarf
Dietary supplement	Food supplement	Voedingssupplement	Complément alimentaire	Nahrungsergänzungsmittel
Vitamins	Vitamins	Vitaminen	Vitamines	Vitamines
Vitamin A	Vitamin A	Vitamine A	Vitamine A	Vitamin A
Vitamin D	Vitamin D	Vitamine D	Vitamine D	Vitamin D
Vitamin E	Vitamin E	Vitamine E	Vitamine E	Vitamin E
Vitamin K	Vitamin K	Vitamine K	Vitamine K	Vitamin K
Ascorbic acid	Vitamin C	Vitamine C	Vitamine C	Vitamin C
	Ascorbic acid	Ascorbinezuur	Acide ascorbique	Ascorbinsäure
Thiamine	Vitamin B1	Vitamine B1	Vitamine B1	Vitamin B1
	Thiamine	Thiamine	Thiamine	Thiamin
Riboflavin	Vitamin B2	Vitamine B2	Vitamine B2	Vitamin B2
	Riboflavin	Riboflavine	Riboflavine	Riboflavin
Niacin	Vitamin B3	Vitamine B3	Vitamine B3	Vitamin B3
	Vitamin PP	Vitamine PP	Vitamine PP	Vitamin PP
	Niacin	Niacine	Niacine	Niacin
Pantothenic acid	Vitamin B5	Vitamine B5	Vitamine B5	Vitamin B5
	Pantothenic acid	Pantotheenzuur	Acide pantothénique	Pantothensäure
Vitamin B6	Vitamin B6	Vitamine B6	Vitamine B6	Vitamin B6
	Pyridoxin	Pyridoxine	Pyridoxine	Pyridoxin
Biotin	Vitamin B8	Vitamine B8	Vitamine B8	Vitamin B8
	Biotin	Biotine	Biotine	Biotin
	Vitamin H	Vitamine H	Vitamine H	Vitamin H
Folic acid	Folic acid	Foliumzuur	Acide folique	Folsäure
Vitamin B12	Vitamin B12	Vitamine B12	Vitamine B12	Vitamin B12
Trace elements	Trace elements	Sporenelementen	Eléments trace	Sporenelemente
		Oligo-elementen	Oligo-éléments	Mikroelemente
Iron	Iron	IJzer	Fer	Eisen

³ De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

MeSH descriptors*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Zinc	Zinc	Zink	Zinc	Zink
Copper	Copper	Koper	Cuivre	Kupfer
Selenium	Selenium	Selenium Seleen	Sélénium	Selen
Iodine	Iodine	Jodium	Iode	Jod
Manganese	Manganese	Mangaan	Manganèse	Mangan
Molybdenum	Molybdenum	Molybdeen	Molybdène	Molybdän
Chromium	Chromium	Chroom	Chrome	Chrom
Fluorides	Fluoride	Fluor	Fluor	Fluor
Boron	Boron	Boor	Bore	Bor
Silicon	Silicon	Silicium	Silicium	Silizium

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

INHOUDSTAFEL

AFKORTINGEN EN DEFINITIES.....	10
1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING	14
1.1 Het herzieningsproces	14
1.2 Wetgeving	14
1.3 Aanbevolen innamen en aanvaardbare maximale hoeveelheden	15
1.4 Supranutritionele innamen en megadosissen	16
1.5 Voedingssupplementen en geneesmiddelen.....	18
1.6 Tijdige aanbevelingen.....	19
2. METHODOLOGIE	21
3. VITAMINEN.....	22
3.1 Vitamine A en carotenoïden met provitamine A activiteit.....	22
3.1.1 Inleiding	22
3.1.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine A.....	23
3.1.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine A.....	24
3.1.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	25
3.1.5 Praktische aanbevelingen.....	25
3.2 Vitamine D.....	28
3.2.1 Inleiding	28
3.2.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine D	29
3.2.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine D	30
3.2.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	31
3.2.5 Praktische aanbevelingen.....	31
3.3 Vitamine E	33
3.3.1 Inleiding	33
3.3.2 Adequate inname voor vitamine E	33
3.3.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine E.....	34
3.3.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	35
3.3.5 Praktische aanbevelingen.....	36
3.4 Vitamine K.....	38
3.4.1 Inleiding	38
3.4.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine K.....	39
3.4.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine K.....	39
3.4.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	40
3.4.5 Praktische aanbevelingen.....	40
3.5 Ascorbinezuur of vitamine C	42
3.5.1 Inleiding	42
3.5.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine C	42
3.5.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine C	43

3.5.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	44
3.5.5	Praktische aanbevelingen.....	45
3.6	Thiamine of vitamine B1	46
3.6.1	Inleiding	46
3.6.2	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B1.....	46
3.6.3	Maximale toelaatbare inname voor vitamine B1.....	47
3.6.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	47
3.6.5	Praktische aanbevelingen.....	47
3.7	Riboflavine of vitamine B2	49
3.7.1	Inleiding	49
3.7.2	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B2.....	49
3.7.3	Maximale toelaatbare inname.....	50
3.7.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	50
3.7.5	Praktische aanbevelingen.....	50
3.8	Niacine (vitamine PP of B3)	52
3.8.1	Inleiding	52
3.8.2	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor niacine.....	52
3.8.3	Maximale toelaatbare inname voor nicotinezuur en nicotinamide	53
3.8.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	54
3.8.5	Praktische aanbevelingen.....	54
3.9	Pantotheenzuur of vitamine B5.....	55
3.9.1	Inleiding	55
3.9.2	Adequate inname voor pantotheenzuur	55
3.9.3	Maximale toelaatbare inname voor pantotheenzuur.....	56
3.9.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	56
3.9.5	Praktische aanbevelingen.....	56
3.10	Vitamine B6 of pyridoxine	57
3.10.1	Inleiding	57
3.10.2	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B6.....	57
3.10.3	Maximale toelaatbare inname voor vitamine B6.....	58
3.10.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	59
3.10.5	Praktische aanbevelingen.....	59
3.11	Biotine of vitamine B8 of H.....	60
3.11.1	Inleiding	60
3.11.2	Adequate inname voor biotine	60
3.11.3	Maximale toelaatbare inname voor biotine.....	61
3.11.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	61
3.11.5	Praktische aanbevelingen.....	61
3.12	Foliumzuur.....	62

3.12.1	Inleiding	62
3.12.2	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor voedingsfolaat	63
3.12.3	Maximale toelaatbare inname	63
3.12.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	64
3.12.5	Praktische aanbevelingen	65
3.13	Vitamine B12	67
3.13.1	Inleiding	67
3.13.2	Adequate inname voor vitamine B12	68
3.13.3	Maximale toelaatbare inname voor vitamine B12	68
3.13.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	69
3.13.5	Praktische aanbevelingen	69
3.14	Samenvattende tabel voor vitaminen	71
4.	SPORENELEMENTEN	72
4.1	IJzer	72
4.1.1	Inleiding	72
4.1.2	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor ijzer	73
4.1.3	Maximale toelaatbare inname voor ijzer	75
4.1.4	Bronnen in de voeding en inname in de Belgische bevolking	76
4.1.5	Praktische aanbevelingen	77
4.2	Zink	79
4.2.1	Inleiding	79
4.2.2	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor zink	79
4.2.3	Maximale toelaatbare inname voor zink	81
4.2.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	81
4.2.5	Praktische aanbevelingen	82
4.3	Koper	84
4.3.1	Inleiding	84
4.3.2	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor koper	84
4.3.3	Maximale toelaatbare inname voor koper	85
4.3.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	85
4.3.5	Praktische aanbevelingen	86
4.4	Selenium	87
4.4.1	Inleiding	87
4.4.2	Adequate inname voor selenium	87
4.4.3	Maximale toelaatbare inname voor selenium	89
4.4.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	89
4.4.5	Praktische aanbevelingen	89
4.5	Jodium	91
4.5.1	Inleiding	91

4.5.2	Adequate inname voor jodium	92
4.5.3	Maximale toelaatbare inname voor jodium.....	93
4.5.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	94
4.5.5	Praktische aanbevelingen.....	95
4.6	Mangaan	98
4.6.1	Inleiding	98
4.6.2	Adequate inname voor mangaan.....	98
4.6.3	Maximale toelaatbare inname voor mangaan	99
4.6.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	99
4.6.5	Praktische aanbevelingen.....	99
4.7	Molybdeen.....	101
4.7.1	Inleiding	101
4.7.2	Adequate inname voor molybdeen	101
4.7.3	Maximale toelaatbare inname voor molybdeen.....	102
4.7.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	102
4.7.5	Praktische aanbevelingen.....	103
4.8	Chroom.....	104
4.8.1	Inleiding	104
4.8.2	Indicatieve waarden voor de inname van chroom	104
4.8.3	Maximale toelaatbare inname voor chroom	105
4.8.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	105
4.8.5	Praktische aanbevelingen.....	105
4.9	Fluor	107
4.9.1	Inleiding	107
4.9.2	Adequate inname voor Fluor.....	107
4.9.3	Maximale toelaatbare inname voor fluor	108
4.9.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	108
4.9.5	Praktische aanbevelingen.....	109
4.10	Boor.....	111
4.10.1	Inleiding	111
4.10.2	Inname van boor.....	111
4.10.3	Maximale toelaatbare inname voor boor	111
4.10.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	111
4.10.5	Praktische aanbevelingen.....	112
4.11	Silicium	113
4.11.1	Inleiding	113
4.11.2	Indicatieve waarden voor de inname van silicium	113
4.11.3	Maximale toelaatbare inname voor silicium	113
4.11.4	Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname	113

4.11.5	Praktische aanbevelingen.....	114
4.12	Samenvattende tabel voor sporenelementen.....	116
5.	SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP	117

AFKORTINGEN EN DEFINITIES

AFKORTINGEN

ACP	<i>Acyl carrier protein</i>
ADH	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid - <i>Population Reference Intake (PRI)</i>
AFSSA	<i>Agence française de sécurité sanitaire des aliments</i>
AI	Adequate inname
ANSES	<i>Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail</i>
AR	<i>Average Requirement</i>
B	Boor
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
Ca	Calcium
CoA	Co-enzyme A
Cr	Chroom
Cu	Koper
DBP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
DEHAL	Jodotyrosine dehalogenase
DFE	<i>Dietary folate equivalent</i> - Voedingsfolateequivalent
DG4	Directoraat generaal Dier, Plant en Voeding
DI	<i>Deiodinase</i> - Dejodase
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> - Desoxyribonucleïnezuur
DUOX	Dual oxidase
EC	<i>European Commission</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
EGRAC	<i>Erythrocyte glutathione reductase activation coefficient</i>
ESPGHAN	<i>European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
EU	Europese Unie
EURRECA	<i>European Micronutrient Recommendations Aligned</i>
EVA	<i>Etude du Vieillissement Arteriel</i>
F	Fluor
FAD	Flavine adenine dinucleotide
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
Fe	IJzer
FMN	Flavine mononucleotide
GABA	Gamma-aminoboterzuur – <i>gamma-aminobutyric acid</i>
GPx	Glutathion peroxydase
HFE	Primaire hemochromatose (HFE-mutaties)
HGR	Hoge Gezondheidsraad
holoTC	Holotranscobalamine
I	Jodium
IDD	<i>Iodine Deficiency Disorders</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
Mn	Mangaan
MnSOD	Mangaan superoxyde dismutase
MMA	<i>Methylmalonic acid</i> - methylmaloniekzuur

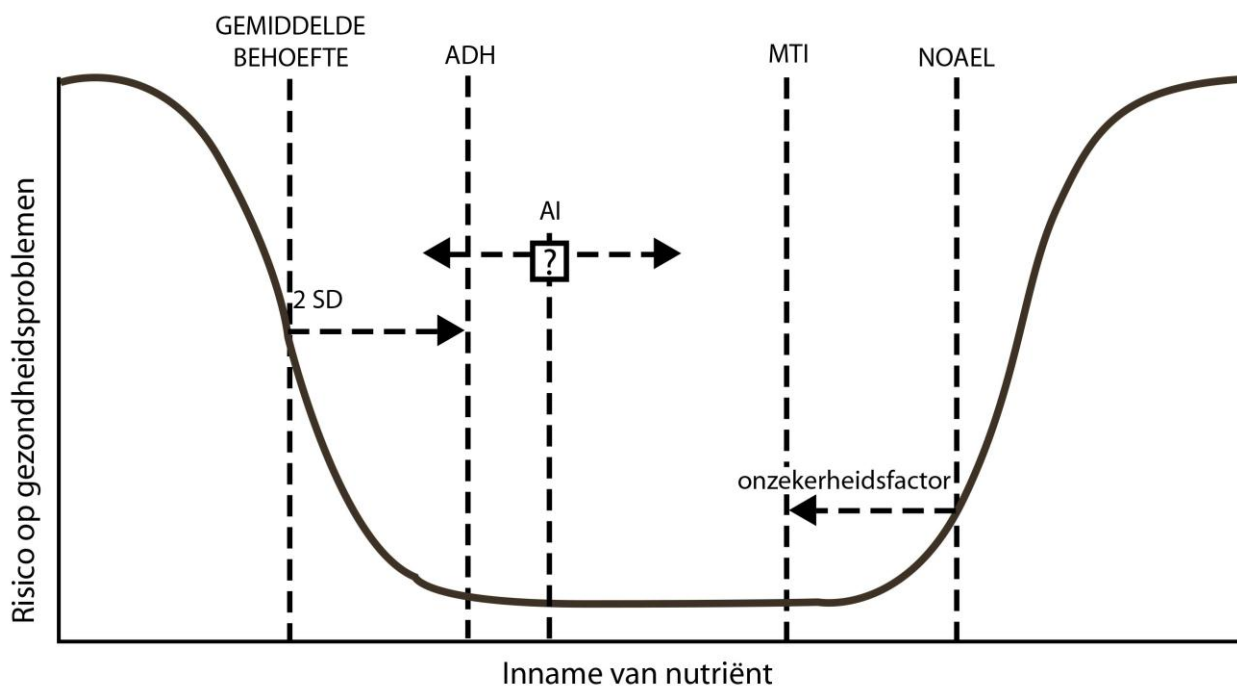
Mo	Molybdeen
5-MTHF	L-5-methyltetrahydrofolaat
MTI	Maximale toelaatbare inname - <i>Tolerable Upper Intake Level</i> (UL)
NAD	Nicotinamide adenine dinucleotide
NADP	Nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NIS	<i>Sodium Iodine Symporter</i>
NLM	<i>National Library of Medicine</i>
NNR	<i>Nordic Nutrition Recommendations</i>
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
NPC	<i>Nutritional Prevention of Cancer Study</i>
P	Fosfor
PMG	Pteroylmonoglutaminezuur
POVZ	Poly-onverzadigde vetzuren - <i>Poly unsaturated fatty acids</i> (PUFA)
PP	<i>Pellagra Preventing</i>
PWG VGVV	Permanente werkgroep Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen
RE	Retinol equivalent
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> - Ribonucleïnezuur
SACN	<i>Scientific Advisory Committee on Nutrition</i>
SCF	<i>Scientific Committee on Food</i>
Se	Selenium
SeCYS	Selenocysteïne
SELECT	<i>Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial</i>
SeMET	Selenomethionine
SeP	<i>Selenoprotein P</i>
SD	Standaarddeviatie
Si	Silicium
SiO ₂	Siliciumdioxide
Si(OH) ₄	Siliciumzuur
SLC 30	<i>Solute-link carrier 30</i>
T3	Trijodothyronine
T4	Thyroxine of tetraiodothyronine
α-TE	α-tocopherol equivalent
TETRAC	<i>Tetraiodothyroacetic acid</i>
tHcy	totale Homocysteïne
TRIAC	<i>Triiodothyroacetic acid</i>
TrxR	Thioredoxine reductase
VCP	Voedselconsumptiepeiling
TSH	Thyroid stimulerend hormoon of <i>Thyroid stimulating hormone</i>
VDR	<i>Vitamin-D receptor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i> – Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)
XD	Xanthine dehydrogenase
XO	Xanthine oxidase
ZIP	ZRT, IRT-like Protein (ZRT: <i>Zinc regulated transporter</i> ; IRT: <i>Iron regulated transporter</i>)
Zn	Zink
ZnT	<i>Zinc Transporting protein</i>

DEFINITIES

ADH	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid	PRI	<i>Population reference intake</i>
	De ADH dekt de behoefte van meer dan 97,5% van de bevolking. De ADH kan alleen worden berekend als er voldoende gegevens zijn om een gemiddelde behoefte te schatten. Wanneer de behoefte normaal verdeeld is en we ook weten binnen welke grenzen mensen verschillen in deze behoefte (de tussenpersoonsvariatie) dan wordt de ADH vastgesteld op de gemiddelde behoefte plus twee keer de SD van die behoefte.		
AI	Adequate inname		
	Als de gemiddelde behoefte en daarmee de ADH niet te bepalen zijn wordt een "adequate inname" (AI) voorzien ; die voorziet in de behoefte van vrijwel de hele bevolking. De AI zal veelal hoger zijn dan de ADH wanneer deze vast te stellen zou zijn.		
MTI	Maximale toelaatbare inname	UL	<i>Tolerable upper intake level</i>
	De MTI of UL is het hoogste niveau van inname waarbij geen schadelijke effecten waargenomen of te verwachten zijn volgens de momenteel beschikbare gegevens.		
NOAEL	No observed adverse effect level		
	De NOAEL is het hoogste niveau van inname waarbij geen effecten van overdosering zijn waargenomen.		

In voedingsaanbevelingen voor de bevolking worden noodzakelijkerwijze hoeveelheden aangegeven die nuttig en veilig zijn voor de gezondheid van de grote meerderheid van de populatie. Deze hoeveelheden zullen steeds hoger zijn dan de "gemiddelde behoeften" van de bevolking die overeenkomen met hoeveelheden die nodig zijn om de behoeften van de helft van de bevolking te verzekeren. Door de "gemiddelde behoefte" te vermeerderen met twee standaard deviaties van de gemiddelde behoefte berekent men de "Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid" of ADH (zie Figuur 1). Deze hoeveelheid dekt dan de behoefte van > 97,5 % van de bevolking. Indien de gemiddelde behoefte niet gekend is, wordt een "adequate inname" (AI) berekend ; die voorziet in de behoefte van vrijwel de hele bevolking. De AI zal veelal hoger zijn dan de ADH wanneer deze vast te stellen zou zijn. In Figuur 1 worden ook de MTI en de NOAEL voorgesteld.

Figuur 1: Schematisch verband tussen de individuele inname van een nutriënt en het risico op een gezondheidsprobleem



ADH: Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid

AI: Adequate Inname

MTI: Maximale Toelaatbare Inname

NOAEL: (No Observed Adverse Effect Level) –
hoogste niveau van inname waarbij geen effecten van overdosering zijn waargenomen

SD: Standaard Deviatie

Bron: Gebaseerd op Gezondheidsraad Nederland

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

1.1 Het herzieningsproces

Op 9 januari 2014, ontving de HGR een vraag van het Directoraat-Generaal Dier, Plant en Voeding (DG4) om de maximale gehalten van bepaalde nutriënten die worden toegelaten in voedingsmiddelen of in voedingssupplementen te herzien; dit komt neer op een herziening van het nutriëntenbesluit van 3 maart 1992. De vraag werd gesteld om deze maximale gehalten te bepalen voor de algemene bevolking en voor specifieke groepen zoals kinderen en andere gevoelige populatiegroepen. Dit advies werd gevraagd voor volgende nutriënten:

- Vitaminen B1, B2, B3, B5, B6, B8 (biotine), B9 (foliumzuur), B12, C, D, E en K;
- Mineralen: Cu, Se, Mo, F, B, Cr, I en Si.

De aanvraag werd toevertrouwd aan de permanente werkgroep (PWG) Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen (VGVV) van de HGR. De HGR kreeg de aanvraag op een moment waarop voorbereidingen waren getroffen voor de herziening van de voedingsaanbevelingen voor België, waarvan de laatste uitgave van 2009 dateert (HGR, 2009). Er werd dan ook beslist om een werkmethode te gebruiken die bruikbaar was voor beide projecten. Ten einde alle vitamines en sporenelementen in één advies te behandelen, werden aan de lijst ook vitamine A, Fe, I, Mn en Zn toegevoegd. Per nutriënt werd getracht een bepaalde structuur aan te houden waarbij, na een inleiding, de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) of de adequate inname (AI) worden gegeven, de maximale toelaatbare inname (MTI), de belangrijkste bronnen van dit nutriënt en praktische aanbevelingen.

1.2 Wetgeving

Het hoger vermelde KB van 3 maart 1992 heeft ongetwijfeld een einde gemaakt aan een reglementaire lacune in België op het vlak van het in de handel brengen van voedingssupplementen. Dit door het vastleggen van zowel de aard van de vergunde essentiële nutriënten (vitaminen, mineralen en andere stoffen met een nutritioneel belang) als hun dagelijkse aanvaardbare hoeveelheid (indicatie van een aanvaardbare minimale en maximale dagelijkse waarde voor elk nutriënt). Steunend op de voedingsaanbevelingen van de HGR heeft dit KB geleid tot de sanering van de toenmalige anarchistische markt. Er kon een einde worden gesteld aan het in de handel brengen van preparaten met duidelijke risico's voor de volksgezondheid, om redenen die varieerden van de aanwezigheid van bestanddelen waarvan de nutritionele waarde niet is aangetoond, over buitensporige hoeveelheden tot ongeschikte combinaties. Ook konden de indicaties en de grenswaarden vastgelegd worden van dergelijke preparaten, waarover frequent beweringen werden gemaakt over allerlei soorten eigenschappen zonder dat hun onschadelijkheid of hun werkzaamheid werd aangetoond, ondanks het bestaan van een KB ter reglementering van de "reclame" voor voedingsmiddelen (KB van 17 april 1980). Deze regelgeving werd geleidelijk aan aangevuld met andere wettelijke bepalingen betreffende "planten en producten op basis van planten" (KB van 29 augustus 1997), de chemische vormen van nutriënten in voedingssupplementen (KB van 21 mei 2003) en de fabricage van en de handel in voedingssupplementen die andere stoffen bevatten dan nutriënten en planten (KB "andere stoffen" van 12 februari 2009). Lacunes werden ook op Europees niveau weggewerkt, met name door het vergunnen van bepaalde "claims" voor nutriënten (*EC-EU register on nutrition and health claims*, 2013). Tot slot nemen we sinds kort op Europees niveau geregeld de uitgave waar

van voedingsaanbevelingen betreffende verschillende essentiële nutriënten (zie EFSA-rapporten in de aparte hoofdstukken).

De samenstelling van voedingssupplementen wordt op dit ogenblik gereguleerd door een Europese richtlijn van 2002 (2002/46/EG), die enerzijds de aard van de toegelaten vitaminen en mineralen en anderzijds de vergunde chemische vormen ervan bepaalt. Er worden echter geen minimale en maximale aanbevolen nutriëntgehalten vermeld, terwijl hier een grote nood aan is. Sinds het verschijnen van deze richtlijn werden in dit domein geen verdere ontwikkelingen meer waargenomen. Deze omstandigheden zouden een herziening van het Belgisch KB van 1992 rechtvaardigen waarbij er rekening zou moeten worden gehouden met de recentste gegevens over de nutriënten in de samenstelling van voedingssupplementen. Het is niettemin belangrijk om erop te wijzen dat deze voedingspreparaten in geen geval mogen worden voorgesteld als geneesmiddelen, zelfs al kunnen deze laatste nutriënten bevatten. Voor de erkenning van geneesmiddelen is er immers een specifieke wetgeving (waaronder het KB van 25 maart 1964) op basis waarvan precieze indicaties kunnen worden aangebracht die op een specifiek bewijsniveau steunen. Dit is een fundamenteel onderscheid gezien de waargenomen tendens om de verwarring tussen voedingssupplementen en geneesmiddelen in stand te houden, al was het maar door een bijzondere presentatie of door de toegekende gezondheidsbeweringen.

In dit opzicht worden voedingssupplementen in de huidige wetgeving goed omschreven “als levensmiddelen met tot doel het normale voedingspatroon te vervolledigen; ze vormen een geconcentreerde bron van één of meerdere nutriënten of andere bestanddelen met een nutritioneel of fysiologisch effect en worden gecommmercialiseerd in dosissen die kunnen worden ingenomen in afgemeten kleine hoeveelheden.” Hieruit blijkt dus dat het de bedoeling is dat deze preparaten de gewone voeding aanvullen, in het bijzonder wanneer deze niet voorziet in alle nutriënten die nodig zijn voor een goede ontwikkeling en het behoud van een optimale gezondheid. De in te nemen hoeveelheden van deze nutriënten moeten overeenstemmen met deze die op basis van algemeen aanvaarde wetenschappelijke gegevens werden opgesteld. Een volledig overzicht van de wetgeving vindt u via onderstaande linken (geraadpleegd op 03/06/2015):

<http://www.health.belgium.be/eportal/foodsafety/foodstuffs/foodsupplements/index.htm>

<http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/supplements.htm>.

1.3 Aanbevolen innamen en aanvaardbare maximale hoeveelheden

De aanvaardbare hoeveelheden aan nutriënten in voedingssupplementen worden uitgedrukt volgens de totaal verbruikte hoeveelheid per dag. Er wordt hierbij rekening gehouden met

- (i) de veilige bovengrenzen die aan de hand van een risicobeoordeling op basis van wetenschappelijke gegevens zijn vastgesteld en waarbij in voorkomend geval rekening wordt gehouden met de variërende mate van gevoeligheid van verschillende groepen consumenten en met
- (ii) de inname van nutriënten uit andere voedingsbronnen (buiten supplementen). Naast de voedingsaanbevelingen voor België wordt in deze brochure ook voor elk nutriënt de maximale toelaatbare inname gespecificeerd (MTI). Deze waarden zijn vergelijkbaar met de Upper Levels of UL's van de EFSA (2006). Het Europees Agentschap definieert deze als volgt: “*Tolerable upper intake level (UL) is the maximum level of total chronic daily intake of a nutrient (from all sources) judged to be unlikely to pose a risk of adverse health effects to humans. Tolerable intake in this*

context connotes what is physiologically tolerable and is a scientific judgment as determined by assessment of risk, i.e. the probability of an adverse effect occurring at some specified level of exposure. ULs may be derived for various lifestage groups in the population. The UL is not a recommended level of intake. It is an estimate of the highest level of intake which carries no appreciable risk of adverse health effects".

Via deze gegevens (MTI's of UL's) ligt de nadruk meer op de afwezigheid van gevaar voor de gezondheid van het verbruik van hoge hoeveelheden van nutriënten dan op de werkelijke nutritionele behoefte van de bevolkingsgroepen. De bovengrenzen zijn zeker belangrijk, maar ze zijn slechts een van de beoordelingscriteria voor het vastleggen van aanvaardbare gehalten in voedingssupplementen. De belangrijkste bekommernis van officiële instellingen die verantwoordelijk zijn voor het vastleggen van voedingsaanbevelingen (waaronder de HGR in België) is immers het bepalen welke voedingsinname van nutriënten voldoet aan de lichamelijke behoeften van het merendeel van de bevolking, met inbegrip van groepen met bijzondere behoeften naargelang leeftijd, lichamelijke toestand of aandoening. Concreet vertaalt deze bekommernis zich in het vastleggen van de ADH, een waarde die juist verondersteld wordt om de behoefte van meer dan 97,5 % van de bevolking te dekken (zie definities).

Het eventuele gebruik van een voedingssupplement is dus in de eerste plaats bedoeld om de gewone voeding aan te vullen die mogelijk onvoldoende is en het is zeker niet de bedoeling om die te vervangen of om therapeutische of farmacologische effecten na te streven. Het lijkt dus gerechtvaardigd dat de door de Belgische wetgeving aanvaarde bovengrenzen voor voedingssupplementen binnen deze doelstellingen kaderen. Een zekere flexibiliteit (tolerantie) om een aanpassing aan bijzondere situaties toe te laten is natuurlijk wel nodig, maar het gaat er vooral om elk risico voor de gezondheid te vermijden, in het bijzonder voor nutriënten die in een te hoge dosis toxisch kunnen zijn, zoals vitamine A en D en bepaalde micronutriënten (Cr, F, I, Se, enz.).

Meer in het algemeen zou een Belgische en Europese wetgevende aanpak die enkel rekening houdt met MTI's (of UL's) het onnodig verspillen van middelen en een algemene milieuvervuiling in de hand werken voor dosissen die inderdaad niet toxisch zijn maar wel nutteloos voor de gezondheid van de consument.

1.4 Supranutritionele inname en megadosissen

Voedingsinterventies met behulp van preparaten die hoeveelheden aan essentiële nutriënten aanbrenge die ruim de ADH overschrijden (bijvoorbeeld tot meer dan 2 à 3 keer de ADH) zijn slechts in een beperkt aantal gevallen te verantwoorden (uitgesproken voedingstekort, ernstige malabsorptie, toegenomen behoefte door lichamelijke toestand of pathologie, enz.). In de dagelijkse praktijk en met het oog op gezondheidspromotie zijn supplementen met hoeveelheden dicht bij de ADH dus doorgaans ruim voldoende. Daarentegen wordt er jammer genoeg vastgesteld dat bepaalde praktici een oplossing zien in "supranutritionele" inname van "megadosissen" voor problemen die meestal het strikt nutritionele kader te buiten gaan. Deze tendensen worden soms gezien bij aanhangers van onconventionele en/of weinig gevalideerde gezondheidsbenaderingen, met de wisselende benaming van "natuurlijke geneeskunde", "microvoeding" of "orthomoleculaire voeding". De wetenschappelijke onderbouw van dergelijke praktijken is zwak en de drijfveren erachter zijn helaas vaak ingegeven door winstbejag.

Ter illustratie, uit de onderstaande reeks van feiten komen duidelijke argumenten naar voren die in het nadeel van de "supranutritionele" behandelingen spelen. De meeste gevallen zullen overigens in meer detail in de afzonderlijke hoofdstukken van dit document besproken worden:

- In een groot aantal interventiestudies met nutriënten in supranutritionele dosissen (meer dan 2 tot 3 keer de ADH) werden de verwachte resultaten niet waargenomen, maar lagen deze zelfs aan de oorsprong van bijwerkingen van variabele ernst. Dit was zo voor bepaalde antioxidanten waaronder bètacaroteen, vitamine E of Se, waarvan de verantwoordelijkheid bij het optreden van longkanker of prostaatkanker en hart- en vaatziekten werd aangestipt. Nog schokkender is dat meerdere recente analyses op het gebrek aan effect wijzen van bepaalde nutriënten in de preventie van hart- en vaatziekten of kankers en aldus het nut van deze nutriënten op losse schroeven zet (Graziano et al., 2012; Myung et al., 2013; Potter, 2014).
- Andere studies rapporteren "paradoxale" effecten bij supranutritionele dosissen waaruit blijkt dat een lichamelijk gunstig effect kan omslaan in een toxisch effect vanaf een bepaald innameniveau. Dit geldt ook voor bepaalde antioxidanten die zich in hoge dosissen kunnen omvormen tot pro-oxidanten (Rietjens et al., 2002).
- Voor sommige nutriënten met een verwante structuur tonen onderzoeken aan dat de inname van een te hoge dosis van bepaalde nutriënten de goede absorptie van andere aantast. Dit is bijvoorbeeld bij luteïne en lycopeen het geval, die in hoge dosissen de absorptie van bètacaroteen tegenwerken. Dit heeft schadelijke gevolgen, want deze nochtans nauw verwante carotenoïden hebben echter eigenschappen die niet altijd combineerbaar zijn (provitamine A effect en antioxiderend effect) (Wang et al., 2010). Dit valt onder het bredere domein van antagonismen die in het bijzonder bij hoge dosissen waarneembaar zijn (bijvoorbeeld: het antagonisme Cu/Zn of Mn/Ca).
- Evidente risico's gaan gepaard met een chronisch verbruik van bepaalde nutriënten, zelfs bij een matige dosis, bijvoorbeeld voor Se en vitamine E (risico op prostaatkanker), of voor vitamine D (risico op hypercalcemie, neurologische aandoeningen of nierlithiase) (Klein et al., 2011 ; Kristal et al., 2014). Zelfs voor een relatief atoxische nutriënt zoals vitamine C, toont een studie aan dat het dagelijks verbruik van tweemaal 1.000 mg/dag ascorbinezuur een verhoogd risico op nierstenen met zich meebrengt (Massey et al., 2005).
- Tenslotte blijken bepaalde hoge dosissen zelfs volledig nutteloos, omdat het lichaam ze niet opneemt. Het gaat dan ook om het bedriegen van de consument of op z'n minst om een verspilling van kostbare stoffen, wat vooral te betreuren is op een moment waarop de maatschappij zich bekommert om "duurzaamheid". Dit is het geval voor doseringen van 1000 mg vitamine C per dag of bij buitensporige hoeveelheden van groep B vitaminen. Hetzelfde geldt voor Mn of Mo waaraan er zeer zelden een tekort is en het dus helemaal niet aan te raden is om aanvullende hoeveelheden aan de voeding toe te voegen. Ook voor fluor wordt op dit ogenblik het gebruik van orale voedingssupplementen volledig afgeraden (zie het overeenstemmende hoofdstuk).

1.5 Voedingssupplementen en geneesmiddelen

Voedingssupplementen zijn geen geneesmiddelen hoewel de componenten ervan (vitaminen, sporenelementen) wel degelijk curatieve of preventieve eigenschappen bezitten in het bijzonder met betrekking tot ziekten die te maken hebben met tekorten aan deze nutriënten. Om te voorkomen dat eventueel misbruik wordt gemaakt van eigenschappen die toegekend worden aan voedingssupplementen of aan verrijkte voedingsmiddelen, heeft de EU regelgeving voorzien omtrent het gebruik van “beweringen” (claims). Als beweringen worden aanzien alle boodschappen of voorstellingen die niet verplicht zijn volgens de nationale of gemeenschapsautoriteiten, inclusief voorstellingen in beeld, grafiek of symbolen die beweren, veronderstellen of impliceren dat een voedingssupplement of een voedingsmiddel speciale eigenschappen bezit. Hieronder vallen zowel nutritionele, functionele als gezondheidseigenschappen. EFSA heeft aldus bepaalde beweringen geëvalueerd en al of niet toegelaten; deze beweringen zijn opgenomen in het rapport “*EC-EU Register on nutrition and health claims, 2013*”. Dergelijke gegevens zijn evenwel constant in ontwikkeling en vatbaar voor wijzigingen. Het was niet de bedoeling deze gegevens in de huidige voedingsaanbevelingen op te nemen. In sommige hoofdstukken wordt er meer in detail naar verwezen in het bijzonder bij beweringen die niet goed onderbouwd zijn of omstreden op basis van recente wetenschappelijke gegevens.

Producten die in België geregistreerd zijn als geneesmiddelen en essentiële nutriënten bevatten worden beschreven in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (jaarlijks uitgegeven door het BCFI) onder de rubriek “Mineralen, vitaminen en tonica”. Meerdere ervan zijn inderdaad geïndiceerd voor de behandeling van personen met bepaalde klinische afwijkingen. Het gebruik ervan voor medische doeleinden vergt een correcte diagnose, een gepaste behandeling en opvolging ervan. Deze producten zijn niet op een systematische wijze in deze voedingsaanbevelingen opgenomen maar worden hier en daar vermeld. Maar sommige van deze producten die in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium zijn opgenomen hebben wel degelijk een nutritioneel karakter (als supplementen bij personen met een risico op een tekort). De paradoxale aanwezigheid van deze producten in het geneesmiddelenrepertorium heeft te maken met het feit dat het de producent is die beslist waar zijn product onder te brengen. De erkenning als geneesmiddel vereist veel meer voorwaarden, onder meer naar het bewijs van het nut, dan wat wordt gevraagd voor de notificatie van een voedingssupplement bij de FOD Volksgezondheid (cfr. notificatieprocedure en databank FOODSUP geraadpleegd op 03/06/2015: http://www.health.belgium.be/eportal/foodsafety/foodstuffs/foodsupplements/841608_NL).

Los van deze verschillen is het zo dat in sommige van deze producten die als geneesmiddel zijn erkend bijzonder hoge concentraties aan bepaalde nutriënten voorkomen en dat bij het gebruik ervan de MTI's die in deze voedingsaanbevelingen worden aangegeven daardoor overschreden worden. Dit is bijvoorbeeld het geval voor producten met Vitamine B componenten waarbij de aanbreng als geneesmiddel soms 5, 10 of 50 maal hoger is dan de MTI die in deze voedingsaanbevelingen worden gegeven. Dergelijke hoge concentraties vergen een speciale opvolging en zijn op zich enkel gerechtvaardigd in speciale condities waar een snelle correctie moet worden bekomen van een tekort dat te maken heeft met bv. malabsorptieproblemen, metabolische stoornissen of een ernstig verlies aan essentiële nutriënten. Farmacologische effecten kunnen ook het gebruik van hoge dosissen motiveren (bv. bij onderzoek naar antagonismen).

1.6 Tijdige aanbevelingen

Deze brochure kadert dus in de vijfjaarlijkse herziening van de voedingsaanbevelingen van de HGR, de Belgische gezondheidsautoriteit die hiervoor bevoegd is. De aanbevelingen zijn op dit ogenblik doelbewust beperkt tot vitamines en essentiële sporenelementen en tot enkele mineralen met een mogelijk belang voor de voeding. In de nabije toekomst zullen deze aangevuld worden met de herziening van de gegevens betreffende andere nutriënten (macromineralen, eiwitten, vetten, koolhydraten en water). Ten opzichte van de vorige uitgaven (HGR, 2009) zijn de verschillende hoofdstukken nog meer gestructureerd en wordt er voor het eerst resoluut voor praktische aanbevelingen gekozen die meteen bruikbaar zijn voor voedingsdeskundigen en de verschillende beoefenaars van de geneeskunde. Hierbij wordt steeds een constructieve en eenduidige houding aangenomen ten opzichte van toevoegingen aan voedingsmiddelen en van de samenstelling van voedingssupplementen.

Volgens de experts die hieraan hebben meegewerkt, komt dit document als groepen in een domein dat rechtstreeks verband houdt met de gezondheid van de mens. Het domein is echter voortdurend in ontwikkeling en staat flink onder druk. Ten opzichte van de vorige uitgave (HGR, 2009) zijn er talrijke wijzigingen aangebracht die het gevolg zijn van de evolutie van de fundamentele wetenschappelijke kennis, maar ook van het testen van deze kennis in praktische situaties gaande van individuele menselijke toepassingen (gepersonaliseerde geneeskunde) over beperkte groepen tot grote epidemiologische studies of interventies en ook in meta-analyses waarvan er de laatste jaren een veelvoud zijn uitgevoerd en gepubliceerd. Deze uitgave is het bewijs dat er niets zeker is in de wetenschap en dat regelmatige herzieningen van concepten en andere paradigma's meer dan ooit noodzakelijk zijn. Hopelijk wordt er dan ook goed gebruik van gemaakt.

Referenties :

- BCFI – Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium, 2014.
- EC – European Commission. EU Register of nutrition and health claims. 2013. <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>
- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. [Parma](#): EFSA ; 2006.
- Graziano JM, Sesso HD, Christen WG et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men. The Physician's Health Study II Randomized Controlled Trial. J Am Med Assoc 2012; 308(18):E1-E10.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Klein EA, Thompson IM, Tangen C, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). J Am Med Assoc 2011; 306(14):1549-1556.
- Kristal AR, Darke AK, Morris S. et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin E supplementation on prostate cancer risk. J Natl Cancer Institute 2014; 106(3).
- Massey L, Liebman M and Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. J Nutr and Metab 2005; 135:1673-1677.

- Myung SK, Ju W, Cho B et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis of randomized controlled trial. *British Med J* 2012; 346(f10):1-22.
- Potter JD. The failure of cancer chemoprevention. *Carcinogenesis* 2014; 35(5):974-982.
- Rietjens I, Boersma M, de Haan L. et al. The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. *Environm Toxicol Pharmacol* 2002 ; 11 :321333.
- Wang Y, Illingworth R, Connor SL et al. Competitive inhibition of carotenoid transport and tissue concentrations by high dose supplements of lutein, zeaxanthin and beta-carotene. *Eur J Nutr* 2010; 49(6):327-336.

2. METHODOLOGIE

Na analyse van het onderwerp hebben het College en de voorzitter van de permanente werkgroep bevoegd voor het domein Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen (VGVV) de nodige expertises bepaald.

Er werd binnen de permanente werkgroep VGVV een *ad hoc* werkgroep samengesteld waarin de volgende expertises vertegenwoordigd waren: voedingswetenschappen, pediatrie, kindergastroenterologie, preventieve geneeskunde, volksgezondheid, *public health nutrition*, epidemiologie, fysiologie en fysiopathologie van de voeding, fysiopathologie van obesitas, van het metabolisch syndroom en van diabetes type 2, toxicologie, klinische biologie, therapeutische chemie, diëtetiek, voeding en gezondheid.

De experts van de *ad hoc* werkgroep hebben een algemene en een *ad hoc* belangenverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de relevante wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale bevoegde organisaties ter zake (*peer reviewed*) alsook op de opinie van experts. De literatuur van 2007-2014 werd op een systematische wijze nagezien naar nieuwe informatie over het onderwerp met bijzondere aandacht voor systematische reviews en meta-analyses. De voedingsaanbevelingen voor België 2009 werden verder als basisdocument gebruikt. Door het wetenschappelijk secretariaat van de HGR werd een overzicht gemaakt van wat in andere landen en door de EU over het onderwerp is uitgebracht in rapporten en adviezen.

Na goedkeuring van het advies door de *ad hoc* werkgroep en door de permanente werkgroep bevoegd voor het domein VGVV werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

3. VITAMINEN

De vitaminen worden niet in alfabetische volgorde besproken. Eerst worden de vetoplosbare vitaminen behandeld (A, D, E en K) en daarna de wateroplosbare (de 8 vitaminen van de B groep en vitamine C).

3.1 Vitamine A en carotenoïden met provitamine A activiteit

3.1.1 Inleiding

De term “vitamine A” verwijst naar natuurlijke componenten die de biologische activiteit van retinol bezitten (IUPAC-IUB, 1982). Deze term omvat het geheel van de natuurlijke verbindingen aanwezig in producten van dierlijke oorsprong (retinol en zijn esters) en in producten van plantaardige oorsprong (carotenoïde voorlopers van vitamine A of provitamine A) (IUPAC-IUB, 1982; West, 2002). Carotenoïden zijn plantaardige pigmenten waarvan er 50 tot 60 goed gekend zijn, waaronder luteïne, lycopene en β -caroteen. Slechts enkele carotenoïden zijn voorlopers van retinol: β -caroteen, α -caroteen en β -cryptoxanthine. Het is vooral aan deze precursoren van vitamine A uit de voeding dat hier aandacht wordt besteed. Andere functies van carotenoïden worden hier buiten beschouwing gelaten. De vitamine activiteit wordt uitgedrukt ten opzichte van die van retinol met als eenheid het retinol equivalent (RE), dat de voorkeur krijgt boven de internationale eenheden (IE). Zoals recent door EFSA herzien en rekening houdend met de tegenstrijdige gegevens uit de literatuur, is het redelijk om op basis van de huidige kennis 1 μ g RE gelijk te stellen aan 1 μ g retinol, 6 μ g β -caroteen en 12 μ g andere carotenoïden met provitamine A activiteit (EFSA, 2015) en dit onafhankelijk van de bron die de actieve molecule bevat (voedingsmiddel of supplement). De plasma retinol concentraties weerspiegelen niet de orale inname van vitamine A, noch van provitamine A, noch van suppletie met vitamine A (EFSA, 2015). Plasma retinol concentraties reflecteren de voorraad in de lever enkel bij ernstige depletie (< 20 μ g retinol/g lever) of bij zeer hoge concentraties (> 300 μ g/g lever). Een plasma retinol concentratie onder 200 μ g/l wordt aanzien als cut-off voor inadequate vitamine A status (EFSA, 2015). In het algemeen wordt aangenomen dat de plasma retinol concentratie wordt beïnvloed door een aantal factoren die niets met de vitamine A-status te maken hebben, waaronder infecties en ontstekingen, die de interpretatie van deze biomarker bemoeilijken. Daarnaast worden plasma retinol concentraties vrijwel constant gehandhaafd over een breed scala van vitamine A inname (EFSA, 2015).

Vitamine A is betrokken bij het zicht, de groei en ontwikkeling, de integriteit van epitheelcellen, de immuniteit, de celdifferentiatie en de voortplanting (West, 2002; Gudas et al., 1994). Een van de essentiële functies van retinol is gekoppeld met de cyclus van rodopsine die de ooggevoeligheid voor het licht bepaalt. Rodopsine, een pigment aanwezig in de staafcellen van het netvliesepitheel, bevat retinaldehyde, afkomstig van de omzetting van all-trans retinol. Het licht bevordert de isomerisatie van de 11-cis vorm naar all-trans retinol, hetgeen een wijziging van de ruimtelijke structuur van rodopsine met zich meebrengt. Dit veroorzaakt verschillende biochemische reacties die leiden tot de overdracht van de impuls op de gezichts zenuwen, waarna de all-trans zijn cis-vorm terugneemt en de cyclus van het zicht opnieuw initieert. De integriteit van het netvlies is afhankelijk van de inname aan vitamine A. Daarom is de afname van de gezichtsscherpte bij schemerlicht (“nachtblindheid” of “hemeralopie”) een van de eerste klinische tekens van vitamine A-tekort. Het risico op een vitamine A deficiëntie treft vooral landen

waar de inneming van vetrijke producten (zelfs van plantaardige oorsprong die carotenoïden bevatten) erg laag is en waar geen slachtafval (belangrijke alternatieve bron van vitamine A) wordt verbruikt.

Een evaluatie van de behoeften kan niet gebeuren op basis van het retinolgehalte in het plasma dat immers niet representatief is voor de vitamine A status van het organisme. Verschillende carotenoïden werden in verband gebracht met preventie van chronische ziekten. Lycopeen werd in verband gebracht met een mogelijke bescherming tegen prostaatkanker; dit werd echter tegengesproken in een meta-analyse van Chen et al. (Chen et al., 2013); luteïne (wortels, spinazie, eigeel) en zeaxanthine (maïs) zouden beschermen tegen verdere aftakeling van bestaande maculadegeneratie en tegen cataract (Ma et al., 2012; Ma et al., 2014). Er kon geen preventieve bescherming waargenomen worden van carotenoïden tegen colorectale kanker (Pais & Dumitrascu, 2013); er werd zelfs een stijging van het risico op longkanker waargenomen (Tanvetyanon & Bepler, 2008). In een meta-analyse van interventiestudies werd een suppletie met carotenoïden geassocieerd aan een stijging van de totale mortaliteit (Bjelakovic, 2013).

3.1.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine A

In 2009 heeft de HGR zich gesteund op gegevens van FAO/WHO om voedingsaanbevelingen op te stellen. Voor volwassen mannen en vrouwen werd toen een ADH voorgesteld van respectievelijk 600 en 500 µg RE/dag en van respectievelijk 800 en 850 µg RE/dag voor zwangere vrouwen en bij borstvoeding (FAO/WHO,1988). Sindsdien hebben de Scandinavische landen hun aanbevelingen herzien en de ADH voor vitamine A gebracht op 900 µg RE/dag voor mannen en 700 µg RE /dag voor vrouwen. Voor kinderen van 2 tot 5 jaar is dit 350 µg RE/dag, tussen 6 en 9 jaar 400 µg RE/dag en van 10 tot 13 jaar 600 µg RE/dag (NNR, 2012). In 2015 heeft EFSA een rapport uitgebracht dat betrekking heeft op de ADH voor vitamine A (EFSA, 2015). De Europese experts hebben daarbij op een originele wijze de behoefte aan retinol ingeschat. Ze gaan er van uit dat een retinol gehalte van 20 µg RE/g leverweefsel van volwassenen een voldoende niveau vertegenwoordigt om een adequate concentratie aan plasmaretinol te verzekeren, om klinische tekens van een tekort te voorkomen en om voldoende reserves aan dit vitamine te verzekeren. Gebruik makend van een isotopentechniek en rekening houdend met de biologische variabiliteit en met onzekerheden die met de procedure te maken hebben, komt EFSA tot een aanbeveling (ADH) van 750 µg RE/dag voor volwassen mannen en van 650 µg RE/dag voor volwassen vrouwen. Dezelfde hoeveelheid is weerhouden voor kinderen en adolescenten en werd geëxtrapoleerd in functie van lichaamsgewicht en groeicurve. Voor zwangere vrouwen werd 50 µg RE/dag toegevoegd tijdens de gehele zwangerschap om te voldoen aan de behoefte van de foetus. Tijdens de borstvoeding periode werd de ADH sterk verhoogd rekening houdend met het verlies via de moedermelk; de verhoging bedraagt dan 530 µg RE/dag. Deze aanbevelingen verschillen niet zo veel van wat de HGR in de vorige voedingsaanbevelingen heeft gegeven; om coherent te zijn met de Europese aanbevelingen neemt de HGR thans voor België de aanbevelingen van EFSA over.

Tabel 1: Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine A

Leeftijd	Geslacht	Vitamine A*, µg/dag
0-6 maand	M/V	-
7-12 maand	M/V	250
1-3 jaar	M/V	250
4-6 jaar	M/V	300
7-10 jaar	M/V	400
11-14 jaar	M/V	600
15-17 jaar	M	750
	V	650
Volwassenen (> 18 jaar)	M	750
	V	650
Zwangerschap	V	700
Borstvoeding	V	1350

*uitgedrukt in retinol equivalenten

3.1.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine A

Een teveel aan vitamine A komt slechts zelden voor, tenzij men vaak lever eet of hoog gedoseerde supplementen neemt. Door een chronische inname van hoge dosissen kan een concentratie verkregen worden die teratogeen kan zijn. In epidemiologische studies werd hypervitaminose A geassocieerd aan osteoporose en heupfracturen (EFSA, 2015).

Volgens EFSA bedraagt de MTI: 800 µg RE/dag voor kinderen van 1 tot 3 jaar; 1100 µg RE/dag voor kinderen van 4 tot 6 jaar; 1500 µg RE/dag voor kinderen van 7 tot 10 jaar; 2000 µg RE/dag voor jongeren van 11 tot 14 jaar; 2600 µg RE/dag voor jongeren van 15 tot 17 jaar; en 3000 µg RE/dag voor volwassenen (EFSA, 2015). De HGR adviseert om deze MTI's grotendeels over te nemen, zeker ook tijdens de zwangerschap.

Tabel 2: Maximale toelaatbare inname voor vitamine A

Leeftijd	Vitamine A*, µg/dag
1- 3 jaar	800
4-6 jaar	1100
7-10 jaar	1500
11-14 jaar	2000
15-18 jaar	2600
Volwassenen	3000

*uitgedrukt in retinol-equivalenten

3.1.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

In de Nederlandse voedselconsumptiepeiling voor jonge kinderen van 2005-2006 varieerde de gemiddelde vitamine A-inname van kinderen van 2 tot 6 jaar in vier groepen naar leeftijd en geslacht van 513 tot 581 µg RE/dag. Ten opzichte van referenties van de IOM (IOM, 2001) had 3 tot 15 % van de kinderen een inname onder de gemiddelde behoefte (Ocké et al., 2008). Resultaten van de voedselconsumptiepeiling van 2003 in Nederland geven aan dat de inname van vitamine A van vrouwen gemiddeld lager is dan de inname van mannen, respectievelijk 667 µg/dag en 991 µg/dag. Ongeveer 20% van de mannen en 35% van de vrouwen heeft een gebruikelijke inname lager dan de gemiddelde behoefte van 625 µg /dag voor mannen en 500 µg /dag voor vrouwen (Kruizinga et al., 2003). Ten opzichte van deze voedselconsumptiepeiling is de mediaan van de vitamine A inname in recentere voedselconsumptiepeilingen in Nederland niet duidelijk veranderd.

Vitamine A komt hoofdzakelijk voor in producten van dierlijke oorsprong: lever van jonge dieren (per 100 g: kalf of vaars: 10.000 µg RE, lam 23.500 µg RE, pluimvee 12.000 µg RE), visleveroliën zoals levertraan (20.000 µg RE/100 g), eigeel (570 µg RE/100 g), volle melk (39 µg/100 ml), zuivelproducten en boter (708 µg/100 g). Vette vissoorten bevatten 30 tot 200 µg RE/100 g. Provitamine A (carotenoïden) bevindt zich in groene bladgroenten (waterkers: 160 µg RE/100 g), rode en gele groenten (rauwe wortelen: 835 µg RE/100 g) en in gele en oranje vruchten zoals mango's (54 µg RE/100 g), abrikozen (96 µg RE/100 g) en papaja's (47 µg RE/100 g).

Het Koninklijk besluit van 2 oktober 1980 betreffende de fabricage en het in de handel brengen van margarine, dierlijke voedingsvetten en minarine bepaalt dat deze producten een minimum van 7,5 tot 9,0 µg retinol per gram moeten bevatten.

Dit betekent dat een goede, gevarieerde voeding in principe voldoende vitamine A oplevert, zonder dat er een risico bestaat op een te hoge inname.

In Scandinavische landen is de gemiddelde inname voor volwassenen 960 tot 1240 µg RE/10 MJ (NNR, 2012). Voor België zijn geen recente cijfers voor de bevolking bekend.

3.1.5 Praktische aanbevelingen

Zoals hoger reeds vermeld is de vitamine A status niet enkel afhankelijk van de inname ervan maar ook van een reeks andere factoren. Een lage plasma retinol concentratie kan ook afkomstig zijn van een onvoldoende toevoer van eiwitten, energie of zink; het kan ook veroorzaakt worden door infecties omdat dan het zink-eiwit dat verantwoordelijk is voor het transport van retinol in het bloed (*retinol-binding-protein* of RBP) niet meer voldoende wordt gesynthetiseerd; aldus kunnen infecties gepaard gaan met een daling van de serumconcentraties van retinol met gemiddeld 25%, onafhankelijk van de vitamine A inname (EFSA, 2015). Een individueel tekort is ook steeds mogelijk in geval van ernstig afwijkend voedingsgedrag en/of in bepaalde zeer ongunstige socio-economische milieus.

Vitamine A kan worden toegevoegd aan het voedingspatroon met verrijkte voedingsmiddelen en met voedingssupplementen met retinol, zijn esters (acetaat en palmitaat) en met beta-caroteen. Rekening houdend met de gebruikelijke inname van vitamine A en met de kleine kans op een

tekort, zou een supplement voor personen die een risico lopen op een tekort, ideaal niet meer moeten bedragen dan de ADH, met andere woorden 750 µg RE/dag voor een volwassen man en 650, 700 en 1350 µg RE/dag voor respectievelijk een volwassen vrouw, een zwangere vrouw en een vrouw tijdens de borstvoedingsperiode.

Een lange termijn inname (gedurende meerdere maanden) van vitamine A in excessieve hoeveelheden (> 7500 µg/dag) veroorzaakt verschillende toxiciteitsymptomen: leverbeschadiging, hoofdpijn, alopecie, beschadiging van het botweefsel. Een nog meer uitgesproken teveel aan vitamine A leidt tot neurotoxiciteit die tot uiting komt in de vorm van intracranieële overdruk, misselijkheid en braken. Een inname van retinol van meer dan 3000 µg RE kan gepaard gaan met teratogene effecten. Dit is de reden dat zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger willen worden wordt aangeraden lever, leverproducten en voedingssupplementen met retinol te mijden. Voor β-caroteen is geen aanvaardbare bovengrens vastgesteld aangezien de inname ervan, zelfs bij herhaling, geen aanleiding geeft tot een hogere retinol concentratie.

Het *World Cancer Research Fund* heeft overtuigend aangetoond dat het dagelijkse gebruik van een supplement met 20 milligram β-caroteen (10 milligram RE) of meer het risico op longkanker verhoogt bij personen die roken of systematisch aan asbest zijn blootgesteld. Deze conclusie is gebaseerd op interventie onderzoek (Gallicchio et al., 2008).

Vitamine A suppletie hoger dan de aanbevolen doseringen laat geen voordelen zien voor de gezondheid, en kan schadelijke effecten hebben (Bjelakovic, 2013). Dit ondersteunt het belang om de samenstelling en dosis in voedingssupplementen in overeenstemming te houden met voedingsadviezen. Om problemen van hypervitaminose A te voorkomen beveelt de HGR aan dat men in voedingssupplementen de ADH met niet meer dan een factor 1,5 zou overschrijden met andere woorden 1125 µg RE/dag voor volwassen mannen en 975 µg RE/dag voor volwassen vrouwen; voedingssupplementen voor zwangere vrouwen zouden niet meer dan 1050 µg RE/dag moeten bevatten en voor vrouwen tijdens de periode van borstvoeding niet meer dan 2025 µg RE/dag.

Referenties:

- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One* 2013; 8(9):e74558.
- Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2013; 59(3):213-23.
- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific opinion on Dietary Reference Values for vitamin A. Parma: EFSA; 2015.
- FAO/WHO – Food and Agriculture Organization / World Health Organization. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation. Rome, Food and Agriculture Organization; 1988.

- Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):372-383.
- Gudas LJ, Sporn MB, Roberts AB. Cellular biology and biochemistry of the retinoids. In: Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS, editors. *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*. New York: Raven Press; 1994. p. 443–520.
- IUPAC – IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN). Nomenclature of Retinoids: Recommendations 1981. *European Journal of Biochemistry*. 1982;129(1):1–5.
- IOM - Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc: a report of the panel on micronutrients. Washington D.C.: National Academy Press; 2001.
- Kruizinga AG, Westenbrink S, Van Bosch LMC, Jansen MCJF. De inneming van omega-3 en -6 vetzuren van vitamines A, D en E bij jongvolwassenen. Aanvullende berekeningen op basis van Voedselconsumptiepeiling 2003. Zeist: TNO Kwaliteit van Leven; 2007: V7451.
- Ma L, Dou HL, Wu YQ, Huang YM, Huang YB, Xu XR, Zou ZY, Lin XM. Lutein and zeaxanthin intake and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2012; 107(3):350-9.
- Ma L, Hao ZX, Liu RR, Yu RB, Shi Q, Pan JP. A dose-response meta-analysis of dietary lutein and zeaxanthin intake in relation to risk of age-related cataract. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252(1):63-70.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Ocké MC, van Rossum CTM, Fransen HP, Buurma EJM, de Boer EJ, Brants HAM e.a. Dutch National Food Consumption Survey - Young Children 2005/2006. Bilthoven: RIVM; 2008: Rapport nr. 350070001/2008.
- Pais R, Dumitraşcu DL. Do antioxidants prevent colorectal cancer? A meta-analysis. *Rom J Intern Med*. 2013 Jul-Dec;51(3-4):152-63.
- Tanvetyanon T, Bepler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):150-7.
- West CE. Vitamin A and carotenoids. In: Mann J, Truswell SA, editors. *Essentials of human nutrition*. Second edition. Oxford: Oxford University Press; 2002: 189-207

3.2 Vitamine D

3.2.1 Inleiding

In de natuur bestaan twee vormen van vitamine D: het vitamine D₂ of ergocalciferol, gesynthetiseerd door gisten en het vitamine D₃ of cholecalciferol gesynthetiseerd door het dier of bij de mens onder invloed van ultraviolet B straling op het 7-dehydrocholesterol. De blootstelling aan UV licht is cruciaal om een voldoende vitamine D gehalte bij de mens te verzekeren. Daarbij moet worden opgemerkt dat door veroudering van de huid veranderingen optreden die de beschikbaarheid van 7-dehydrocholesterol wijzigen. Een tekort aan vitamine D komt veel voor bij kinderen en ouderen vooral naar het einde van de winter en het begin van de lente toe. Gevallen van spierkrampen bij kinderen komen vooral in de maanden april en mei voor of gedurende het hele jaar bij personen die onvoldoende zijn blootgesteld aan zonlicht (ouderen in zorginstellingen, personen die kleding dragen die het hele lichaam bedekt) (Gr, 2008). In Europa wordt vastgesteld dat, naargelang de studies, 40 tot 100 % van de oudere populatie die niet in verzorgingsinstellingen verblijven een tekort aan vitamine D vertonen (Prince et al., 2008). Een tekort bij de zwangere vrouw is oorzaak van een tekort *in utero* en een onvoldoende aanbreng tijdens de zuigelingenperiode wat aanleiding kan geven tot een vertraging van de groei, skeletafwijkingen en een verhoogd risico op heupfracturen op oudere leeftijd. Een tekort aan vitamine D komt nog frequent voor bij zwangere vrouwen in België en in streken met een beperkte blootstelling aan UV straling waar een verrijking met vitamine D van melkproducten niet systematisch gebeurt. Dergelijke situaties compromitteren van bij de geboorte en tijdens de periode van borstvoeding een voldoende aanbreng van vitamine D.

Het vitamine D – dat kan worden opgeslagen in vetweefsel - wordt in de lever omgezet in 25-hydroxyvitamine D dat de belangrijkste circulerende metaboliet is (zie meer in Bendik et al., 2014). Het gehalte aan 25-hydroxyvitamine D in het plasma wordt aanzien als de beste merker van de vitamine D status in het lichaam. De serumconcentratie ervan zou minimaal 50 nmol/l moeten bedragen; dit gehalte wordt in de meeste landen slechts gehaald door een derde van de ouderen boven de 65 jaar (Norman et al., 2007). Een gehalte van < 30 nmol/l wijst op een tekort. Het 25-hydroxyvitamine D bereikt de nier waar het wordt omgezet in 1,25-dihydroxyvitamine D; deze reactie wordt positief beïnvloed door parathormoon. Het 1,25-dihydroxyvitamine D is een actieve metaboliet waaraan de essentiële biologische activiteit van vitamine D wordt toegeschreven. Deze metaboliet wordt in het bloed getransporteerd op een specifiek eiwit dat door de lever wordt geproduceerd, het DBP (*Vitamin D Binding Protein*). Eens het doelorgaan is bereikt bindt het 1,25-dihydroxyvitamine D zich aan een nucleaire receptor, het VDR (*Vitamin D Receptor*), waar het de expressie van verschillende genen kan moduleren.

Eén van de hoofdtaken van het 1,25-dihydroxyvitamine D is het behoud van de intra- en extracellulaire concentraties aan calcium. Het 1,25-dihydroxyvitamine D neemt deel aan de vorming en het behoud van de botmassa door de intestinale absorptie van calcium te bevorderen maar ook door het activeren van de synthese van eiwitten die de sleutel vormen bij de botvorming (osteocalcine, osteopontine, alkalische fosfatase, collageen, ..). Daarentegen zal bij een tekort aan aanbreng van calcium, het 1,25-dihydroxyvitamine D de vrijzetting van calcium en fosfor uit het bot vermeerderen, wat een rijping van osteoclasten zal bevorderen.

Het 1,25-dihydroxyvitamine D beïnvloedt eveneens de immuniteit door een effect op de synthese van interleukines en cytokines. Het beïnvloedt ondermeer de controle op de proliferatie en de differentiatie van cellen in meerdere organen (lever, darm, longen, ...).

Recente gegevens suggereren een omgekeerd verband tussen de vitamine D status en bepaalde chronische ziekten zoals cardiovasculaire ziekten, diabetes of colorectale kanker (Autier et al., 2014; Bouillon et al., 2006; Brouwer-Brolsma et al., 2013; Thorne & Campbell, 2008; Shanmugalingam et al., 2014). Maar resultaten van interventie onderzoek met supplementen van vitamine D bij personen met een laag serumgehalte aan vitamine D lieten geen gunstige invloed zien op metabolische merkers wat doet veronderstellen dat het laag gehalte aan vitamine D eerder het gevolg en niet de oorzaak is van de ziekte. Resultaten van grootschalig interventie onderzoek zijn essentieel om de vraag te beantwoorden of het nuttig zou zijn voedingssupplementen met vitamine D aan te bevelen om gezondheidsproblemen die niets te maken hebben met het behoud van de botmassa te voorkomen (Autier et al., 2014).

Het expertcomité van EFSA dat beweringen beoordeelt besloot dat er een dosis-effect verband bestaat tussen de aanbreng via voeding van vitamine D en enerzijds de normale ontwikkeling van bot en tanden en anderzijds het behoud van immuniteit en spierfuncties maar dat er onvoldoende bewijs was om een verband te aanvaarden met de cardiovasculaire functie (EFSA, 2014).

3.2.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine D

De voedingsaanbevelingen omtrent vitamine D zijn nog steeds voorwerp van discussie. In de laatste voedingsaanbevelingen van de HGR, 2009 werd de aanbevolen hoeveelheid verhoogd. De HGR raadt aan dat los van de continue inname van vitamine D via de voeding, een voedingssupplement met vitamine D van bij de geboorte zou worden toegediend met een suppletie van 10 µg per dag voor kinderen en van 15 µg per dag voor adolescenten tot de leeftijd van 18 jaar, afhankelijk van hun blootstelling aan zonlicht. Voor de volwassenen is een voedingssupplement aanbevolen met 10 µg per dag, verhoogd tot 15 µg per dag voor personen met een risico op osteoporose en tot 20 µg per dag tijdens de zwangerschap, gedurende de borstvoedingsperiode en – gelet op een recent rapport van experts in Europa - voor ouderen (Brouwer-Brolsma et al., 2013). Gelet op de prevalentie van een vitamine D tekort bij zwangere vrouwen beveelt de *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN) aan om aan premature zuigelingen gedurende de eerste maanden een supplement van 20-25 µg per dag toe te dienen (Agostoni et al., 2010). Om deze aanbevelingen te implementeren kunnen voedingssupplementen (en zelfs geneesmiddelen) – naast wat reeds is voorzien aan fortificatie (verrijking) van bepaalde voedingsmiddelen – noodzakelijk zijn en dit vooral voor zuigelingen en voor ouderen. Meer informatie over dosering en toedieningswijze van farmaceutische vormen van vitamine D3 zijn beschikbaar in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium (BCFI, 2014).

Tabel 3 : Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine D3

Leeftijd	Geslacht	Vitamine D3, µg/dag
0-6 maand	M/V	10
7-12 maand	M/V	10
1-3 jaar	M/V	10
4-6 jaar	M/V	10
7-10 jaar	M/V	10
11-14 jaar	M/V	10-15
15-18 jaar	M/V	10-15
Volwassenen (19-70 jaar)	M/V	10-15
70-plussers	M/V	20
Zwangerschap	V	20
Borstvoeding	V	20

1 µg vitamine D3 komt overeen met 40 Internationale eenheden.

3.2.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine D

Een te hoge inname van vitamine D3 kan aanleiding geven tot bijwerkingen waaronder hypercalcemie, neurologische klachten en risico op nierstenen. In de voedingsaanbevelingen van de HGR van 2009 werd op basis van aanbevelingen van EFSA (2006) de MTI voor kinderen van 0-10 jaar vastgelegd op 25 µg per dag en op 50 µg per dag voor personen vanaf 11 jaar. EFSA heeft dit in 2012 herzien en een NOAEL vastgelegd op 250 µg per dag met als criterium de afwezigheid van een invloed op de calcemie. EFSA erkent dat er te weinig studies zijn uitgevoerd bij kinderen om het risico op een te hoge inname van vitamine D3 te bepalen ; EFSA stelt een MTI voor volwassenen (incl. zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode) en adolescenten van 100 µg per dag voor (met een onzekerheidsfactor van 2,5). EFSA stelt een MTI van 50 µg per dag voor kinderen tussen 1 en 10 jaar voor (met als motivatie het lager lichaamsgewicht). EFSA zou de MTI voor zuigelingen houden op 25 µg per dag (een hogere dosis zou hypercalcemie en een groeiachterstand kunnen meebrengen).

Een Noors comité verantwoordelijk voor de voedselveiligheid wijst er op dat geen enkele studie de afwezigheid van toxiciteit en bijwerkingen kan garanderen bij een toediening van 50 µg per dag bij kinderen en van meer dan 50 µg per dag bij adolescenten (NNR, 2012). Om die reden is het raadzaam een MTI aan te houden van 25 µg per dag voor zuigelingen en voor kinderen tot 10 jaar en van 50 µg per dag voor personen tussen 11 en 17 jaar. De MTI verhogen tot 100 µg per dag voor volwassenen zoals voorgesteld door EFSA kan niet onderbouwd worden door recent wetenschappelijk onderzoek wanneer dit tot doel heeft een tekort gedurende bepaalde seizoenen in de gezonde bevolking te voorkomen.

Het voorstel van de HGR is daarom de MTI voor volwassenen te houden op 50 µg per dag.

Tabel 4 : Maximale toelaatbare inname voor vitamine D3

Leeftijd	Vitamine D3, µg/dag
1- 3 jaar	25
4-6 jaar	25
7-10 jaar	25
11-14 jaar	50
15-18 jaar	50
Volwassenen	50

1 µg vitamine D3 komt overeen met 40 Internationale eenheden.

3.2.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Vis en eigeel bevatten van nature uit een significante hoeveelheid vitamine D3. Maar er zijn op de markt heel wat voedingsmiddelen die verrijkt zijn met vitamine D3 (melkproducten, graanproducten, ...) die aldus een niet onbelangrijke bijdrage kunnen leveren tot de dagelijkse inname via de voeding. De verrijking van melkproducten en andere voedingsmiddelen met vitamine D is erg verspreid in de Verenigde Staten maar neemt ook in Europa sterk toe. Resultaten van observationeel epidemiologisch onderzoek (samengevat in een tabel door EFSA in 2012) laten zien dat de inname van vitamine D3 via de voeding bij volwassenen in Europa gemiddeld 5 µg per dag bedraagt met een P95 van 10 µg per dag en dat volwassenen die voedingssupplementen gebruiken een inname hebben van vitamine D3 tot 25 µg per dag (P95) (EFSA, 2012). Resultaten uit dezelfde tabel over studies bij kinderen laten zien dat de inname van 10 µg per dag bereikt wordt door het toedienen van voedingssupplementen naast de dagelijkse inname via de voeding ; de gemiddelde inname uitsluitend via voedingsmiddelen met vitamine D3 bereikt ongeveer 2 µg per dag maar overschrijdt 4 µg per dag niet (P95: 7,6 µg per dag).

3.2.5 Praktische aanbevelingen

Moedermelk bevat te weinig vitamine D3 om de vitamine D status van de pasgeborene te verzekeren ; een supplement is dus nodig tot 10 µg per dag vanaf de geboorte en gedurende de hele kindertijd. Kenmerken die te maken hebben met de synthese van vitamine D3 – afhankelijk van zonlicht – vragen ook om in bepaalde gevallen bij volwassenen en kinderen voedingssupplementen met vitamine D3 te voorzien of inname via voedingsmiddelen die met vitamine D verrijkt zijn (bepaalde smeer- en bakvetten, melk, graanproducten, ...) teneinde in een adequate vitamine D status te voorzien. De bedoeling van deze suppletie met vitamine D3 bestaat er in tekorten bij de gezonde bevolking in bepaalde seizoenen van het jaar te voorkomen. De HGR stelt een bovengrens via voedingssupplementen voor die de ADH's met niet meer dan een factor x 2,5 overschrijdt bij zuigelingen, kinderen en ouderen en met niet meer dan een factor x 3 bij adolescenten en volwassenen. Aangezien we in ons land niet beschikken over precieze gegevens omtrent de inname van vitamine D via verrijkte voedingsmiddelen, zeker niet bij kinderen en adolescenten, is het aangewezen dat de maximale hoeveelheid die in voedingssupplementen aanwezig zou zijn in overeenstemming is met de ADH. Een hogere dosering is slechts te overwegen onder medisch toezicht maar dan spreken we eerder over een geneesmiddel dan over een voedingssupplement.

Referenties :

- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition - ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(1):85-91.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamine D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(1):76-89.
- BCFI – Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium, 2014.
- Bendik I, Friedel A, Roos FF, Weber P. and Eggersdorfer M. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Frontiers et Physiology* 2014; 5:1-14.
- Bouillon R, Eelen G, Verlinden L, Mathieu C, Carmeliet G, Verstuyl A. Vitamin D and cancer. *Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2006; 102:156-162
- Brouwer-Brolsma EM, Bischoff-Ferrari HA, Bouillon R, Feskens JM, Gallagher CJ, Hypponen E et al. Vitamin D : do we get enough? A discussion between vitamin D experts in order to make a step towards the harmonization of dietary reference intakes for vitamin D across Europe. *Osteoporos Int* 2013; 24:1567-1577.
- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EFSA Journal* 2012; 10(7):2813.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin D and contribution to normal bone and tooth development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. Parma: EFSA; 2014.
- Gr – Gezondheidsraad. Naar een toereikende inname van vitamine D. Den Haag: Gr; 2008. Publicatie nr 2008/15.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lipids P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5):204-5.
- Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K. Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. *Arch Intern Med* 2008; 168(1):103-108.
- Shanmugalingam T, Crawley D, Bosco C, Melvin J, Rohrmann S, Chowdhury S, Holmberg L, Van Hemelrijck MBMC. Obesity and cancer: the role of vitamin D. *Cancer* 2014; 14:712.
- Thorne J and Campbell M.J. The vitamin D receptor in cancer. *Proc Nutr Soc* 2008; 67(2):115-127.

3.3 Vitamine E

3.3.1 Inleiding

Vitamine E bestaat uit 8 moleculen die in twee onderscheiden klassen kunnen worden ingedeeld: de tocopherolen en de tocotriënolen. In elke klasse vinden we vier samenstellingen (α , β , γ , en δ) die van elkaar verschillen in de positie en het aantal methylgroepen op de chromanol structuur. De meest actieve vorm van vitamine E als antioxidant is het natuurlijk isomeer RRR- α -tocopherol, van nature uit aanwezig in voedingsmiddelen; het vormt de referentie eenheid: " α -tocopherol equivalent" (α -TE). 1 mg van d- α -tocopherol = 1 α -TE.

De mens heeft een eiwit dat de specifieke isovorm van α -tocopherol herkent (de natuurlijke vorm RRR en de synthetische vormen (RSR, RRS en RSS) en die in het lichaam houdt terwijl andere isovormen snel via de gal worden geëlimineerd (Traber, 2005).

De natuurlijke tocopherolen zijn fysiologische antioxidanten die werkzaam zijn door het neutraliseren van peroxy radicalen die gevormd worden door radicaire oxidatie van poly-onverzadigde vetzuren (POVZ), aanwezig in de fosfolipiden van celmembranen of van lipoproteïnen (EFSA, 2008). Om die reden zou de inname van vitamine E in verhouding moeten staan tot de inname van poly-onverzadigd vet (EC-SCF, 2003). Vitamine E komt tussen in verschillende biologische processen zoals de stabiliteit van de celmembraan of de plaatjesaggregatie; deze vitamine komt ook tussen als co-factor in verschillende enzymatische activiteiten en in de regulatie van genen onder meer met betrekking tot ontstekingsreacties.

Er zijn heel wat studies uitgevoerd om de invloed te beoordelen van de inname van vitamine E op de incidentie van chronische ziekten. EFSA heeft met betrekking tot de mogelijke invloed van vitamine E op diverse fysiopathologische toestanden (immunititeit, botmetabolisme, cardiale functie) geen beweringen aanvaard die zouden wijzen op een oorzakelijk verband tussen de inname van vitamine E via de voeding en een bescherming tegen oxidatieve schade op DNA, eiwitten of vet (EFSA, 2010).

Een tekort aan vitamine E kan bij de pasgeborene aanleiding geven tot letsels van de retina die reeds op jonge leeftijd herkenbaar zijn bij fundus onderzoek maar die zich klinisch pas zullen uiten in het tweede decennium van het leven. Bij kinderen kan een tekort na 3-5 jaar aanleiding geven tot sensorïele stoornissen en areflexie evenals tot retina letsels (EC-SCF, 2003). Een tekort aan vitamine E komt zelden voor op volwassen leeftijd. Een tekort kan aanleiding geven tot een klinisch beeld van hemolytische anemie en/of neurologische stoornissen waaronder afwijkingen van de oogmotiliteit en cerebellaire ataxie. Op het perifeer zenuwstelsel kan een tekort leiden tot een chronische denervatie en een myopathie door lipopigmentaire degeneratie. Waar deze afwijkingen bij de volwassene slechts traag evolueren zijn ze toch irreversibel. Evenwel is EFSA thans van oordeel dat in geen enkele studie een symptomatisch tekort aan α -tocopherol werd vastgesteld bij personen in goede gezondheid met een voedingspatroon arm aan α -TE (EFSA, 2015).

3.3.2 Adequate inname voor vitamine E

De aanbevolen dagelijkse hoeveelheden voor vitamine E die in de vorige uitgave van de voedingsaanbevelingen voor België (HGR, 2009) werden gegeven steunden grotendeels op de

anti-oxiderende rol die tocopherolen uitoefenen en vooral op de bescherming die ze bieden tegen vrije radicalen aan POVZ in weefsels. Daarmee rekening houdend verschillen de behoeften naargelang het voedingspatroon (naargelang de inname van POVZ), maar ook naargelang het rookgedrag, bepaalde ziekten die oxiderende stress veroorzaken en naargelang het genetisch patroon. Idealiter zou de aanbevolen inname voor vitamine E moeten aangepast zijn aan de inname van POVZ (0,4 mg/g POVZ) maar dit is cijfermatig moeilijk in de praktijk te brengen. EFSA heeft recent gegevens over de inname van α -TE herzien evenals van merkers die de biologische activiteit van α -TE reflecteren (EFSA, 2015). EFSA meldt op basis van dit rapport dat het onmogelijk is een cijfer aan te geven dat overeenkomt met de gemiddelde behoefte van de bevolking en ook geen cijfers die overeenkomen met ADH voor α -TE. Daarom en steunend op de gemiddelde inname van α -TE via de voeding in de Europese bevolking in goede gezondheid, stelt EFSA een adequate inname (AI) voor van respectievelijk 13 en 11 mg/dag voor volwassen mannen en vrouwen. Gelijkaardige cijfers worden aanbevolen voor jongens en meisjes van 11-18 jaar. Voor kinderen tussen 1 en 3 jaar wordt 6 mg/dag aanbevolen en voor kinderen tussen 4 en 10 jaar 9 mg/dag. Voor zuigelingen tussen 7 en 12 maand werden cijfers geëxtrapoleerd uit wat verkregen was op basis van de inname van α -TE via de moedermelk overeenkomend met 5 mg/dag. EFSA ziet geen reden om de inname te verhogen tijdens de zwangerschap of tijdens de borstvoedingsperiode.

Tabel 5 : Adequate inname voor vitamine E

Leeftijd	Geslacht	Vitamine E*, mg/dag
0-6 maand	M/V	4
7-12 maand	M/V	5
1-3 jaar	M/V	6
4-6 jaar	M/V	9
7-10 jaar	M/V	9
11-14 jaar	M	13
	V	11
15-18 jaar	M	13
	V	11
Volwassenen (19-70 jaar)	M	13
	V	11
70-plussers	M	13
	V	11
Zwangerschap	V	11
Borstvoeding	V	11

* uitgedrukt in α -TE

3.3.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine E

Waakzaamheid is geboden ten opzichte van mega-dosissen die worden verkocht als voedingssupplementen; resultaten van interventie studies hebben immers gewezen op het risico op een toename van sommige ziekten. Een te hoge inname van vitamine E kan het stollingsmechanisme van het bloed wijzigen (een vermindering van de plaatjesaggregatie en een inhiberen van de werking van vitamine K) en bloedingen in de hand werken. Verder moet er

rekening mee worden gehouden dat antioxidantia hun beschermende werking kunnen verliezen eens ze een bepaalde concentratie te boven gaan en dan zelfs oxidatie fenomenen in de hand kunnen werken. Daarenboven werd in een grootschalig interventie onderzoek (de SELECT studie) vastgesteld dat er een hoger risico ontstond op prostaatkanker bij de gelijktijdige toediening van vitamine E (400 IE/dag van de racemische vorm van alpha tocopherol acetaat) en van Se (200 µg per dag van L Se methionine) aan mannen in goede gezondheid (Klein et al., 2011).

De MTI die in 2003 werd voorgesteld door het *Scientific Committee on Food* (SCF) bedroeg 270 mg/dag en dit op basis van onderzoek naar de invloed van vitamine E op bloedstolling (NOAEL 540 mg/dag voor volwassenen ; onzekerheidsfactor 2 om rekening te houden met de interindividuele gevoeligheid) (EC-SCF, 2003). De MTI's voorgesteld door het SCF voor kinderen waren lager rekening houdend met de lichaamsoppervlakte (100 mg/dag tussen 1 en 3 jaar ; 120 mg/dag tussen 4 en 6 jaar ; 160 mg/dag tussen 7 en 10 jaar ; 220 mg/dag tussen 11 en 14 jaar en 260 mg/dag tussen 15 en 17 jaar). Gelet op de invloed van vitamine E op de bloedstolling beveelt het SCF de hoger vermelde MTI's niet aan voor patiënten behandeld met anticoagulantia (waaronder ook patiënten behandeld met acetylsalicylzuur), voor patiënten met malabsorptie en voor patiënten met stoornissen van de intestinale microbiële functie die de vitamine K status kunnen verstoren.

Rekening houdend met de resultaten van de SELECT studie stelt de HGR voor de MTI voor vitamine E te verlagen tot 150 mg/dag voor volwassenen (zie tabel 6). De waarden voor kinderen werden aangepast in functie van de gemiddelde lichaamsoppervlakte.

Tabel 6 : Maximale toelaatbare inname voor vitamine E

Leeftijd	Vitamine E*, mg/dag
1- 3 jaar	60
4-6 jaar	75
7-10 jaar	100
11-14 jaar	120
15-18 jaar	130
Volwassenen	150

* uitgedrukt in α-TE

3.3.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Plantaardige oliën zijn de belangrijkste bron van vitamine E ; de grootste hoeveelheid wordt aangetroffen in die oliën die het rijkst zijn aan POVZ (560-1600 mg vitamine E/kg in soja olie, 530-1620 mg/kg in maïsolie, 50-150 mg/kg in olijfolie en 420 tot 530 mg/kg in koolzaadolie). Volle granen, noten en schaalvruchten bevatten eveneens vitamine E en ook maar in mindere mate melkproducten en vetrijk vlees. In de meeste studies omtrent de samenstelling van voedingsmiddelen wordt geen onderscheid gemaakt in de verschillende vormen van vitamine E maar worden gegevens als alpha-tocopherol weergegeven. EFSA heeft in 2008 een advies uitgebracht omtrent voedingssupplementen waarin wordt vermeld dat er onvoldoende gegevens

bestaan omtrent de onschadelijkheid van het gebruik van tocotrienol als voornaamste bron van vitamine E.

Gegevens uitgebracht door het SCF (EC-SCF, 2003) wijzen er op dat de inname berekend op basis van voedselconsumptiepeilingen in de bevolking lager ligt dan 270 mg/dag (P95) op uitzondering van personen die voedingssupplementen in hoge dosis nemen. Er bestaan heden echter geen gepubliceerde gegevens die de inname van vitamine E in de Belgische bevolking beschrijven rekening houdend met alle voedingsbronnen evenals voedingssupplementen.

3.3.5 Praktische aanbevelingen

Supplementen met een vitamine E dosering (tot 400 mg/dag en zelfs soms tot 800-1000 mg/dag) boven wat wordt aanbevolen met de AI's hebben geen enkel voordeel voor de gezondheid en hebben zelfs ongunstige reacties uitgelokt (Yusuf et al., 2000 ; Klein et al., 2011) ; ze zijn dus te bannen. Het is van groot belang om in voedingssupplementen doseringen te respecteren overeenkomend met wat in voedingsaanbevelingen wordt gegeven. Rekening houdend met de diversiteit aan voedingsbronnen van vitamine E, met recente gegevens die tot voorzichtigheid manen wat betreft de inname van hoge dosissen vitamine E, met de farmacodynamische interacties en medicamenteuze interacties die met vitamine E bestaan (Podszun & Frank, 2014) stelt de HGR voor in voedingssupplementen doseringen te respecteren die de AI aan α -TE met niet meer dan een factor x 3 overschrijden; deze dosering wordt berekend naargelang de leeftijd en geslacht en komt bv. voor volwassenen mannen en vrouwen overeen met respectievelijk 39 en 33 mg/dag (zie tabel 5).

Referenties :

- EC – SCF. European Commission – Scientific Committee on Food. Opinion of the scientific committee on food on the tolerable upper intake level of vitamin E. 2003. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/index_en.html
- EFSA – European Food Safety Authority. Opinion on mixed tocopherols and tocotrienols as sources of vitamin E added as a nutritional substance in food supplement. EFSA Journal 2008; 640:1-34.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to vitamin E and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 160, 162, 1947), maintenance of the normal function of the immune system (ID 161, 163), maintenance of normal bone (ID 164), maintenance of normal teeth (ID 164), maintenance of normal hair (ID 164), maintenance of normal skin (ID 164), maintenance of normal nails (ID 164), maintenance of normal cardiac function (ID 166), maintenance of normal vision by protection of the lens of the eye (ID 167), contribution to normal cognitive function (ID 182, 183), regeneration of the reduced form of vitamin C (ID 203), maintenance of normal blood circulation (ID 216) and maintenance of normal a scalp (ID 2873) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010; 8(10):1816 [30 pp.].
- EFSA – European Food Safety Authority. Draft scientific opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as α -tocopherol. Parma: EFSA; 2015.
- Hathcock JN, Azzi A, Blumberg J, Bray T, Dickinson A et al. Vitamin E and C are safe across a broad range of intakes. Am J Clin Nutr 2005; 81:736-745.

- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer : the Selenium and vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA 2011; 306(14):1549-1556.
- Podszun M, Frank J. Vitamin E –drug interactions : molecular basis and clinical relevance. Nutr Res Rev 2014; 16:1-17.
- Traber MG. Vitamine E. Mod Nutr in health and dis 2005; 10:396-411.
- Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000; 342(3):154-60.

3.4 Vitamine K

3.4.1 Inleiding

Vitamine K bestaat onder drie vormen: het vitamine K1 of phylloquinone, van plantaardige oorsprong, het vitamine K2 of menaquinone van bacteriële oorsprong en het wateroplosbare vitamine K3 of menadione dat bekomen wordt via synthese.

Het vitamine K speelt een sleutelrol in de bloedstolling en in het botmetabolisme. Het werkt inderdaad als co-factor van het gamma-carboxylase dat het glutaminezuur residu carboxyleert. In het kader van de sequentie van het protrombine en van minstens vijf andere eiwitten die betrokken zijn bij de hemostase. Het vitamine K komt ook tussen in de synthese en de carboxylatie van osteocalcine, een peptide dat betrokken is in het botmetabolisme. In de grote meerderheid van de studies wordt een gunstig verband vastgesteld tussen de inname van vitamine K1 en merkers van botgezondheid zoals risico op breuken en botdensiteit (EFSA, 2010). In enkele studies werd ook een omgekeerd verband gesuggereerd tussen de inname van phylloquinone en van menaquinone en het risico op diabetes type 2 en op cardiovasculaire ziekten (EFSA, 2010; Ibarolla et al., 2012).

Eén µg van vitamine K1 (phylloquinone) wordt als referentie eenheid aangenomen. De vitamine K status van een volwassene kan worden ingeschat aan de hand van de plasmaconcentratie van phylloquinone of van de protrombinetijd, hoewel deze laatste soms als onvoldoende gevoelig aanzien wordt om de vitamine K status precies te bepalen (Shenkin, 2004). De urinaire excretie van metabolieten van vitamine K (5C-aglycone) of de concentratie van niet-gecarboxyleerde osteocalcine lijken veelbelovende merkers te zijn van de vitamine K status (EFSA, 2010).

In geïndustrialiseerde landen zijn klinische uitingen van een tekort aan vitamine K bij volwassenen zeldzaam wegens een grote biologische beschikbaarheid van vitamine K hetzij via de voeding of gesynthetiseerd door de darmmicrobiota. Een tekort dat een supplement aan vitamine K noodzaakt kan voorkomen bij ernstige leverziekten, bij langdurig antibiotica gebruik geassocieerd aan een tekort aan vitamine K inname via de voeding, bij malabsorptie ten gevolge van voedingsintolerantie (coeliakie) of nog als complicatie van bariatrische chirurgie in het kader van de behandeling van obesitas (Slater et al., 2004). Tekorten kunnen bestaan bij de pasgeborene of zeker bij prematuren gelet op de beperkte reserve bij de geboorte (vitamine K passeert slechts in geringe mate de placenta barrière), op de geringe aanbreng via de moedermelk en de vrijwel afwezigheid van synthese door de intestinale flora. In geval van een tekort kan een hemorragisch beeld optreden met bloedingen in het maag-darm stelsel, de huid, de navel of zelfs de hersenen.

Er bestaat een farmacodynamische interactie tussen de inname van vitamine K1 (via voedingsmiddelen of voedingssupplementen) en een behandeling met vitamine K-antagonisten (coumarine-anticoagulantia) ; invloed op de gezondheid laat zich reeds zien bij een dosis van 50 µg per dag (Schurgers et al., 2004). Om die reden heeft AFSSA in Frankrijk het gehalte aan vitamine K1 in voedingssupplementen (ook in multivitaminen complexen) beperkt tot 25 µg per dag (onzekerheidsfactor x 2) waardoor supplementen met een hogere dosis niet kunnen worden toegediend aan de bevolking ook niet aan patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten.

3.4.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine K

Een ADH voor vitamine K1 vastleggen is moeilijk omdat de hoeveelheid vitamine K die geproduceerd wordt door de intestinale bacteriën moeilijk in te schatten is. In Europa beveelt EFSA (EFSA, 2006; 2010) aan dat de aanbreng bij volwassenen en kinderen zou overeenkomen met een equivalent van 1 µg/kg lichaamsgewicht zelfs al is de oorsprong vooral afkomstig van de endogene bacteriële productie.

Bij een gezonde pasgeborene wordt het risico op bloeding best voorkomen door systematisch een orale dosis van 1 tot 2 mg vitamine K1 bij de geboorte toe te dienen. Als alternatief kan ook een intramusculaire toediening van 1 mg vitamine K1 bij de geboorte worden voorzien. Bij gezonde zuigelingen die voor meer dan 50% van hun voeding aan de borst krijgen, wordt de initiële orale toediening van 1 mg gevolgd door een orale suppletie van 1 tot 2 mg per week (of 25 µg éénmaal per dag) en dit gedurende de hele borstvoedingsperiode en minstens tot 3 maand (Van Winckel et al., 2009; Folia farmacotherapeutica, 2000). Zuigelingenmelk moet verrijkt zijn met vitamine K1.

Tabel 7: Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine K1

Leeftijd	Geslacht	Vitamine K1, µg/dag
0-6 maand	M/V	10
7-12 maand	M/V	10
1-3 jaar	M/V	15
4-6 jaar	M/V	20
7-10 jaar	M/V	25
11-14 jaar	M/V	35
15-18 jaar	M/V	40
Volwassenen (19-70 jaar)	M/V	50-70
70-plussers	M/V	50-70
Zwangerschap	V	50-70
Borstvoeding	V	50-70

3.4.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine K

Het toedienen van meer dan 5 mg/dag van de synthetische vorm van vitamine K – het menadione- aan de pasgeborene is potentieel toxisch en is verantwoordelijk gesteld voor hemolytische anemie met hyperbilirubinemie en neurologische verwikkelingen (kernicterus) (Ferland, 2001). Om die reden wordt menadione niet meer gebruikt en wordt vandaag phylloquinone (vitamine K1) voorgeschreven ter preventie van hemorragische toestanden van de pasgeborene.

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over een mogelijke toxiciteit van vitamine K1 bij volwassenen. In diverse dierexperimenten leidt een acute dosis tot 25 mg/kg lichaamsgewicht niet tot oversterfte. Studies over het toevoegen van vitamine K bij de mens laten geen bijwerkingen zien tot een dosis van 10 mg/dag gedurende één maand. Met een onzekerheidsfactor van 10 op basis van intra-individuele variatie, adviseert EFSA dat een

dagelijkse inname van 1 mg/dag geen ongunstige bijwerkingen zou meebrengen, wat overeenkomt met 0,017 mg/kg lichaamsgewicht.

Tabel 8 : Maximale toelaatbare inname voor vitamine K1

Leeftijd	Vitamine K1, mg/kg/dag
1- 3 jaar	0,017
4-6 jaar	0,017
7-10 jaar	0,017
11-14 jaar	0,017
15-18 jaar	0,017
Volwassenen	0,017 overeenkomend met ongeveer 1 mg/dag

3.4.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Het vitamine K1 (phylloquinone) is vooral aanwezig in kool, spinazie en soja waar het geïntegreerd is in de membraan van de chloroplasten wat de geringe absorptie verklaart (slechts 5-15% van de ingenomen hoeveelheid); het wordt ook teruggevonden in plantaardige oliën en, maar in mindere mate, in melkproducten, vlees en eieren. Menaquinone wordt vooral geproduceerd door bacteriën van de darmmicrobiota maar kan ook aanwezig zijn in bepaalde voedingsmiddelen zoals kazen. EFSA rapporteert een inname van phylloquinone tot 120 µg/dag in Finland en tot 250 µg/dag in Nederland terwijl oudere personen minder zouden verbruiken (57 tot 66 µg/dag). Er zijn weinig studies beschikbaar over de inname van menaquinone die ongeveer 10 % van de totale vitamine K inname zou vertegenwoordigen.

3.4.5 Praktische aanbevelingen

Gelet op de toxiciteit van menadione mag dit product in geen geval als bron van vitamine K aan voedingssupplementen worden toegevoegd. Zoals gesteld door EFSA in 2006 is het moeilijk om een MTI voor vitamine K voor te stellen (1 mg/dag voor volwassenen). Het lijkt wenselijk om in voedingssupplementen de dosis in overeenstemming te brengen met de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid. In die zin heeft AFFSA aanbevolen maximaal 25 µg vitamine K1 als dagdosis aan voedingssupplementen toe te voegen zodat ook multivitaminen die ook vitamine K bevatten ook kunnen worden toegediend aan personen die vitamine K antagonisten gebruiken.

De HGR beveelt aan dat de dosis vitamine K in voedingssupplementen nooit meer zou bedragen dan 3 maal de ADH en dat voedingssupplementen die meer dan 25 µg vitamine K als dagdosis bevatten een mededeling zouden bevatten dat « dergelijke producten niet geschikt zijn voor personen die anticoagulantia (type coumarine-anticoagulantia) innemen ».

Referenties:

- AFSSA – ANSES. Agence française de sécurité sanitaire des aliments - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'évaluation des teneurs en vitamines et minéraux des denrées enrichies et des compléments alimentaires: vitamine K. 2008. www.anses.fr
- Booth SL. Vitamin K status in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007; 10(1):20-23.
- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA - European Food Safety Authority. Literature search and review related to specific preparatory work in the establishment of Dietary Reference Values. Preparation of an evidence report identifying health outcomes upon which Dietary Reference Values could potentially be based for vitamins A, C, E, and K1. Final report CT/EFSA/NDA/2010/02, University of Helsinki, 2010. <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/pub/256e.htm>
- Ferland G. Vitamin K. In: *Present Knowledge in Nutrition*, 8th Edition, Bowman, Russel, editors. 2001. p. 164-172.
- Folia pharmacothérapeutica. La vitamin K1 en prevention de la maladie hémorragique du nouveau-né, 2000. <http://www.cbip.be/Folia/2000/F27F11A.cfm>
- Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M. Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2012; 96(5):1113-8.
- Schurgers, Shearer, Hamulyak et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004; 104:2682-9.
- Shenkin A. Physiological Function and Deficiency State of Vitamins. In: *Basics in Clinical Nutrition*, 3rd Edition, Sobotka, editor. ESPEN/Galen Press, 2004. p. 99-106.
- Slater GH, Ren CJ, Siegel N, Williams T, Barr D, Wolfe B, Dolan K, Fielding GA. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004; 8(1):48-55.
- Van Winckel M., De Bruyne R, Van De Velde S, Van Biervliet S. *Eur J Pediatr* 2009; 168:127-134.

3.5 Ascorbinezuur of vitamine C

3.5.1 Inleiding

L-Ascorbinezuur of vitamine C is een wateroplosbaar product. Met zijn geoxideerde vorm (dehydroascorbinezuur) vormt dit het enig actief product van een familie van zouten (de ascorbaten) waarvan de calcium en natriumzouten het meest voorkomen. Dit vitamine is gevoelig voor warmte en licht.

De eerste tekens van een tekort aan vitamine C (perifolliculaire hyperkeratose en een droge huid) doen zich voor na 4-6 maanden met een voeding met weinig of geen vitamine C (< 10 mg/dag). Nadien treden bloedingen in de mucosae op, ecchymosen in de huid, oedeem van de ledematen en uiteindelijk loskomen van de tanden door gingivale aantasting voorafgaand aan overlijden. Dit tekort dat dus fataal kan worden was goed gekend door zeelui onder de naam scorbutus of scheurbuik (ten gevolge van een buik opgezet door oedeem).

Op biochemisch en fysiologisch vlak komt vitamine C tussen in enzymreacties van hydroxylatie, amidatie en oxido-reductie. Deze reacties zijn betrokken bij de synthese van collageen, catecholamines en carnitine, in het metabolisme van cholesterol en van steroïden en in de reductie van ijzer en van nitrieten. Het antioxiderend effect van vitamine C speelt een majeure rol in de directe bescherming van cellulaire structuren tegen de toxische invloed van erg reactieve vrije radicalen. Oxido-reductie mechanismen en dus vitamine C liggen aan de basis van het verdedigingssysteem van fagocyten tegen binnendringende bacteriën. In die zin draagt vitamine C ook bij tot de immunitaire verdediging. Het vitamine C is tenslotte ook een krachtig activator van de intestinale absorptie van non-haemijzer bij personen met een flink tekort (EFSA, 2014).

3.5.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine C

Gelet op zijn metabolisme en het voedingsaspect ligt het gehalte aan vitamine C in het lichaam om en bij de 20 mg/ kg lichaamsgewicht. De dagelijkse *turn-over* varieert sterk maar schommelt gemiddeld rond 3% van de *pool* in het lichaam. De grootste kans op een marginaal tekort komt voor bij rokers, bij ouderen, meer bij mannen, bij chronisch alcoholisme, bij patiënten met kanker of met andere chronische aandoeningen die een verlengde inflammatoire toestand meebrengen. In een Belgische studie (Pincemail et al., 2011) in een gezonde bevolkingsgroep van 900 personen van 40-60 jaar, werd bij 16% een bloedspiegel van vitamine C < 6 mg/l vastgesteld wat de antioxiderende bescherming niet meer verzekert; de helft ervan had een plasmaspiegel < 3.5 mg/l wat hen blootstelt aan de risico's van scorbutus. Meer dan 50% van personen die tegelijkertijd minder dan twee stukken fruit per dag eten, geen lichaamsbeweging nemen en roken (en orale contraceptiva nemen indien vrouw) behoren tot deze risico categorie.

Gedurende lange tijd is een aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (60-80 mg/dag) aangegeven met als doel scorbutus te voorkomen (30 mg/dag nodig voor volwassenen) waarbij rekening werd gehouden met een ruime marge van onzekerheid. Wanneer men het antioxiderend effect van vitamine C nastreeft en een plasmaspiegel van minimaal 10 mg/l dan is een minimale inname van 100 mg/dag nodig. Een dergelijke hoeveelheid zal geen urinair verlies ten gevolge van het overschrijden van de tolerantie drempel meebrengen. Het gaat gepaard met een optimale intestinale absorptie en verzekert een spiegel in het plasma en in de witte bloedcellen die het beoogd effect verzekert. Voor volwassenen (zowel man als vrouw) wordt een ADH van 110

mg/dag aanbevolen om het antioxiderend effect te verzekeren. Bij kinderen schommelt dit cijfer van 50 mg/dag (voor zuigelingen) tot 110 mg/dag (voor adolescenten) rekening houdend met de hoeveelheid in moedermelk en met wat voor adolescenten kan worden geëxtrapoléerd uit de ADH voor volwassenen. Voor een zwangere vrouw wordt de ADH met 10 mg/dag vermeerderd; tijdens de borstvoedingsperiode met 40 mg/dag (EFSA, 2013).

Tabel 9: Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine C

Leeftijd	Geslacht	Vitamine C, mg/dag
0-6 maand	M/V	50
7-12 maand	M/V	50
1-3 jaar	M/V	60
4-6 jaar	M/V	75
7-10 jaar	M/V	90
11-14 jaar	M/V	100
15-18 jaar	M/V	110
Volwassenen (19-70 jaar)	M/V	110
70-plussers	M/V	110
Zwangerschap	V	120
Borstvoeding	V	150

3.5.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine C

Hoewel bijwerkingen toegeschreven aan een hoge dosis vitamine C (meer dan 1000 mg/dag) in de literatuur worden teruggevonden (waaronder nierstenen) is tot heden geen toxisch effect van een hoge dosis vitamine C formeel aangetoond. Toch is een zekere terughoudendheid aanbevolen rekening houdend met besluiten uit een rapport van EFSA: "De toxiciteit van vitamine C is gering afgaand op een beperkt aantal studies die bij mens en dier werden uitgevoerd. Hoewel vitamine C veel wordt verbruikt, ook in hoge dosissen via bepaalde voedingssupplementen, zijn er toch maar weinig studies uitgevoerd over het risico van dergelijke innames. Op basis van de geringe beschikbare gegevens lijkt het er toch op dat een digestieve intolerantie de meest frequente bijwerking is. Maar gegevens ontbreken voor kinderen en ouderen. Het is daarom niet mogelijk een maximale toelaatbare inname voor dit vitamine vast te stellen." Daarom heeft EFSA besloten dat de beschikbare gegevens niet toelaten een MTI voor vitamine C vast te leggen (EFSA, 2006).

Toch moet er worden aan herinnerd dat in 2000 de Amerikaanse *Food and Nutrition Board* een MTI voor vitamine C heeft vastgelegd om diarree en digestieve stoornissen bij volwassenen te vermijden (IOM, 2000).

Sommigen hebben aan een inname van meer dan 1000 mg/dag door volwassenen ook een risico op nierstenen gekoppeld. Studies hebben inderdaad aangetoond dat een dagelijkse inname van 1000-2000 mg ascorbinezuur de oxalurie verhoogt wat op significante wijze de verzaadiging van de urine in de hand werkt. Een dergelijke inname verhoogt het risico op calcium(oxalaat)stenen hoewel dit risico nooit op systematische wijze is geëvalueerd geworden.

Bij personen die lijden aan een genetische ziekte met ijzer overbelasting ten gevolge van een intestinale hyperabsorptie (prevalentie van 0,5% in Scandinavië en Bretagne) kan vitamine C de toestand verergeren. Maar in de algemene bevolking heeft de dagelijkse inname van hoge dosissen van meer dan 1000 mg geen ernstige problemen voor de volksgezondheid opgeleverd.

Toch lijkt het verstandig om de aanbevelingen van de *Food and Nutrition Board* (IOM, 2000) te volgen en in voedingssupplementen geen dosissen te overschrijden die tot diarree en intestinale stoornissen kunnen leiden.

Tabel 10 : Maximale toelaatbare inname voor vitamine C

Leeftijd	Vitamine C, mg/dag
1- 3 jaar	400
4-6 jaar	650
7-10 jaar	800
11-14 jaar	1200
15-18 jaar	1800
Volwassenen	2000

3.5.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Op voedingsvlak zijn het vooral groenten en fruit die vitamine C aanbrengen. Citrusvruchten bevatten 50-60 mg/100gr, sommige rode fruitsoorten (aardbeien, frambozen, aalbessen) 30-60 mg/100gr en ander fruit (peren, appels, bananen) 3-10 mg/100gr. Sommige groenten zijn ook rijk aan vitamine C (kolen, broccoli, pepers, venkel, knollen, zuring, peterselie), andere dan weer minder (groene bonen, andijvie, courget). Aardappelen vertegenwoordigen ook een belangrijke bron van aanbreng. Het gehalte varieert met de seizoenen. Het is vooral een gevarieerde voeding met een dagelijkse inname van voldoende fruit en groenten die de behoefte aan vitamine C zal dekken. Maar de bewaring en bereiding spelen ook een belangrijke rol. Groenten die blootgesteld worden aan UV licht verliezen hun vitamine C terwijl een bewaring in een koele ruimte (< 5°C) zelfs gedurende 5 dagen het gehalte vrijwel niet wijzigt. Men verliest een derde aan vitamine C bij blancheren, een vijfde bij koken met stoom terwijl het gehalte ongewijzigd blijft in een snelkookpan of in een microgolf oven. Groenten in blik verliezen hun gehalte aan vitamine C in tegenstelling met diepgevroren groenten die meer bevatten dan verse groenten die men vijf dagen heeft bewaard. In voedingsmiddelen en dranken (waaronder melk) waar ijzer is aan toegevoegd, degradeert het vitamine C aan zeer wisselende snelheid wat te maken heeft met de aard van het product, de bewaringstemperatuur, de verpakking, ... (Steskova et al., 2006).

Gebruikelijke inname in Europese landen (Hutchinson et al., 2012) en in België :

Gegevens van de voedselconsumptiepeiling van 2004 in België (VCP,2004) wijzen op een inname van gemiddeld 90 mg/dag in alle leeftijdsgroepen boven 15 jaar wat er zou op wijzen dat de huidige aanbevolen dagelijkse hoeveelheid niet zou bereikt worden door meer dan de helft van de bevolking.

3.5.5 Praktische aanbevelingen

Een tekort aan vitamine C komt vrijwel niet voor in België tenzij in uitzonderlijke situaties (patiënten die parenteraal gevoed worden maar zonder vitamine C suppletie). In de praktijk zal zelfs een uitzonderlijk voedingspatroon geen risico op een tekort meebrengen tenzij dit specifiek zou gericht zijn op een voeding zonder enig fruit en groenten. De behoefte wordt verzekerd door een evenwichtige voeding rekening houdend met de natuurlijke bronnen en met de verrijking (aangekondigd of niet, zoals antioxidanten met “technologische” doelstelling) van heel wat voedingsmiddelen gaande van bepaalde melkproducten tot granen en charcuterie. In de veronderstelling van een antioxiderende actie is een inname van 200 mg/dag vitamine C zeker voldoende.

De HGR is van oordeel dat een dagelijkse supplementaire inname van 200 mg meer dan voldoende is om de behoefte aan vitamine C te verzekeren en dat deze dosis best als bovengrens wordt aanzien die niet moet worden overschreden. Aangezien echter geen toxiciteit is aangetoond bij een inname van minder dan 1000 mg/dag stelt de HGR voor in voedingssupplementen de dosis aan vitamine C op minder dan 500 mg/dag te houden.

Referenties :

- EFSA - European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA Journal 2013;11(11):3418.
- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to vitamin C and increasing non haem iron absorption pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2014;12(1):3514.
- Hutchinson J, Lentjes MAH, Greenwood DC et al. Vitamin C intake from diary recordings and risk of breast cancer in the UK Dietary Cohort Consortium. Eur J Clin Nutr 2012; 66(5):561–568. doi:10.1038/ejcn.2011.197.
- IOM – Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids: a report of the panel on dietary antioxidants and related compounds. Washington D.C.: National Academy Press; 2000.
- Pincemail J, Vanbelle S, Degruene F, Cheramy-Bien JP, Charlier C, Chapelle JP et al. Lifestyle behaviours and plasma vitamin C and beta-carotene levels from the ELAN population (Liège Belgium). J Nutr Metab 2011 ; (2011)494370.
- Steskova A, Morochovicova M, Leskova E. Vitamin C degradation during storage of fortified foods. J Food Nutr Res 2006; 45(2):55-61.
- VCP – De Belgische Voedselconsumptiepeiling 1 – 2004. Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; Afdeling Epidemiologie, 2006; Brussel. Depotnummer: D/2006/2505/17, IPH/EPI REPORTS N° 2006 – 016.

3.6 Thiamine of vitamine B1

3.6.1 Inleiding

Het vitamine B1, ook thiamine of aneurine genoemd, is een wateroplosbaar vitamine dat stabiel is in zure oplossingen, ook bij hoge temperatuur, maar snel vernietigd wordt door koken bij een neutrale of alkalische pH. Vitamine B1 wordt snel geassimileerd in het jejunum door actieve mechanismen (die dus verzadigbaar zijn) en ook passief voor zover de inname niet meer dan 5 mg bedraagt. De lichaamsreserve van thiamine is relatief beperkt en minder dan 30 mg (EFSA, 2006). Een teveel aan thiamine dat vrij in het bloed circuleert, dus niet gebonden aan eiwitten, wordt snel geëlimineerd via de nier.

Het vitamine B1 werkt als co-factor van diverse enzymatische reacties die betrokken zijn bij energieproductie vooral ter hoogte van het hart en de hersenen (door een toename van de decarboxylatie van alpha-ketozuren gevolgd door een verhoogde productie van ATP). Deze metabolische effecten van vitamine B1 verklaren dat een ernstig tekort aan dit vitamine zich zal vertalen in:

- een perifere neuropathie en een encefalopathie gekend als het syndroom van Wernicke-Korsakoff (frequent bij ernstig alcoholisme).
- een cardiovasculaire aantasting met hartfalen en oedemen.

Een tekort aan vitamine B1 staat ook bekend onder de naam beriberi en is beschreven in populaties waar de inname van vitamine B1 zeer beperkt is door een voeding die vrijwel uitsluitend bestaat uit gepelde rijst die geen vitamine B1 bevat.

3.6.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B1

De ADH van vitamine B1, overeenkomend met de nutritionele behoefte van dit vitamine, wordt voor een kind ingeschat op 0,5 tot 1,0 mg/dag toenemend met de leeftijd. Voor adolescenten loopt de behoefte op tot 1,2 mg/dag terwijl voor volwassenen de ADH varieert naargelang het geslacht en de totale energie inname om ongeveer 1,5 mg/dag te bereiken voor de man en 1,1 mg/dag voor de vrouw. De ADH neemt met 0,4 mg/dag toe tijdens de zwangerschap en met 0,5 mg/dag tijdens de borstvoedingsperiode. Deze aanbevelingen zijn niet gewijzigd vergeleken met de voedingsaanbevelingen van de HGR van 2009 en zijn vergelijkbaar met recente Scandinavische aanbevelingen (NNR, 2012). De ADH neemt significant toe met een factor 2 in geval van regelmatig en belangrijk alcohol gebruik. Inderdaad, alcohol inhibeert de biologische activiteit van vitamine B1, vermindert de intestinale absorptie en verhoogt de urinaire excretie van vitamine B1 (EFSA, 2006). Het is dus niet te verwonderen dat bepaalde klinische tekens van een tekort aan vitamine B1 zoals een perifere neuritis vaak geassocieerd zijn met chronisch alcoholisme.

Tabel 11: Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B1

Leeftijd	Geslacht	Vitamine B1, mg/dag
0-6 maand	M/V	0,5
7-12 maand	M/V	0,6
1-3 jaar	M/V	0,7
4-6 jaar	M/V	0,8
7-10 jaar	M/V	1,0
11-14 jaar	M/V	1,0
15-18 jaar	M/V	1,2
Volwassenen (19-70 jaar)	M	1,5
	V	1,1
70-plussers	M/V	1,3
Zwangerschap	V	1,5
Borstvoeding	V	1,6

3.6.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine B1

Een orale overdosis van vitamine B1 gaat met geen enkele gekende toxiciteit gepaard, zelfs niet bij orale inname van 200 of zelfs 500 mg/dag. Derhalve is er geen MTI vastgesteld voor vitamine B1 (EFSA, 2006).

3.6.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

De voornaamste voedingsbronnen van vitamine B1 zijn vlees (vooral mager varkensvlees) en gevogelte, vis, volle granen, gisten, peulvruchten en schaalvruchten. Een gevarieerd en evenwichtig voedingspatroon zal dus meer dan voldoende hoeveelheid vitamine B1 meebrengen. Inderdaad, de inname van vitamine B1 varieert in Europese landen rond 1,2 mg/dag voor de vrouw en rond 1,8 mg/dag voor de man (EFSA, 2006).

3.6.5 Praktische aanbevelingen

Aangezien een gevarieerde en evenwichtige voeding de behoefte aan vitamine B1 verzekert, is er geen nood aan het toevoegen van dit vitamine om gezondheidsproblemen in de bevolking te voorkomen. Toch valt te noteren dat bepaalde zeevruchten (schelpen en schaaldieren) thiaminase produceren dat verantwoordelijk is voor het inactiveren van vitamine B1 (Le Moël, 1998). Om het risico op een avitaminose B1 te verminderen is het daarom aangewezen een voedingspatroon te vermijden dat vooral op gepelde rijst en schaaldieren berust evenals overmatig alcohol gebruik dat meer dan 4% van de totale energie inname overschrijdt (HGR, 2009). Voorkeur moet gaan naar het verbruik van rauwkost en naar het vermijden van een te lange kooktijd van voedingsmiddelen. Zelfs al is er geen MTI voor vitamine B1 vastgelegd aangezien er geen toxiciteit is aangetoond, ook niet bij de inname van dosissen tot 500 mg/dag gedurende één maand (EFSA, 2006), is er geen enkele wetenschappelijke verantwoording om vitamine B1 in een dosis van meer dan 3 maal de ADH in voedingssupplementen op te nemen. De hoeveelheid aan vitamine B1 zou dus in voedingssupplementen niet hoger mogen zijn dan wat overeenkomt met een dagdosis van 5mg/dag.

Referenties :

- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Le Moël G, Saverot-Dauvergne A, Gousson T, Guérant J-L. Le statut vitaminique - Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique.. Cachan : Editions Médicales Internationales ; 1998, 550p.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>.

3.7 Riboflavine of vitamine B2

3.7.1 Inleiding

Riboflavine is een kristallijne substantie, geel van kleur (vandaar de term flavine), weinig oplosbaar in water, thermoresistent maar gevoelig aan zonlicht, in het bijzonder aan UV licht dat het snel afbreekt. Het riboflavine is de niet-gefosforyleerde precursor van twee co-enzymen: het flavine mononucleotide (FMN) en het flavine adenine dinucleotide (FAD). Riboflavine wordt in beperkte mate gesynthetiseerd door intestinale bacteriën maar zijn inname via de voeding vertegenwoordigt een essentiële bron voor dit vitamine bij de mens. FMN en FAD zijn co-enzymen van oxidatie-reductie en spelen een rol in het electronentransport van de respiratoire keten en zijn aldus betrokken bij het katabolisme van vetzuren en van aminozuren, evenals bij de productie van mitochondriale energie en bij het metabolisme van de rode bloedcellen. De activiteit van het erythrocytaire glutathione reductase (EGRAC) wordt aldus aanzien als een betrouwbare merker van de nutritionele aanbreng van riboflavine (Hoey et al., 2009; Buijssen et al., 2014).

Riboflavine wordt geabsorbeerd door een actief transportsysteem maar ook passief via eenvoudige diffusie. In de intestinale mucosa wordt het riboflavine gefosforileerd naar FMN. Riboflavine en FMN worden in het plasma vrij en gebonden aan eiwitten getransporteerd. In de weefsels wordt vrijwel al het vrije riboflavine geconverteerd in FAD en FMN. De weefselreserves, vooral in de lever, laten toe de behoefte aan riboflavine voor een periode van 2-6 weken te verzekeren. De urinaire excretie van vrij riboflavine is ongeveer 120-200 µg/24 uur bij volwassenen; een verminderde excretie tot < 70 µg en zeker bij < 40 µg /24 uur suggereert een tekort aan dit vitamine in het lichaam (Le Moël et al, 1998; EFSA, 2006).

Een hypovitaminose B2 kan optreden ten gevolge van een onvoldoende inname of ten gevolge van een stoornis in de intestinale absorptie of in het verbruik ervan door weefsels. Dit tekort uit zich onder vorm van letsels van de huid en de mucosae zoals seborrheïsche dermatitis in het aangezicht, stomatitis, glossitis (rode, pijnlijke, gladde tong) en lipkloven ter hoogte van de mondhoeken. Ter hoogte van de ogen kan conjunctivitis optreden, opacificatie van de corneae en prematuur lenticulair cataract. Een tekort aan vitamine B2 komt echter zelden voor in de bevolking maar wordt in de hand gewerkt bij chronisch alcoholisme en bij intestinale malabsorptie bij diverse intestinale ziekten.

3.7.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B2

De behoefte aan vitamine B2 bedraagt 0,4-0,6 mg/dag op jonge kinderleeftijd; het neemt toe op oudere kinderleeftijd en tijdens de adolescentie om op volwassen leeftijd 1,2 mg en 1,5 mg/dag te bedragen voor respectievelijk vrouwen en mannen. Deze behoefte vermeerdt met 0,3 mg/dag tijdens de zwangerschap en met 0,6 mg/dag tijdens de borstvoedingsperiode (HGR, 2009).

Tabel 12: Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B2

Leeftijd	Geslacht	Vitamine B2, mg/dag
0-6 maand	M/V	0,4
7-12 maand	M/V	0,6
1-3 jaar	M/V	0,8
4-6 jaar	M/V	1,0
7-10 jaar	M	1,5
	V	1,2
11-14 jaar	M	1,5
	V	1,2
15-18 jaar	M	1,5
	V	1,2
Volwassenen (19-70 jaar)	M	1,5
	V	1,2
70-plussers	M	1,6
	V	1,3
Zwangerschap	V	1,5
Borstvoeding	V	1,8

3.7.3 Maximale toelaatbare inname

Bij een hoge inname van vitamine B2 vermindert de intestinale absorptie. Dit verklaart, althans gedeeltelijk, de afwezigheid van toxiciteit van overmatige dosissen (ten opzichte van de reële nutritionele behoefte) van vitamine B2 waarvoor geen MTI is vastgelegd.

3.7.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Riboflavine is in voeding aanwezig onder vrije vorm of als FAD en FMN. Zuivelproducten brengen tot 40% van de behoefte aan vitamine B2 aan ; de hoogste concentratie (5 mg/100gr) vindt men in gisten en in varkens- en kalfslever ; tarwekiemen en paddestoelen bevatten 0,5-1 mg/100 gr vitamine B2 ; vleeswaren slechts 0,5 mg/100 gr , gekookte groenten, brood en rijst <0,1mg/100gr. De inname van riboflavine wordt in de meeste Europese landen ingeschat op 1,8 -3,1 mg/dag voor volwassen vrouwen en op 2,3-5,2 mg/dag voor volwassen mannen. Deze hoeveelheden verzekeren dan ook de nutritionele behoeften (EFSA, 2006).

3.7.5 Praktische aanbevelingen

Aangezien de intestinale absorptie van vitamine B2 afneemt naarmate de inname ervan via de voeding toeneemt wordt de toediening van voedingssupplementen met dit vitamine doorgaans goed verdragen. Maar dergelijke voedingssupplementen zijn niet gerechtvaardigd bij een evenwichtig voedingspatroon dat in ruime mate voorziet in de nutritionele behoefte aan vitamine B2 en zelfs in bepaalde Europese landen 2 tot 3 maal de ADH overschrijdt. Een veralgemeende suppletie met riboflavine is dus zeker niet nodig en het toevoegen van vitamine B2 aan voedingssupplementen in een dosis die meer dan 3 maal de ADH zou bedragen, is niet verdedigbaar. Er werd aangetoond dat het toevoegen van 1,6 mg riboflavine /dag aan personen met een tekort aan dit vitamine, reeds voldoende is om de activiteit van EGRAC te normaliseren

en dus het tekort aan vitamine B2 weg te werken. Er werd geen enkel voordeel waargenomen door de dagdosis aan vitamine B2 te verhogen naar 25 mg/dag (Buijssen et al., 2014). De hoeveelheid vitamine B2 toegevoegd aan voedingssupplementen zou dus de dagdosis van 5mg/dag niet moeten overschrijden.

Referenties :

- Buijssen M, Eeuwijk J, Vonk Noordegraaf-Schoeten M. Litterature search and review related to specific preparatory work in establishment of Dietary Reference Values for Riboflavin. EFSA supporting publication 2014: EN-591, 245 pp.
- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Hoey L, Mc Nulty H, Strain JJ. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin : a systematic review. Am J Clin Nutr 2009; 89(6):1960S-1980S.
- Le Moël G, Saverot-Dauvergne A, Gousson T, Guérant J-L. Le statut vitaminique - Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique. Cachan : Editions Médicales Internationales ; 1998, 550p.

3.8 Niacine (vitamine PP of B3)

3.8.1 Inleiding

Niacine, ook vitamine B3 of PP genoemd (Pellagra Preventing factor), bevat twee biologisch actieve vormen : nicotinezuur en zijn amide het nicotinamide. Niacine kan in het lichaam worden gevormd vanuit het aminozuur tryptofaan, afkomstig van voedingseiwitten. Dit verklaart waarom de inname via de voeding en de nutritionele behoefte aan dit vitamine uitgedrukt worden in 'niacine equivalent' dat de som is van het vooraf gevormd niacine aanwezig in voedingsmiddelen vermeerderd met 1/60 van de inname van tryptofaan. Dit vitamine is wateroplosbaar en resistent aan koken.

In het lichaam wordt nicotinezuur omgezet in nicotinamide (EFSA, 2014). Zowel het nicotinamide als het nicotinezuur werken als precursoren van twee co-factoren die essentieel zijn voor het energetisch metabolisme : het NAD (Nicotinamide adenine dinucleotide) en het NADP (Nicotinamide adenine dinucleotide fosfaat). Vooral het nicotinezuur heeft een inhiberende werking op de lipolyse waardoor een verlaging van het gehalte aan triglyceriden en in mindere mate aan cholesterol. Dit verklaart het therapeutische gebruik dat vroeger werd gemaakt van nicotinezuur maar in dosissen die 100 tot 300 maal de ADH overschreden, aanleiding gevend tot diverse bijwerkingen.

Een ernstig tekort aan niacine komt slechts zelden voor (tenzij bij ernstig alcoholisme en als gevolg van bepaalde chronische intestinale of immunitaire ziekten). Het uit zich onder de vorm van dermatologische afwijkingen (klinisch beeld van pellagra) geassocieerd aan digestieve en neurologische stoornissen (zoals ataxie, spasmen, psychiatrische symptomen).

3.8.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor niacine

De nutritionele behoefte aan niacine (uitgedrukt in niacine equivalent) en ADH bedraagt 8 mg/dag tijdens het eerste levensjaar, 14 mg/dag voor adolescenten en 16 mg/dag op volwassen leeftijd ; er is geen nood aan meer tijdens de zwangerschap of bij borstvoeding (EFSA, 2006). Op basis van resultaten van recent wetenschappelijk onderzoek hebben de experts van EFSA de vorige aanbevelingen niet gewijzigd met als referentie een ADH van 6,6 mg niacine equivalent/1000 kcal ; dit cijfer geldt zowel voor volwassenen, adolescenten, zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode (EFSA, 2014). Voor een gemiddelde energetische aanbreng van een volwassen persoon komt dit overeen met de ADH's voor niacine die door de HGR in 2009 werden gegeven (HGR, 2009) en met de recente Scandinavische aanbevelingen (NNR, 2012).

Tabel 13 : Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor niacine

Leeftijd	Geslacht	Niacine*, mg/dag
0-6 maand	M/V	8
7-12 maand	M/V	9
1-3 jaar	M/V	10
4-6 jaar	M/V	12
7-10 jaar	M/V	13
11-14 jaar	M/V	14
15-18 jaar	M/V	15
Volwassenen (19-70 jaar)	M	16
	V	14
70-plussers	M/V	16
Zwangerschap	V	16
Borstvoeding	V	16

* uitgedrukt in niacine equivalenten

3.8.3 Maximale toelaatbare inname voor nicotinezuur en nicotinamide

Hoewel de inname van nicotinamide (de gebruikelijke vorm om niacine aan voedingssupplementen toe te voegen) meestal goed verdragen wordt, zelfs in dosissen tot 2-3 g/dag, kunnen farmacologische dosissen van nicotinezuur (zelfs in relatief lage dosis zoals 30 mg/dag) toch bijwerkingen veroorzaken ten gevolge van een flinke vasodilatatie in de huid. Klinisch zal dit zich uiten door roodheid in het gelaat (flushes) geassocieerd aan een daling van de bloeddruk. Gelet op de werking van nicotinezuur op de lipolyse is niacine vroeger in zeer hoge dosis gebruikt voor de behandeling van dyslipidemieën ; deze behandeling ging vaak gepaard met veel bijwerkingen waaronder hepato-toxiciteit. Deze producten zijn thans niet meer beschikbaar op de Europese markt. Dit verklaart ook waarom een MTI is vastgelegd afzonderlijk voor nicotinezuur en voor nicotinamide (EFSA, 2006 ; Pallas health research and consultancy, 2012), samengevat in tabel 14.

Tabel 14 : Maximale toelaatbare inname voor nicotinezuur en nicotinamide

Leeftijd	Nicotinezuur, mg/dag	Nicotinamide, mg/dag
Kinderen	1-3 jaar.	2
	4-6 jaar.	3
	7-10 jaar.	4
	11-14 jaar.	6
	15-18 jaar.	8
Volwassenen	10	900

Er zijn onvoldoende wetenschappelijke gegevens beschikbaar om een MTI vast te stellen voor nicotinezuur en nicotinamide tijdens de zwangerschap of tijdens de borstvoedingsperiode (Pallas health research and consultancy, 2012).

3.8.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

In normale omstandigheden verzekert een evenwichtige voeding de nutritionele behoefte aan niacine. Dit vitamine is inderdaad aanwezig in heel wat voedingsmiddelen waaronder vlees, vis, gisten en paddestoelen (HGR, 2009). Het is ook aanwezig in granen maar in een slecht assimileerbare vorm, vooral in maïs, waardoor een risico bestaat op een tekort aan niacine (en dus aan pellagra) in geval men een voedingspatroon aanhoudt dat vooral is samengesteld uit maïs (Le Moël et al, 1998). De inname van niacine via de voeding varieert in de meeste Europese landen van 15 tot 40 mg/dag (uitgedrukt in niacine equivalent), wat de nutritionele behoefte meer dan verzekert en verklaart dat een tekort aan niacine slechts uitzonderlijk voorkomt. Niacine is aanwezig in plantaardige voedingsmiddelen onder de vorm van nicotinamide terwijl de hoeveelheid nicotinezuur er zeer gering in is (EFSA 2006 ; EFSA, 2014). In dierlijke voedingsbronnen is nicotinamide geïncorporeerd in co-enzymen NAD en NADP (EFSA, 2006). De inname van niacine in Europese landen (uitgedrukt in niacine equivalent, dus als de som van vooraf gevormd niacine vermeerderd met 1/60 van de inname van tryptofaan) varieert van 12 tot 40 mg/dag. Deze aanbreng verzekert in belangrijke mate de nutritionele behoefte (EFSA, 2006).

3.8.5 Praktische aanbevelingen

Gelet op de overvloedige aanwezigheid van niacine in diverse voedingsmiddelen is het risico op een nutritioneel tekort vrijwel verwaarloosbaar voor zover een evenwichtige voeding de regel is. Een tekort aan niacine kan voorkomen in situaties van een strict vegetarisch dieet, van chronisch alcoholisme of van een ernstige intestinale ziekte. Het risico op toxiciteit van voedingssupplementen met niacine is zeer beperkt voor nicotinamide in tegenstelling tot het risico verbonden aan de toediening van nicotinezuur. Niacine zou in voedingssupplementen enkel als nicotinamide moeten worden toegevoegd (EFSA, 2006) om het risico op bijwerkingen verbonden aan nicotinezuur te vermijden en in hoeveelheden die 3 maal de ADH voor niacine niet overschrijden. De hoeveelheid nicotinamide toegevoegd aan voedingssupplementen zou dus 50 mg/dag niet moeten overschrijden.

Referenties :

- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for niacin. EFSA Journal 2014; 12(7):3759.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Le Moël G, Saverot-Dauvergne A, Gousson T, Guéant JL. Le statut vitaminique - Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique. Cachan: Editions médicales internationales ; 1998, 550 p.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Pallas health research and consultancy. Literature search and review related to specific preparatory work in the establishment of Dietary Reference Values for Niacin, Biotin and Vitamin B6. Supporting Publications 2012: EN-365 (474 pp). On line : www.efsa.europa.eu/publications

3.9 Pantotheenzuur of vitamine B5

3.9.1 Inleiding

Pantotheenzuur maakt deel uit van de vitamine B familie en speelt een belangrijke rol in het energieverbruik van gluciden, vetten en meerdere aminozuren aangezien het deel uitmaakt van de structuur van het co-enzym A (CoA) en van het *Acyl Carrier Protein* (ACP). Deze twee moleculen (CoA en ACP) zijn eveneens betrokken bij de synthese van vetzuren. Pantotheenzuur is aanwezig in meerdere voedingsmiddelen. Het is wateroplosbaar, stabiel bij warmte in een neutrale oplossing maar het wordt snel gehydrolyseert in alkalisch of zuur milieu. Om een betere stabiliteit te verzekeren wordt pantotheenzuur aan voedingssupplementen toegevoegd onder de vorm van calcium of natriumzouten (Le Moël et al., 1998). De intestinale assimilatie noodzaakt een actief en verzadigbaar transport ; ongeveer 50% van het pantotheenzuur dat via de voeding wordt ingenomen wordt ook effectief geabsorbeerd (EFSA, 2006). Een nutritioneel tekort aan pantotheenzuur is erg uitzonderlijk. Het kan zich uiten onder de vorm van extreme vermoeidheid, hoofdpijn, slapeloosheid of paraesthesieën in handen en voeten.

3.9.2 Adequate inname voor pantotheenzuur

Aangezien men niet beschikt over wetenschappelijke gegevens waaruit de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor pantotheenzuur kan worden afgeleid, wordt gebruik gemaakt van het concept 'adequate inname (AI)'. Met dit concept wordt de behoefte geraamd die toelaat tekens van een tekort aan pantotheenzuur te vermijden. Gebruik makend van dit concept heeft EFSA een AI van 5mg/dag voorgesteld voor volwassenen en van 7 mg/dag tijdens borstvoeding. Voor kinderen en adolescenten wordt een AI van respectievelijk 4 en 5 mg/dag voorgesteld (EFSA, 2014). De behoefte aan pantotheenzuur verschilt niet naargelang het geslacht (EFSA, 2014). De aanbevolen inname is thans wat lager dan wat in de aanbevelingen van de HGR van 2009 werd voorgesteld (HGR, 2009). Dit is het gevolg van een recente inschatting in Europese landen van de inname via de voeding van pantotheenzuur die zou volstaan voor de gezondheid, waaruit het concept AI dat voor dit vitamine wordt gebruikt (EFSA, 2014). Deze inname varieert tussen Europese landen en tussen volwassenen van 3,2 tot 6,3 mg/dag; ze is iets hoger bij adolescenten en wat lager bij ouderen (EFSA, 2014).

Tabel 15 : Adequate inname voor pantotheenzuur (vitamine B5)

Leeftijd	Geslacht	Vitamine B5, mg/dag
0-6 maand	M/V	2
7-12 maand	M/V	3
1-3 jaar	M/V	4
4-6 jaar	M/V	4
7-10 jaar	M/V	5
11-14 jaar	M/V	5
15-18 jaar	M/V	5
Volwassenen (19-70 jaar)	M/V	5
70-plussers	M/V	5
Zwangerschap	V	5
Borstvoeding	V	7

3.9.3 Maximale toelaatbare inname voor pantotheenzuur

Aan pantotheenzuur wordt geen toxiciteit toegeschreven, zelfs niet bij inname van hoge dosissen tot meer dan 1,0 -1,5 gram/dag (EFSA, 2006). Dit verklaart waarom geen MTI is vastgesteld voor dit vitamine in voedingssupplementen (EFSA, 2014).

3.9.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Pantotheenzuur is aanwezig in slachtafval, in gisten, eieren, melkproducten en in bepaalde groenten zoals broccoli (HGR, 2009). De reële gemiddelde inname via de voeding werd recent geraamd in 8 Europese landen en varieert van 3,0 tot 5,7 mg/dag bij kinderen tussen 3 en 12 jaar ; het bedraagt 7,2 mg /dag in de leeftijdsgroep 11-19 jaar, 3,2 tot 6,3 mg/dag bij volwassenen < 65 jaar en 2,2 tot 3,0 mg/dag bij oudere personen EFSA, 2014).

3.9.5 Praktische aanbevelingen

Nutritionele tekorten aan pantotheenzuur zijn uitzonderlijk gelet op de aanbreng ervan via verschillende voedingsmiddelen. Aangezien de symptomen van een tekort aan pantotheenzuur eerder specifiek zijn, zoals hoofdpijn, moeheid, slapeloosheid of perifere paraesthesieën, en een reflectie kunnen zijn van erg diverse pathologieën, heeft de inname van voedingssupplementen met dit vitamine meestal geen invloed op deze klachten. In afwezigheid van een MTI voor pantotheenzuur (EFSA, 2014) kan men formeel geen grens stellen aan de hoeveelheid die aan voedingssupplementen kan worden toegediend. Maar een hoeveelheid die overeenkomt met 3 maal de AI of een dagdosis van 15 mg/dag lijkt een redelijke grens. In het Verenigd Koninkrijk werd de inname afkomstig via de voeding en via voedingssupplementen ingeschat op 11,2 mg/dag voor mannen en op 9,1 mg/dag voor vrouwen (EFSA, 2014).

Referenties :

- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for pantothenic acid. EFSA Journal, 2014; 12(2):3581 (24 pp).
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Le Moël G, Saverot-Dauvergne A, Gousson T, Guéant JL. Le statut vitaminique - Physiopathologie, exploration biologique et intérêt clinique. Cachan: Editions médicales internationales; 1998, 550 p.

3.10 Vitamine B6 of pyridoxine

3.10.1 Inleiding

De term vitamine B6 (of pyridoxine) komt overeen met een mengsel van 6 uitwisselbare vormen van pyridoxine met name : pyridoxol, pyridoxal, pyridoxamine en hun gefosforeerde vormen. Het pyridoxal-5'-fosfaat, de actieve vorm van vitamine B6, beïnvloedt op essentiële wijze het metabolisme van verschillende aminozuren. Een tekort eraan vertaalt zich in groeiachterstand, alopecie, vertraagde botontwikkeling, anemie en meerdere neurologische stoornissen die te maken hebben met een onvoldoende vorming van neurotransmitters. Deze laatste worden net als dopamine, noradrenaline, serotonine, histamine en het GABA (gamma-aminoboterzuur) gevormd uit aminozuren wiens metabolisme kan aangetast zijn bij een tekort aan vitamine B6. Het pyridoxal-fosfaat bepaalt ook de activiteit van verschillende enzymen die betrokken zijn bij reacties van transaminatie, desaminatie, decarboxylatie en desulfuratie. De lever is het voornaamste orgaan waar pyridoxal-fosfaat gevormd wordt vanuit diverse vormen van vitamine B6 die via de voeding worden aangebracht. Een teveel aan vitamine B6 wordt via de nier uitgescheiden. De vitamine B6 status in het lichaam, net als de aanbreng ervan via de voeding, weerspiegelt zich het best in de plasmaconcentratie aan pyridoxal-5'-fosfaat en in de urinaire excretie van het totale vitamine B6 en/of het pyridoxinezuur (Pallas health research and consultancy, 2012). Recente waarnemingen suggereren dat een adequate inname van vitamine B6 die de plasmaconcentratie van pyridoxal-5'-fosfaat verzekert, een beschermend effect kan hebben op de ontwikkeling van bepaalde vormen van kanker, van cardiovasculaire ziekten en van de ziekte van Parkinson (Pallas health research and consultancy, 2012).

3.10.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B6

De ADH, vastgesteld in functie van het belang van de aanbreng van eiwitten, bedraagt 2-3 mg/dag voor volwassenen, wat licht hoger is vergeleken met wat eerder werd aanbevolen (HGR, 2009; EFSA, 2006). De inname via de voeding van vitamine B6, los van voedingssupplementen, varieert tussen Europese landen van 1,57 tot 3,2 mg/dag; dit verrechtvaardigt de lichte toename van de ADH vergeleken met vorige aanbevelingen (HGR, 2009; Pallas health research and consultancy, 2012). Hierbij moet worden opgemerkt dat de vernoemde inname overeenkomt met de gemiddelde dagelijkse inname van vitamine B6 in deze Europese landen (EFSA, 2006). Waar de ADH van vitamine B6 voor vrouwen normaal 2 mg/dag bedraagt is dit tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding 3 mg/dag.

Tabel 16 : Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor vitamine B6

Leeftijd	Geslacht	Vitamine B6, mg/dag
0-6 maand	M/V	0,3
7-12 maand	M/V	0,4
1-3 jaar	M/V	0,6
4-6 jaar	M/V	0,8
7-10 jaar	M	1,3
	V	1,1
11-14 jaar	M	1,3
	V	1,1
15-18 jaar	M	1,5
	V	1,2
Volwassenen (19-70 jaar)	M	3,0
	V	2,0
70-plussers	M	3,0
	V	2,0
Zwangerschap	V	3,0
Borstvoeding	V	3,0

3.10.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine B6

Bij een overmatige inname kan de mogelijkheid van de lever om pyridoxine te fosforileren te kort schieten wat kan leiden tot neurotoxiciteit ten gevolge van een te hoge concentratie aan de vrije vorm van pyridoxine. Dit leidt tot een ernstige vorm van neuropathie met verlies van reflexen en een sensorische ataxie. Een dergelijke neurotoxiciteit werd vastgesteld bij een inname van 2 gr vitamine B6/dag wat overeenkomt met 1000 maal de ADH (EFSA, 2006 ; HGR, 2009). Andere manifestaties van toxiciteit ten gevolge van een overmatige inname van vitamine B6 zijn fotosensibilisatie, huidletsels en geheugenstoornissen (EFSA, 2006). Een fotosensibilisatie met huidletsels kan reeds voorkomen wanneer de inname van pyridoxine verhoogd is tot 200 mg/dag (EFSA, 2006). Gelet op de toxiciteit van een overmatige inname van vitamine B6 is een MTI vastgelegd (zie tabel 17).

Tabel 17 : Maximale toelaatbare inname voor vitamine B6.

Leeftijd	Vitamine B6, mg/dag
1-3 jaar.	5
4-6 jaar.	7
7-10 jaar.	10
11-14 jaar.	15
15-18 jaar.	20
Volwassenen	25

3.10.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Voedingsmiddelen rijk aan pyridoxine zijn cerealiën en volle rijst ; die bevatten 1,0 tot 3,5 mg vitamine B6 /100 g. Schaalvruchten bevatten 0,6 tot 1,0 mg/100 g, bonen gemiddeld 0,6 mg/100 g. Bij de fruitsoorten zijn vooral avocado's (0,4 mg/100 g) en bananen (0,3 mg/100 g) rijk aan pyridoxine. Als dierlijke bronnen vermelden we vooral kip (0,7 mg/100 g) en rundsvlees (0,3 mg/100 g) (EFSA, 2006).

3.10.5 Praktische aanbevelingen

Vitamine B6 is aanwezig in meerdere voedingsmiddelen zowel plantaardig als dierlijk. Dit verklaart waarom een tekort zich niet voordoet bij een evenwichtig voedingspatroon en dat de inname ervan in de meeste Europese landen de reële behoefte licht overschrijdt (EFSA, 2006; HGR, 2009). Toch moet worden opgemerkt dat dit wateroplosbare vitamine weinig stabiel is in een neutraal of alkalisch milieu, grotendeels verloren gaat bij het koken en vernietigd wordt door licht. De kwaliteit van de voedselbereiding en de bewaring van voedingsmiddelen kan dus een belangrijke invloed hebben op de reële aanbreng van vitamine B6. Gelet op de toxiciteit van een overmatige inname van pyridoxine en op het feit dat de hoeveelheid die vaak aan voedingssupplementen wordt toegevoegd de MTI van 25 mg/dag benadert of overschrijdt, kan zich hier wel een probleem voor de volksgezondheid stellen (Pallas health research and consultancy, 2012). Een dergelijke overmatige inname van pyridoxine heeft geen enkel gunstig effect op de gezondheid zodat het toevoegen van dit vitamine aan voedingssupplementen zou moeten beperkt blijven tot een dosis overeenkomend met een dagdosis van 5 mg/dag.

Referenties:

- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Pallas health research and consultancy. Literature search and review related to specific preparatory work in the establishment of Dietary Reference Values for Niacin, Biotin and Vitamin B6. Supporting Publications 2012: EN-365 (474 pp). On line : www.efsa.europa.eu/publications

3.11 Biotine of vitamine B8 of H

3.11.1 Inleiding

Biotine, ook vitamine H of B8 genoemd, is een co-enzym van verschillende carboxylasen die betrokken zijn bij de neoglucogenese, bij de synthese van vetzuren en bij het metabolisme van meerdere aminozuren. Het betreft een wateroplosbaar vitamine maar enkel bij neutrale of alkalische pH; het is thermostabiel maar wordt vernietigd door UV stralen. De intestinale absorptie ervan wordt verhinderd door een glucoproteïne uit wit van ei (het avidine) wat verklaart dat een tekort aan biotine kan optreden bij regelmatige consumptie van rauwe eieren (EFSA, 2006). De biotine status van het lichaam kan beoordeeld worden aan de hand van de serumconcentratie aan biotine waarvan het normale gehalte bij volwassenen varieert tussen 35 en 90 mg/l. Biotine wordt uitgescheiden via urinaire weg.

Een tekort aan biotine komt zelden voor tenzij bij chronische parenterale voeding die niet geassocieerd is aan een toediening van dit vitamine of in geval van regelmatige consumptie van rauwe eieren. Een gering tekort aan biotine kan ook voorkomen bij patiënten onder behandeling wegens epilepsie, bij chronische hemodialyse, bij intestinale inflammatoire ziekten of bij chronisch alcoholisme. De klinische tekens van een tekort aan biotine zijn gevarieerd en omvatten haarverlies, een seborrheïsche dermatitis, mycosen en neurologische symptomen (depressie, lethargie, myalgieën en paraesthesieën (EFSA, 2006).

3.11.2 Adequate inname voor biotine

Volgens EFSA (EFSA, 2014) bedraagt de adequate inname van biotine voor een kind tussen 1 en 3 jaar 20 µg/dag, 25 µg/dag tussen 4 en 10 jaar en 35 µg/dag voor adolescenten. De AI voor volwassenen is vastgelegd op 40 µg/dag en wordt vermeerderd tot 45 µg/dag voor zwangere vrouwen en tot 50-65 µg/dag tijdens de borstvoedingsperiode (EFSA, 2014 ; Pallas health research and consultancy, 2012). Deze aanbevolen inname zijn vergelijkbaar met de eerdere voedingsaanbevelingen (HGR, 2009) aangezien recente wetenschappelijke literatuur daaromtrent geen wijzigingen aanbracht (EFSA, 2014).

Tabel 18 : Adequate inname voor biotine

Leeftijd	Geslacht	Biotine, µg/dag
0-6 maand	M/V	10
7-12 maand	M/V	15
1-3 jaar	M/V	20
4-6 jaar	M/V	25
7-10 jaar	M/V	30
11-14 jaar	M/V	30
15-18 jaar	M/V	35
Volwassenen (19-70 jaar)	M/V	40
70-plussers	M/V	40
Zwangerschap	V	45
Borstvoeding	V	60

3.11.3 Maximale toelaatbare inname voor biotine

Er is geen MTI voor biotine vastgelegd aangezien er geen toxiciteit is aangetoond ook niet bij dosissen die 100 maal de normale inname via de voeding overschrijden (EFSA, 2006; EFSA, 2014).

3.11.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Biotine wordt aangebracht via diverse voedingsmiddelen; rijk aan dit vitamine zijn gisten, slachtafval, eigeel, spinazie en paddenstoelen die tussen 20 en 100 µg biotine /100 g bevatten (HGR, 2009). Men vindt ook biotine, maar in mindere mate, in linzen, noten, volkorenbrood en melkproducten. Vlees, vis, fruit en groeten brengen erg weinig biotine aan. Een evenwichtige voeding verzekert de nutritionele behoefte aan biotine. De gemiddelde inname van biotine varieert bij de volwassen populatie in Europa tussen 30 en 60 µg/dag (EFSA, 2006 ; EFSA, 2014) maar deze inname is wat lager bij ouderen.

3.11.5 Praktische aanbevelingen

Een tekort aan biotine komt zelden voor aangezien een evenwichtige voeding voldoende aanbrengt om aan de nutritionele behoefte te voldoen (EFSA, 2014; HGR, 2009). Daarenboven is biotine stabiel zelfs bij hoge kooktemperatuur bij culinaire bereidingen en wordt het eiwit in het wit van ei, het avidine, dat de intestinale absorptie van biotine verhindert, gedenatureerd bij het koken. Voedingssupplementen verrijkt met biotine zijn dus niet verrechtvaardigd tenzij bij ouderen, bij patiënten met chronische intestinale ziekten of bij ernstig chronisch alcoholisme. Hoewel geen toxiciteit is aangetoond ook niet bij een verhoogde inname (EFSA, 2006), zijn hoge dosissen biotine die meer dan 3 maal de AI overschrijden niet gerechtvaardigd. Ook in farmacologische formules is de dagelijkse dosis biotine beperkt tot 150 µg wat overeenkomt met 3 maal de AI (BCFI, 2014; HGR, 2009 ; EFSA, 2014). Een dergelijke hoeveelheid - overeenkomend met 150 µg vitamine B8/dag - zou de bovengrens moeten vormen van wat aan voedingssupplementen wordt toegevoegd.

Referenties :

- BCFI – Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium, 2014.
- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin. EFSA Journal 2014; 12(2):3580.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Pallas health research and consultancy. Literature search and review related to specific preparatory work in the establishment of Dietary Reference Values for Niacin, Biotin and Vitamin B6. Supporting Publications 2012: EN-365 (474 pp). On line : www.efsa.europa.eu/publications

3.12 Foliumzuur

3.12.1 Inleiding

Foliumzuur is de generische term voor een wateroplosbaar B complex vitamine dat actief is in enkelvoudig-koolstof transfer reacties en dat in verschillende chemische vormen bestaat (Wagner, 1996). De gesynthetiseerde variant van foliumzuur – het pteroylmonoglutaminezuur of PMG - is de meest geoxideerde en meest stabiele vorm van foliumzuur; het komt weinig voor in voedingsmiddelen maar wordt gebruikt in voedingssupplementen en in verrijkte voedingsmiddelen. Dit foliumzuur bestaat uit een p-aminobenzoëzuur molecule dat aan de ene zijde gehecht is aan een gesubstitueerde pteridine ring en aan de andere zijde aan een glutaminezuur molecule. De in de natuur voorkomende vormen van foliumzuur – in deze tekst “voedingsfolaat” genoemd – zijn pteroylpolyglutamaten die één tot zes bijkomende glutamaatmoleculen bevatten in een peptide gebonden aan de γ -carboxyl van glutamaat (IOM, 2000).

In dit advies worden de verschillende soorten foliumzuur als volgt aangeduid:

- Foliumzuur dat van nature voorkomt in voedingsmiddelen, in het Engels vaak aangeduid als “*dietary folate*” of in het Nederlands “(voedings)folaat”;
- “PMG”, de gesynthetiseerde variant van foliumzuur die aan voedingsmiddelen en supplementen kan worden toegevoegd, in het Engels vaak aangeduid als “*folic acid*”;
- Naast PMG is er nog een andere gesynthetiseerde vorm van foliumzuur op de markt, L-5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF);
- In deze tekst gebruiken we verder de term “foliumzuur” als verzamelnaam voor foliumzuur dat van nature voorkomt in voedingsmiddelen en zijn gesynthetiseerde variant PMG (Gr, 2008).

Foliumzuur is een essentiële voedingsstof nodig voor de eiwitstofwisseling en bij de synthese van DNA en RNA. Verder speelt foliumzuur een belangrijke rol bij de groei (celvorming) en de ontwikkeling van de hersenen en ruggenmerg. Foliumzuur is vooral gekend als de vitamine ter preventie van neuralebuisdefecten (NBD) (bv. ‘open ruggetje’) tijdens de foetale ontwikkeling en wordt hierdoor beschouwd als het cruciale vitamine voor vrouwen tijdens de prenatale periode en het eerste trimester van de zwangerschap. Foliumzuur zorgt mee voor de volledige sluiting van de neurale buis in de eerste weken van de zwangerschap. Er is een duidelijk omgekeerde relatie tussen de folaatconcentratie in het plasma bij de zwangere vrouw en het risico op NBD bij de foetus. Door een foliumzuursuppletie zou ongeveer 2/3 van de gevallen van NBD kunnen worden voorkomen (MRC, 1991; HGR, 2011). Dit effect van foliumzuur is duidelijk aangetoond, maar niet alle NBD kunnen hiermee vermeden worden. Daarnaast is foliumzuur ook belangrijk voor het in stand houden van de cardiovasculaire functie doordat folaat een co-enzym is bij de regulatie van de plasma-homocysteïne concentratie. Een hoog homocysteïnegehalte wordt in verband gebracht met een grotere kans op hart- en vaatziekten. Bevindingen van observationele studies suggereren dat een hoge inname van folaat (of hoge serum-folaat-concentraties) geassocieerd kunnen zijn met een lager risico op cardiovasculaire ziekten en kanker en een afname van de leeftijdsgerelateerde vermindering van de cognitieve functies (EFSA 2009; HGR 2011). In gerandomiseerde, gecontroleerde klinische trials is echter tot heden geen preventief effect aangetoond van een verhoogde foliumzuurinname op CVZ of kanker.

Voedingsfolaat heeft een lagere biologische beschikbaarheid dan PMG. Eén voedingsfolaat-equivalent (*dietary folate equivalent*, DFE) wordt gedefinieerd als: 1 µg DFE = 1 µg voedingsfolaat = 0,6 µg synthetisch foliumzuur (PMG).

3.12.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor voedingsfolaat

In tabel 19 worden de ADH's voor voedingsfolaat weergegeven voor diverse leeftijdsgroepen en meer specifiek voor vrouwen met zwangerschap(svens) en tijdens de borstvoedingsperiode.

Tabel 19 : Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor voedingsfolaat

Leeftijd	Geslacht	Voedingsfolaat*, µg/dag
0-6 maand	M/V	50
7-12 maand	M/V	50
1-3 jaar	M/V	100
4-6 jaar	M/V	130
7-10 jaar	M/V	150
11-14 jaar	M/V	180
15-18 jaar	M/V	200
Volwassenen (19-70 jaar)	M/V	200-300
70-plussers	M/V	200
Zwangerschap**	V	400
Borstvoeding	V	300

*uitgedrukt in voedingsfolaat met een beschikbaarheid van 50% in vergelijking met die van PMG

** Bij een combinatie van inname van voedingsfolaat en synthetisch foliumzuur worden de DFEs berekend als: µg DFE = µg voedingsfolaat + (1,7 x µg PMG)

3.12.3 Maximale toelaatbare inname

Van een hoge inname van natuurlijk foliumzuur dat in de voeding voorkomt (voedingsfolaat) zijn geen nadelige effecten waargenomen (EFSA, 2014; Butterworth, 1989; SCF, 2000). Een hoge inname van synthetisch foliumzuur (uit supplementen of uit verrijkte voeding) kan daarentegen wel nadelige gevolgen hebben. Dit komt omdat het foliumzuur niet 'vrijgemaakt' hoeft te worden, wat bij voeding wel het geval is. De MTI is gebaseerd op de inname van de synthetische vorm van foliumzuur. Hoge innames van foliumzuur worden geassocieerd met theoretische risico's op neveneffecten. Een hoge dosis foliumzuur kan een anemie die veroorzaakt wordt door vitamine B12 deficiëntie corrigeren, maar toch bestaat er enige bekommernis dat de eigenlijke deficiëntie aan vitamine B12 gemaskeerd wordt waardoor irreversibele neurologische schade kan ontstaan indien geen vitamine B12 wordt toegediend (EFSA, 2009; HGR, 2011).

Als gevolg daarvan is men voorzichtig met het advies foliumzuursupplementen in te nemen (met uitzondering van de aanbeveling bij vrouwen die zwanger wensen te worden) of voedsel te verrijken met foliumzuur. De HGR ontraadt een langdurig gebruik van voedingssupplementen met een hoge dosis van folaten (hoger dan 500 µg/dag), in overeenstemming met de MTI van synthetisch foliumzuur van 1000 µg/dag voor volwassenen van het IOM (IOM, 2000). Bij vitaminesupplementen met de combinatie vitamine B12 en foliumzuur mag het supplement ook

niet meer dan 500 µg foliumzuur (PMG) bevatten wegens het risico op maskeren van de neurologische evolutie van de ziekte van Biermer (HGR, 2014). Het IOM geeft een MTI voor synthetisch foliumzuur aan van 300 µg voor kinderen tussen 1 en 3 jaar, 400 µg voor kinderen tussen 4 en 8 jaar, 600 µg voor kinderen tussen 9 en 13 jaar. 800 µg/dag voor jongeren tussen 14 en 18 jaar, 1000 µg bij volwassenen en ouderen.

Tabel 20 : Maximale toelaatbare inname voor synthetisch foliumzuur

Leeftijd	Synthetisch foliumzuur, µg/dag
1-3 jaar	300
4-6 jaar	400
7-10 jaar	500
11-14 jaar	600
15-18 jaar	800
Volwassenen	1000

Bron: IOM

3.12.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Het menselijk lichaam is zelf niet in staat om foliumzuur aan te maken. Van nature uit komt foliumzuur in de voeding vooral voor in een instabiele vorm, de gereduceerde vorm, meestal als polyglutamaat, waarbij de glutaminezuureenheden afgesplitst worden in de dunne darm. Daarna wordt foliumzuur in ongeconjugeerde vorm via actief transport – en in mindere mate via passieve diffusie – geabsorbeerd. In de darmwandcellen wordt het foliumzuur omgezet in 5-methyltetrahydrofoliumzuur. Deze omzetting lijkt echter niet bij iedereen en onder alle omstandigheden volledig te zijn. Daarom houden de meeste autoriteiten als conservatieve schatting aan dat de opname (biologische beschikbaarheid) van foliumzuur dat van nature voorkomt in voedingsmiddelen ongeveer 50 % lager is dan de biologische beschikbaarheid van PMG (Gr, 2008; Caudill, 2010; IOM, 2000). Goede bronnen in de voeding zijn orgaanvlees, gist (extracten), groene groenten (spinazie, spruitjes, broccoli), peulvruchten en sommige fruitsoorten bv. citrusvruchten (zoals citroen) (HGR, 2011; Vansant, 2005). Ook vlees, ei, volkorenbrood en aardappelen leveren foliumzuur.

De gebruikelijke inname van foliumzuur binnen de Belgische bevolking is onduidelijk. De gemiddelde inname voor foliumzuur in België werd enkel bestudeerd in wat kleinere studies. De gemiddelde inname voor landen van de Europese Unie wordt geschat op 168 tot 326 µg voedingsfolaat per dag. We kunnen veronderstellen dat de inname in België hiervan niet afwijkt (De Bree, 1997). Er is geen duidelijkheid of een eventueel tekort aan foliumzuur binnen de algemene bevolking een gezondheidsprobleem vormt (HGR, 2011). Verder tonen Nederlandse studies aan dat een lagere berekende inname niet per definitie gepaard gaat met een lage folaatstatus (Gezondheidsraad, 2008).

3.12.5 Praktische aanbevelingen

In de algemene volwassen bevolking kan via een gevarieerde voeding de aanbevolen inname van 200 tot 300 µg/dag (uitgedrukt als voedingsfolaat) bekomen worden.

Tijdens de zwangerschap verdubbelt echter de behoefte tot 400 µg/dag en is de inname van foliumzuur ter preventie van neuralebuisdefecten bewezen. Omdat de verhoogde behoefte bij zwangerschap moeilijk door voeding alleen kan gedekt worden wordt aangeraden dat vrouwen met zwangerschapswens een supplement foliumzuur nemen van 400 µg/dag minimaal 1 maand voor de conceptie en minstens tot 12 weken (3 maand) na de conceptie. De timing is cruciaal aangezien het innemen van foliumzuur door de vrouw vooral tijdens periodes van snelle ontwikkeling van de foetus een belangrijke rol speelt, d.i. in de periconceptionele periode. Omdat de neurale buis definitief sluit 28 dagen na de conceptie (6^e week zwangerschap), en de meeste geboortedefecten plaats vinden tussen de 8^e en 12^e week van zwangerschap (Taruscio et al., 2011), is het belangrijk voor en tijdens het eerste trimester 400 µg foliumzuur in te nemen. Hoewel foliumzuur-suppletie na 12 weken ook een positief effect zou kunnen hebben (Fekete et al., 2012; Hermoso et al., 2011), is er onvoldoende evidentie om de aanbeveling omtrent de duur van suppletie uit te breiden.

Bij vrouwen met een verhoogd risico voor een kind met NBD kan een supplement tot 4 g per dag dit risico zelfs met 80% verminderen. Vrouwen met een verhoogd risico op folaatdeficiëntie zijn vrouwen met een voorgeschiedenis van een NBD bij een voorgaande zwangerschap, zelf NBD of bij de partner, familiale geschiedenis van NBD, gebruik van anti-epileptica, gebruik van Proguanil (anti-malaria medicatie), diabetes mellitus (type 1 of type 2), obesitas, een malabsorptieziekte zoals coeliakie of genetisch bepaalde anemieën (sikkelcelanemie, thalassemie). Overleg met de gynaecoloog is noodzakelijk om in deze gevallen een foliumzuurpreparaat (monopreparaat) voor geschreven te krijgen. In een studie van het Steunpunt Beleidsrelevant Onderzoek in Vlaanderen uit 2010 blijkt dat de meerderheid van de moeders (86,4%) foliumzuur tijdens de zwangerschap heeft ingenomen maar dat slechts 36,3% van de respondenten dit in overeenstemming met de aanbeveling geeft gedaan (correcte periode van inname). Ongeplande zwangerschap en lage sociaaleconomische status van de moeder blijken risicofactoren voor niet correcte foliumzuurinname (SWVG, 2010).

Referenties:

- Butterworth CE Jr, Tamura T. 1989. Folic acid safety and toxicity: a brief review. *Am J Clin Nutr.* 50:353–358
- Caudill, M. Folate bioavailability: implications for establishing dietary recommendations and optimizing status. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010; 145S-60S.
- De Bree A., Van Dusseldorp M., Brouwer IA, van het hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutri* 1997; 51:643-60.
- De Wijn J. & Hekkens W. Fysiologie van de voeding. Bohn, Scheltema & Holkema. 1989.
- EFSA – European Food Safety Authority. Folic acid: an update on scientific developments. EFSA meeting summary report 2009; 3:213p.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for folate. *EFSA journal* 2014; 12(11):3893[59 pp.].

- Fekete K et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutrition journal* 2012; 11:75-82.
- Gr – Gezondheidsraad. Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gr; 2008. www.gezondheidsraad.nl
- Hermoso M, Vollhardt C, Bergmann K, Koletzko B. Critical micronutrients in pregnancy, lactation and infancy: considerations on vitamin D, folic acid, and iron, and priorities for future research. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2011; 59:5-9.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Foliumzuur: risk-benefit analyse. Brussel: HGR; 2011. Advies nr. 8623.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingssupplementen bestaande uit een combinatie van vitamine B12 en foliumzuur. Brussel: HGR; 2014. Advies nr. 9213.
- IOM - Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. DRI: dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington D.C.: National Academy Press; 2000.
- MRC - Medical Research Council. Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 1991; 338:121-38.
- SCF – Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of folate. Brussels: European Commission; 2000. SCF/CS/NUT/UPPLEV.
- SWVG - Steunpunt Welzijn, Volksgezondheid en Gezin. Hoppenbrouwers K. et al. Preventie van spina bifida en andere neuraalbuisdefecten door foliumzuursuppletie tijdens de zwangerschap. Huidige praktijk In Vlaanderen en beleidsaanbevelingen. Rapport Feiten en cijfers – 3. 2010. www.steunpuntwvg.be
- Taruscio D, Carboine P, Granata O, Baldi F, Mantovani A. Folic Acid and primary prevention of birth defects. *BioFactors* 2011; 37(4):280-284.
- Vansant G. Evaluatie van de foliumzuurinnname bij vrouwen in België. *Tijdschrift voor voeding en diëtetiek* 2005; 31:5-9.
- Wagner C. Symposium on the subcellular compartmentation of folate metabolism. *J Nutr* 1996; 126:1228S–1234S.

3.13 Vitamine B12

3.13.1 Inleiding.

De term vitamine B12 heeft betrekking op een geheel van moleculen, cobalamines genaamd, aangezien de tetrapyrrole kern van deze coronoïden een atoom kobalt bevatten. In tegenstelling met de andere wateroplosbare vitamines van de B groep wordt vitamine B12 opgestapeld en in reserve gehouden in het lichaam, vooral in de lever en in minder mate in de nieren. Het organisme van een volwassene is in staat tot 3 mg vitamine B12 in reserve te houden (EFSA, 2015) wat meer is dan 1000 maal de adequate inname voor dit vitamine. Het totale verlies aan vitamine B12 varieert bij de volwassene van 2 tot 6 µg/dag; dit wordt vermeerderd met 0,4 µg/dag tijdens de borstvoedingsperiode gelet op het gehalte aan vitamine B12 van de moedermelk (EFSA, 2015). De vitamine B12 status van het lichaam laat zich kennen via de serumconcentratie van het vitamine B12 (Hoey et al., 2009; Gilsing et al., 2010; Heil et al., 2012; Dullemeier et al., 2013) en ook via het serumgehalte van het holotranscobalamine (holoTC) dat de serumconcentratie weerspiegelt van het cobalamine dat door de weefsels kan worden opgenomen en verbruikt (EFSA, 2015). De normale concentratie van cobalamine varieert tussen 134 en 179 pmol/l terwijl die van holoTC varieert tussen 11 en 48 pmol/l (EFSA, 2015). De vitamine B12 status van het lichaam kan ook beoordeeld worden via twee andere biomerkers die de biologische activiteit van het vitamine B12 als co-enzym weergeven: de serumconcentraties van het methylmaloniekzuur (MMA) en van het totale homocysteïne (tHcy) die toenemen bij een tekort aan vitamine B12 (EFSA, 2015). Inderdaad, bij een tekort aan vitamine B12 overschrijdt de concentratie aan MMA 450 nmol/l en die aan tHcy 15 µmol/l. Het gebruik van die vier merkers samen laat toe met meer precisie de vitamine B12 status van het organisme te beoordelen; door dit te vergelijken met de inname van vitamine B12 via de voeding werd het voor de experts van EFSA mogelijk cijfers voor een adequate inname voor vitamine B12 voor te stellen in een recent rapport (EFSA, 2015). Deze cijfers komen overeen met de hoeveelheid vitamine B12 die via de voeding moet worden ingenomen om een normale vitamine B12 status in het lichaam te behouden. Indien men niet beschikt over een bepaling van de vier merkers samen dan wordt de concentratie aan het holoTC aanzien als de beste reflectie van de vitamine B12 status van het organisme. Vitamine B12 werkt als cofactor van meerdere enzymen die betrokken zijn in het intermediaire metabolisme en meer in het bijzonder in de methylatie van aminozuren en in de ontwikkeling van de rode bloedcellen.

Hoewel de inname van vitamine B12 via de voeding in de meeste Europese landen in overeenstemming is met de AI (EFSA, 2006; EC, 2009; EFSA, 2015), is een gering tekort aan vitamine B12 niet zeldzaam in de algemene bevolking en dit ten gevolge van frequente afwijkingen van de intestinale assimilatie van het vitamine. Een tekort aan vitamine B12 is inderdaad slechts zelden het gevolg van een onvoldoende inname (gelet op de aanwezigheid van vitamine B12 in heel wat voedingsmiddelen die geregeld worden gebruikt). Een tekort kan evenwel optreden hetzij door een ernstig gebrek aan intestinale assimilatie gebonden aan een gebrek aan een "intrinsieke factor" die door de maagwand wordt geproduceerd (wat bv kan voorkomen na gastrectomie) hetzij door een ernstige stoornis in de intestinale wand. Een tekort geeft aanleiding tot een megaloblastaire anemie, vergelijkbaar met wat optreedt bij een tekort aan foliumzuur, geassocieerd aan neurologische afwijkingen die irreversibel kunnen zijn. Hoewel dergelijke verwickelingen zelden voorkomen, komt een beperkt tekort aan vitamine B12, zonder aantoonbare klinische verschijnselen, voor bij ongeveer een kwart van de normale bevolking (Heil et al., 2012) vooral bij ouderen die meer atrofische gastritis vertonen wat tot een geringere

productie leidt van de intrinsieke factor waardoor een verminderde intestinale assimilatie van vitamine B12. Anderzijds werd een significante daling van de serumspiegel aan vitamine B12 waargenomen bij 52 % van volwassenen die een strict vegetarisch dieet (veganistisch) volgen (Gilsing et al., 2010).

3.13.2 Adequate inname voor vitamine B12

In vergelijking met de aanbevolen hoeveelheden die eerder zijn gegeven (EFSA, 2006; HGR, 2009; NNR, 2012) liggen de cijfers voor AI's die door de experts van EFSA nu worden aanbevolen hoger en dit heeft alles te maken met het feit dat de AI's voor vitamine B12 de hoeveelheden zijn die via de voeding moeten worden ingenomen om een normale status van dit vitamine in het lichaam te behouden. Zoals aangegeven in tabel 21 bedraagt de AI voor vitamine B12 1,5 µg/dag voor kinderen, 3,5 µg/dag voor adolescenten en 4,0 µg/dag voor volwassenen zonder significant verschil tussen geslachten. Deze AI wordt vermeerderd met 0,5 µg/dag bij zwangere vrouwen en met 1,0 µg/dag tijdens de borstvoedingsperiode. Het lijkt ook aangewezen deze vermeerdering door te voeren voor ouderen bij wie een tekort aan vitamine B12 frequent voorkomt ten gevolge van een verminderde intestinale absorptie van dit vitamine (Dullemeijer et al., 2013; Hughes et al., 2013). Bij een onvoldoende aanbreng van vitamine B12 vertonen ouderen vaak cognitieve stoornissen die kunnen geassocieerd zijn aan hematologische afwijkingen. Deze laatste kunnen milderer door suppletie met foliumzuur maar als dit niet gepaard gaat met een toegenomen aanbreng van vitamine B12 kunnen de neurologische afwijkingen toenemen en onomkeerbaar worden (Malouf et al., 2008; Hughes et al., 2013).

Tabel 21 : Adequate inname voor vitamine B12

Leeftijd	Geslacht	Vitamine B12, µg/dag
0-6 maand	M/V	1,5
7-12 maand	M/V	1,5
1-3 jaar	M/V	1,5
4-6 jaar	M/V	1,5
7-10 jaar	M/V	2,5
11-14 jaar	M/V	3,5
15-18 jaar	M/V	4,0
Volwassenen (19-70 jaar)	M/V	4,0
70-plussers	M/V	4,5
Zwangerschap	V	4,5
Borstvoeding	V	5,0

3.13.3 Maximale toelaatbare inname voor vitamine B12

Aangezien er geen toxiciteit is aangetoond bij een langdurige inname van massieve dosissen vitamine B12 (1 tot 2 mg/dag gedurende 1 tot 2 jaar) (FSA, 2003) is er geen MTI voor vitamine B12 vastgelegd (EFSA, 2006; EFSA, 2015).

3.13.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Vitamine B12 is aanwezig in diverse voedingsmiddelen; de voornaamste bronnen zijn orgaanvlees, rood vlees, melkproducten, eieren, vis en zeevruchten. Een evenwichtige voeding zal dus een adequate inname verzekeren. De aanbreng varieert bij volwassenen in meerdere Europese landen van 4,2 tot 8,6 µg/dag (EFSA, 2006; EC, 2009; EFSA, 2015) en is wat hoger bij mannen dan bij vrouwen. De inname via de voeding van vitamine B12 varieerde in 9 Europese landen van 0,8 tot 2,1 µg/dag bij zuigelingen, van 2,2 tot 4,0 µg/dag bij kinderen van 1-3 jaar, van 2,6 tot 5,7 µg/dag bij kinderen van 3-10 jaar en van 3,3 tot 6,6 µg/dag in de leeftijdsgroep 10-18 jaar (EFSA,2015).

3.13.5 Praktische aanbevelingen

Zelfs al brengt een evenwichtige voeding voldoende hoeveelheden vitamine B12 aan, toch komt een gering tekort vaak voor bij vegetariërs en ouderen (Gilsing et al., 2010). Voedingssupplementen met vitamine B12 kunnen dus gerechtvaardigd zijn vooral bij personen die supplementen met foliumzuur voorgeschreven krijgen. Een inname van foliumzuur van meer dan 3 maal de normale inname, in afwezigheid van een supplement aan vitamine B12 kan de hematologische gevolgen van een tekort aan vitamine B12 opvangen maar kan de neurologische gevolgen verergeren en onomkeerbaar maken (Malouf et al., 2008; Hughes et al., 2013). Dit aspect van de suppletie met vitamine B12 in geval van een hogere inname van foliumzuur wordt meer in detail besproken in het hoofdstuk over foliumzuur.

De hoeveelheid vitamine B12 die kan worden toegevoegd aan voedingssupplementen is moeilijk vast te leggen aangezien er geen toxiciteit uitgaat van vitamine B12 ook niet van hoge dosissen; dit verklaart de afwezigheid van een MTI voor vitamine B12 (EFSA, 2015). Maar de hoeveelheid vitamine B12 toegevoegd aan voedingssupplementen zou 15 µg/dag niet moeten overschrijden aangezien hogere dosissen geen enkel voordeel voor de gezondheid meebrengen tenzij in geval van een ernstig tekort (EFSA, 2006; HGR, 2009; Mac Farlane et al., 2014). Een dergelijke suppletie zou de aanbevolen inname van vitamine B12 met slechts een factor 3 overschrijden (HGR, 2009; EFSA, 2015). De farmacologische dosissen van vitamine B12 die men terug vindt in geneesmiddelen met meerdere vitamines B kunnen oplopen tot 20 – 500 µg/dag (BCFI, 2014). Dergelijke dosissen kunnen nodig zijn bij ernstige tekorten aan vitamine B12 met hematologische en neurologische verwickelingen. Maar de orale suppletie met vitamine B12 zal de seniele dementia niet milderden zelfs niet bij personen met een tekort aan vitamine B12 (Health Quality Ontario, 2013).

Referenties:

- BCFI – Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium, 2014.
- Dullemeijer C. et al. Systematic review with dose-response meta-analyses between vitamin B-12 intake and European Micronutrient Recommendations. Aligned's prioritized biomarkers of vitamin B-12 including randomised controlled trials and observational studies in adults and elderly persons. Am J Clin Nutr 2013; 97((2):390-402.
- EFSA - European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: European Food Safety Authority; 2006.

- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B12). Parma: European Food Safety Authority; 2015.
- EC - European Commission. European nutrition and health report. Forum on Nutrition, ed. I. Elmadfa vol. 62, Basel Karger, 2009.
- FSA - Food Standards Agency (UK). Safe upper levels for vitamins and minerals: report of the expert group on vitamins and minerals, 2003.
- Gilsing AM et al. Serum concentrations of vitamin B12 and folate in British male omnivores, vegetarians and vegans: results from a cross-sectional analysis of the EPIC-Oxford cohort study. Eur J Nutr 2010; 64(9):933-9.
- Heil SG et al. Screening for metabolic vitamin B12 deficiency by holotranscobalamin in patients suspected of vitamin B12 deficiency: a multicentre study. Ann Clin Biochem 2012; 49(2):184-9.
- Health Quality Ontario. Vitamin B12 and cognitive function: an evidence-based analysis. Ont Health Technol Ser 2013; 13(23):1-45.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel : HGR ; 2009. Advies nr 8309.
- Hoey L, Strain JJ, McNulty H: Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2009; 89(6):1981S-1996S.
- Hughes CF et al. Vitamin B12 and ageing : current issues and interaction with folate. Ann Clin Biochem 2013 ; 50(4):315-29.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4
<http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Mac Farlane AJ, Shi Y, Green-Finestone LS. High dose compared with low-dose vitamin B12 supplements use is not associated with higher vitamin status in children, adolescents, and older adults. Journal of Nutrition 2014; 144:915-920.
- Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. Update. Cochrane Database Syst Rev 2008; (4):CD004514.

3.14 Samenvattende tabel voor vitaminen

In tabel 22 wordt een samenvatting gemaakt van de voedingsaanbevelingen voor de vitaminen. Deze gelden voor normale volwassen mannen en vrouwen die geen speciale behoefte hebben. Cijfers worden gegeven voor ADH's of AI's, MTI's en voor de maximale dagdosis die in voedingssupplementen niet moet worden overschreden.

Tabel 22: Samenvatting van de voedingsaanbevelingen voor vitaminen

Voedingsaanbevelingen betreffende vitaminen voor volwassen mannen en vrouwen zonder speciale behoeften.
Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid of adequate inname, maximale toelaatbare inname, maximale dagdosis in voedingssupplementen.

Vitamine	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid of adequate inname	Maximale toelaatbare inname	Maximale dagdosis in voedingssupplement
A (µg RE)	650-750	3000	975-1125
D (µg)	10-15	50	30-45
E (mg)	11-13	150	33-39
K1 (µg)	50-70	1000	150-210
C (mg)	110	Niet vastgelegd (2000)	500
B1 (mg)	1,1-1,5	Niet vastgelegd	5
B2 (mg)	1,2-1,5	Niet vastgelegd	5
B3 = PP = niacine (mg niacine équivalenten) : - nicotinezuur (mg) - nicotinamide (mg)	14-16	10 900	- 50
B5 (mg)	5	Niet vastgelegd	15
B6 (mg)	2-3	25	5
B8 = H (µg)	40	Niet vastgelegd	150
Voedingsfolaat (µg) Synthetisch foliumzuur (µg)	200-300	1000	500
B12 (µg)	4,0	Niet vastgelegd	15

4. SPORENELEMENTEN

De sporenelementen worden niet in alfabetische schikking besproken maar volgens de volgorde van de vorige editie.

4.1 IJzer

4.1.1 Inleiding

IJzer (Fe) is een essentieel nutriënt dat betrokken is bij een aantal vitale fysiologische processen. Zowel een tekort als een teveel aan Fe kan voorkomen bij de mens en kan gepaard gaan met ernstige gezondheidsproblemen. Een tekort aan Fe inneming en/of een excessief verlies aan Fe kan leiden tot Fe depletie en een ijzertekortanemie. Een dergelijke toestand kan onder andere gepaard gaan met vermoeidheid, hartkloppingen en verhoogde vatbaarheid voor infecties. Bij zwangere vrouwen kan een Fe tekort invloed hebben op de zwangerschapsuitkomst (o.a. hogere kans op vroeggeboorte) en op de ontwikkeling van de foetus. Ook bij opgroeiende kinderen kan een Fe tekort negatieve effecten hebben onder meer op de psychomotorische ontwikkeling (SACN, 2010; WHO, 2001). De prevalentie van een ijzertekortanemie is het hoogst bij jonge kinderen en bij vrouwen tijdens de reproductieve leeftijd; prevalentiecijfers variëren van 20 tot meer dan 40% (Pasricha, 2012; WHO, 2008). Anderzijds zal een teveel aan Fe in het lichaam leiden tot overmatige stapeling van Fe in bepaalde weefsels – zogenaamde hemosiderose/hemochromatose. Primaire hemochromatose (HFE) wordt veroorzaakt door een aantal genmutaties en kan in een vergevorderde fase van de aandoening leiden tot levensbedreigende weefselschade zoals levercirrose (Hanson, 2001). De prevalentie van primaire hemochromatose is niet zo goed gekend (cijfers in de literatuur variëren van 50 tot 80 per 10.000) en de ziekte komt ook voor in verschillende gradaties van ernst – vaak blijft het subklinisch of niet herkend. Het is een belangrijk probleem voor de volksgezondheid en er wordt op dit ogenblik nog steeds gezocht naar een efficiënte manier van screening (Hanson, 2001). Secundaire vormen van hemochromatose/hemosiderose zijn te wijten aan een chronische suprafysiologische aanbreng van Fe.

Het lichaam bevat ongeveer 50 tot 60 mg Fe per kg lichaamsgewicht – bij een volwassen persoon komt dit overeen met gemiddeld 4 gram Fe bij de man en 3,5 gram bij de vrouw. Dit Fe zit verdeeld over een aantal ijzerpools: het functioneel Fe (meer dan 70 %) is het Fe dat participeert aan specifieke fysiologische processen; het niet-functionele Fe is het Fe opgeslagen als reserve (ongeveer 25%) en het zogenaamde transport Fe (< 1 %) – dit laatste is het Fe dat gebonden is aan het eiwit transferrine en dat vervoerd wordt doorheen het lichaam. Het functioneel Fe is betrokken bij het zuurstoftransport in het lichaam (het Fe in het eiwit hemoglobine – dit is 60 à 70 % van het Fe in het lichaam), bij de opslag van zuurstof ter hoogte van de spieren (Fe in het eiwit myoglobine – ongeveer 10 %), bij de cellulaire respiratie en energieproductie (Fe gebonden in cytochroom eiwitcomplexen, < 1 %) en het Fe gebonden aan diverse enzymsystemen die betrokken zijn onder andere bij de synthese van steroïdhormonen in de lever en bij de synthese van neurotransmitters in de hersenen (o.a. serotonine en dopamine – eveneens < 1%). Het reserve Fe zit gebonden aan het eiwit ferritine (en in mindere mate ook aan hemosiderine) en is in de weefsels opgeslagen – met de hoogste concentraties in de lever, de milt en het beenmerg (waar het Fe wordt gebruikt voor aanmaak van rode bloedcellen (RBC)). Het Fe in het lichaam wordt voortdurend gerecycleerd. De hoeveelheid Fe die elke dag vrijkomt bij

afbraak van hemoglobine (ter hoogte van het reticulo-endotheliaal systeem) en opnieuw geïncorporeerd wordt in het hemoglobine bij de erythropoïese ter hoogte van het beenmerg, is van de orde van 20 tot 40 mg per dag. Het transport tussen de verschillende pools (reserve, opname ter hoogte van het gastro-intestinaal stelsel, afbraak ter hoogte van RES, enz.) gebeurt via het transporteiwit transferrine (WHO/FAO, 2002; Aggett, 2012).

4.1.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor ijzer

Het lichaam beschikt over mechanismen voor modulering van de absorptie van Fe uit het voedsel, maar het beschikt niet over een mechanisme voor actieve excretie van Fe. Met andere woorden, de homeostase voor de Fe status wordt in essentie enkel geregeld via fluctuaties in de absorptie van Fe uit het voedsel in functie van de Fe status. Verlies van Fe geschiedt enkel via passieve mechanismen en gebeurt hoofdzakelijk via desquamatie van epitheelcellen (via de huid en de slijmvliezen) en verder hele kleine verliezen via zweet, urine, faeces en haar. Verder zal de Fe pool van het lichaam verkleinen door bloedverlies – bij de vrouw is dit tijdens de reproductieve fase van het leven dus ook een structureel verlies via menstruaties. Bij volwassenen is het passief Fe verlies (exclusief bloedverlies) gemiddeld ongeveer 0,8 mg per dag bij de vrouw en 1 mg per dag bij de man. Bij kinderen is er proportioneel iets meer verlies gezien de relatief grotere lichaamsoppervlakte. Het verlies van Fe via menstruaties kan sterk variëren maar zorgt in elk geval voor een hogere behoefte aan Fe absorptie bij menstruerende vrouwen. Bij een persoon met een normale Fe status en adequate Fe absorptie, wordt het passief verlies en het verlies via menstruatie gecompenseerd door een voldoende opname uit het voedsel van zowel haemijzer als non-haemijzer. Vereenvoudigd samengevat, zal een daling van de Fe reserve en dus de Fe status leiden tot signalen (via het hormoon hepcidine, aangemaakt in de lever) die de absorptie van Fe ter hoogte van de enterocyt zal bevorderen (vooral via een verhoogde expressie en gedaalde afbraak van het celmembraaneiwit “ferroportine” dat het Fe aan de basolaterale zijde van de enterocyt beschikbaar stelt voor het lichaam), waardoor er dus meer Fe uit het voedsel in de bloedbaan terecht komt en kan vervoerd worden (via het transporteiwit transferrine) naar de plaatsen in het lichaam waar het nodig is. Aan de apicale zijde van de enterocyt gebeurt de opname via een carriër, die niet specifiek is voor Fe maar ook andere tweewaardig positieve metalen kan opnemen in de cel. Dit is vooral van belang in de context van competitie tussen nutriënten in het voedsel voor dezelfde opnamemechanismen. Inderdaad, de nutriënten Fe, Zn en Cu worden allen via deze carriër opgenomen en hun relatieve opname zal mee bepaald worden door competitieve binding aan deze carriër. Overmaat aan Fe door bijvoorbeeld inname van een supplement kan aldus leiden tot een daling in de absorptie van Zn en Cu (Aggett, 2012).

De ADH voor Fe in functie van geslacht en leeftijd is weergegeven in tabel 23. De globale tendens in vergelijking met de aanbevelingen van de HGR van 2009 is dat er in de huidige editie eerder lagere waarden worden aanbevolen voor vrouwen tijdens de reproductieve fase van het leven terwijl voor andere leeftijdsgroepen de waarden dan weer wat hoger werden gezet. Dit is gebaseerd op de meest recente literatuur en de HGR volgt in deze de trends van onder meer de expertcomités van het Verenigd Koninkrijk en van de Scandinavische landen (SACN, 2010; NNR, 2012).

Tabel 23. Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor ijzer

Leeftijd	Geslacht	Fe, mg/dag *
0-3 maand	M/V	-
4-6 maand	M/V	-
7-12 maand	M/V	8
1-3 jaar	M/V	8
4-5 jaar	M/V	8
6-9 jaar	M/V	9
10-13 jaar	M	11
	V	11
14-17 jaar	M	11
	V	15
18-30 jaar	M	9
	V	15
31-60 jaar	M	9
	V	15/9 ^a
61-74 jaar	M/V	9
> 74 jaar	M/V	9
Zwangerschap	V	15 ^b
Borstvoeding	V	15

* rekening houdend met een biologische beschikbaarheid van 15%.

^a de ijzerbehoefte bij volwassen vrouwen wordt heel sterk bepaald door het volume van menstrueel bloedverlies. Bij een inname van 15 mg/dag heeft 90% van de vrouwen voldoende ijzerabsorptie om een goede ijzerstatus te behouden ; echter sommige vrouwen hebben meer nodig dan wat standaard gemiddeld via de voeding wordt aangeleverd. Eenmaal de menopauze ingesteld, valt de behoefte terug naar 9 mg/d

^b sommige vrouwen hebben tijdens de zwangerschap een hogere behoefte dan wat standaard gemiddeld via de voeding wordt aangeleverd

De voldragen pasgeborene bezit een Fe reserve van 50 tot 75 mg/kg, hoofdzakelijk in de lever en in het hemoglobine dat typisch in hoge concentratie voorkomt bij pasgeborenen (16-18 g/dl). De geleidelijke afname van de neonatale hemoglobine maakt een herverdeling van het Fe mogelijk gedurende de eerste 3 tot 5 levensmaanden ten behoeve van de synthese van nieuwe rode bloedcellen en een bijna verdubbeling van het lichaamsgewicht. Via de moedermelk wordt Fe vooral onder vorm van lactoferrine aangebracht. De hoeveelheden in moedermelk zijn eerder bescheiden, maar dit eiwitgebonden Fe wordt zeer goed opgenomen door de pasgeborene. De situatie bij het premature kind is zeer verschillend: aangezien het grootste deel van het foetale Fe tijdens de laatste zwangerschapsweken wordt opgebouwd, brengt een vroegtijdige geboorte een aanvankelijk Fe tekort mee. Deze prematuren moeten enkele weken na de geboorte en gedurende minstens de eerste zes maanden supplementen krijgen, onder medische begeleiding (Shah & Shah, 2009). Voor de voldragen pasgeborenen geraken de neonatale reserves vaak vanaf het einde van derde levensmaand geleidelijk uitgeput terwijl de dagelijkse behoeften wegens een zeer snelle groei 0,7-0,9 mg/dag bedragen. In de loop van het eerste levensjaar verdrievoudigt het gewicht terwijl ook de Fe reserve heel snel en sterk toeneemt. De periode van het spenen stemt dan ook overeen met de levensperiode tijdens dewelke de Fe behoefte relatief het hoogst is t.o.v. de energiebehoeften. De snelle weefselgroei veronderstelt een extra Fe

aanbod. Tussen het eerste en het zesde levensjaar zal het lichaamsgewicht gemiddeld ook verdubbelen en is er dus ook een zeer hoge behoefte aan Fe via het voedsel (WHO, 1998). Tijdens de puberteit liggen de Fe behoeften ook weer hoger, vooral tijdens de snelle groeifase: de Fe behoefte kan tijdelijk hoger liggen bij jongens die een grote spiermassa ontwikkelen dan bij meisjes die nog niet menstrueren. Het bijkomende dagelijkse Fe verlies door menstruatie bedraagt ongeveer 0,6 mg/dag en komt bovenop de obligate verliezen (0,8 mg/dag), dus 1,4 mg per dag. De zeer asymmetrische interindividuele distributie van de menstruatieverliezen is dermate dat 10 % van de vrouwen een behoefte hebben van meer dan 2,3 mg/dag en 5 % meer dan 2,8 mg/dag. In een snelle groeiperiode stijgen de behoeften van sommige meisjes tot boven 3 mg/dag. Er moet ten slotte rekening worden gehouden met de verschillende contraceptiemethoden die vaak een belangrijke invloed hebben op de intensiteit van de menstruaties. Tijdens de reproductieve levensfase heeft de vrouw nog steeds een verhoogde behoefte à rato van gemiddeld 0,5 à 1 mg/dag ; deze verhoogde behoefte interfereert dan niet meer met groei zoals bij adolescente meisjes, maar wordt wel beïnvloed door contraceptie, zwangerschap en pariteit. De Fe behoeften van postmenopauzale vrouwen uitgedrukt ten opzichte van het lichaamsgewicht zijn vergelijkbaar met die van mannen. De absolute inname kan geleidelijk afnemen vanaf de menopauze maar voeding gebonden anemie is zeldzaam op die leeftijd (Hercberg et al., 2001). In die periode moet een ijzertekortanemie dan ook doen denken aan pathologische verliezen – vb. via coloncarcinoma. Voor de routine bepaling van de Fe status – zowel voor deficiëntie als voor exces - wordt best gebruik gemaakt van een meting van hemoglobine (als weerspiegeling vooral van het functioneel Fe) en van ferritine (opslag Fe). Uiteraard kunnen andere parameters – zoals Fe bindingscapaciteit en transferrine receptoren – worden bepaald ter ondersteuning van een therapeutische strategie, indien nodig.

4.1.3 Maximale toelaatbare inname voor ijzer

Zoals eerder reeds aangegeven, kan een teveel aan Fe in het lichaam - zowel acuut als chronisch - ook aanleiding geven tot gezondheidsproblemen. Er zijn gevallen beschreven van accidentele vergiftiging door medicinale Fe preparaten met acute beschadiging van onder andere gastro-intestinaal-, lever-, pancreas- en hartweefsel. Een overmaat aan Fe is a-fortiori gevaarlijk bij kinderen tot 6 jaar. Acute toxiciteit wordt zelden gezien bij dosissen van minder dan 10-20 mg Fe/kg lichaamsgewicht. Bij hogere dosissen stijgt de kans op acute toxiciteit (hemorragische necrose, shock en multi-orgaanfalen) en een dosis van 60 mg/kg lichaamsgewicht kan dodelijk zijn. Bij Fe suppletie met non-haemijzer (in bepaalde chemische vormen) aan dosissen van 50-60 mg/dag ziet men niet zelden nausea, braken, obstipatie en epigastrische pijn en ongemak. Deze klachten kunnen vaak verholpen worden door inname van de preparaten met voedsel.

Het probleem van primaire hemochromatose is niet zozeer een probleem van overmatige inname dan wel van inadequate regulatie van de absorptie. Dit probleem kan niet worden verholpen door een grens te stellen aan de inname van Fe, maar wordt behandeld via regelmatige aderlatingen om de Fe voorraden op artificiële wijze binnen normale grenzen te houden.

Los van genetische voorbeschikking, is er ook wel enige evidentie uit epidemiologische studies dat er een positieve correlatie zou bestaan tussen Fe inname in de algemene bevolking en de incidentie van een aantal chronische degeneratieve aandoeningen zoals hart- en vaatziekten, type 2 diabetes en kanker van de tractus digestivus. Echter, de beschikbare literatuur laat voorlopig niet toe om een causaal verband te weerhouden.

Bij chronisch verhoogde inname van niet-fysiologische dosissen aan Fe, kan een beeld ontstaan van hemosiderose/ secundaire hemochromatose (met vaak o.a. levercirrose) dat qua klinische manifestatie niet te onderscheiden is van de hereditaire vorm (zie verder) (Anderson, 1994). Dergelijke symptomen verschijnen bij langdurige blootstelling aan dosissen van 20 tot 60 mg/kg lichaamsgewicht (met andere woorden meer dan 1g per dag bij een volwassene!). Samenvattend kan men stellen dat gezondheidsschade als gevolg van een te hoge inname van Fe en Fe stapeling (met uitzondering van mensen met homozygote vormen van HFE) weinig voorkomt. Een probleem dat zich momenteel wel stelt in dit verband is dat het niet helemaal duidelijk is welke concentraties van serum ferritine (waarvoor de bovengrens meestal bepaald wordt op 200 µg/l bij vrouwen en 300 µg/l bij mannen) de kans op weefselschade echt significant doen toenemen. Bijkomend onderzoek zal hier wellicht in de toekomst meer duidelijkheid brengen.

De houding van internationale expertpanels ten aanzien van maximaal toelaatbare inname voor Fe is op dit ogenblik niet helemaal eenduidig. Het EFSA stelt in een rapport van 2004 (EFSA, 2004) dat het niet mogelijk is om een “*tolerable upper limit intake*” te bepalen op basis van de beschikbare wetenschappelijke gegevens. Het Amerikaanse NIH – *National Institutes of Health / Office of Dietary Supplements* – daarentegen, voorziet wel zogenaamde “*tolerable upper intake levels (UL)*” en legt deze op 40 mg/dag bij kinderen tot 14 jaar en op 45 mg/dag bij personen ouder dan 14 jaar. Het NIH specificeert daarbij wel dat het enerzijds medisch aangewezen kan zijn om hogere dosissen in te zetten in therapeutische schema's en dat het anderzijds ook raadzaam is om duidelijke veiligheidsvoorschriften aan te brengen op de verpakking van ijzersupplementen (IOM, 2001). De HGR sluit zich aan bij deze visie van het NIH als praktische leidraad voor het toezicht op maximaal toelaatbare inname van Fe. De HGR weerhoudt de dosis van 45 mg als aanbevolen maximale dagdosis die vervat zit in voedingssupplementen die bestemd zijn voor de algemene bevolking (40 mg bij kinderen tot 14 jaar).

4.1.4 Bronnen in de voeding en inname in de Belgische bevolking

Het Fe in de voeding komt voor onder twee vormen : haemijzer en non-haemijzer. Het eerste is van dierlijke oorsprong (vlees, pluimvee, vis) en het tweede hoofdzakelijk van plantaardige oorsprong (groenten, peulgewassen, granen, fruit). De biologische beschikbaarheid van haemijzer is beduidend hoger dan die van non-haemijzer. Voor non-haemijzer kan de absorptie variëren van minder dan 5 % tot meer dan 40 % - vooral in functie van de behoefte van het lichaam.

Volgens de Belgische voedselconsumptiepeiling van 2004 is de gemiddelde inname van Fe in België 13,0 mg/dag bij mannen en 9,6 mg/dag bij vrouwen. De Fe inname neemt af op hogere leeftijd. Ook werd vastgesteld dat de Fe inname lager is bij de lagere sociale klassen (De Vriese et al., 2004). Een onderzoek uitgevoerd bij Vlaamse adolescenten, weerhoudt een inname bij tieners van gemiddeld 13,4 mg/dag bij jongens en van 10,1 mg/dag bij meisjes (Pynaert et al., 2005). De belangrijkste bronnen van Fe in de Belgische voeding zijn – zowel bij jongeren als bij volwassenen – brood, vlees en vleesproducten, aardappelen en ontbijtgranen. Het is gekend dat bepaalde stoffen in de voeding de Fe absorptie beïnvloeden. Bepaalde voedingsliganden zoals fytagen en polyfenolen, inhiberen gedeeltelijk de Fe inname. Anderzijds zijn er ook voedselbestanddelen die de absorptie van Fe vergemakkelijken. Het faciliterend effect van ascorbinezuur op de Fe absorptie is goed gedocumenteerd. Ook vlees, vis en gevogelte – zelf bronnen van haemijzer - vergemakkelijken de absorptie van zowel non-haemijzer als van haemijzer. Het praktische belang van al deze factoren op de Fe status bij de algemene bevolking

wordt echter in de recente literatuur als eerder minimaal beschouwd – met uitzondering van mensen met heel particuliere voedingsgewoonten (SACN, 2010).

4.1.5 Praktische aanbevelingen

De segmenten van de bevolking met een hoger risico op Fe deficiëntie zijn vooral jonge kinderen en daarnaast jonge volwassen vrouwen – zowel menstruerende, zwangere en lacterende vrouwen. Bij vrouwen in de reproductieve leeftijdsfase komt Fe tekort in wisselende gradaties voor, meer echter bij vrouwen uit lagere sociale klassen. Het is belangrijk hiervoor de nodige aandacht te hebben, ook in de marge van gezondheidszorgcontacten voor andere doeleinden. Het is bovendien belangrijk tekorten bij de foetus te vermijden door alertheid voor Fe tekort bij de zwangere vrouw en indien nodig bijsturing via voedingsadvies of desgevallend behandeling met Fe suppletie.

Vanuit een algemeen perspectief van volksgezondheid, is het vooral van belang om de bevolking voor te lichten over gezonde voeding met voldoende variatie. Een dergelijke voeding zal voor de grote meerderheid van de bevolking een adequate Fe inname en absorptie kunnen garanderen. Er is geen enkele indicatie voor systematische toediening van Fe supplementen – behalve bij bepaalde klinische manifestaties van Fe deficiëntie. De vroegere trend om systematisch Fe supplementen toe te dienen aan zwangere vrouwen, wordt in de recente literatuur verlaten. In de aanbevelingen van het Verenigd Koninkrijk bijvoorbeeld, wordt gesteld dat Fe supplementen enkel aanbevolen zijn bij hemoglobine waarden van minder dan 11,0 g/dl in het eerste trimester en minder dan 10,5 g/dl op 28 weken.

Volgens de huidige regelgeving in de EU kan Fe worden toegevoegd aan voedingsmiddelen onder zeer diverse chemische vormen (carbonaat, citraat, gluconaat, glycinaat, fumarate, lactaat, fosfaat, sulfaat, saccharaat of nog als elementair Fe). Het kan ook, in hoeveelheden die zijn vastgelegd in officiële directieven, worden toegevoegd aan bepaalde categorieën voedingsmiddelen (kindervoeding, voeding voor bepaalde medische behoeften, zuigelingenvoeding, cerealiën, enz.). Er is heel veel wetenschappelijke literatuur beschikbaar over Fe suppletie van diverse bevolkingsgroepen met dosissen die variëren van 10 tot 100 mg/dag.

In de huidige stand van de kennis en met het oog op een nutritionele tussenkomst met voedingssupplementen bij personen met een risico op een tekort, beveelt de HGR aan een dagdosis na te streven die zich tussen 50 en 100% van de ADI zou situeren. Dit komt voor volwassen mannen en premenopauzale vrouwen neer op respectievelijk 4,5-9 en 7,5-15 mg/dag en voor postmenopauzale vrouwen op 4,5-9 mg/dag. De totale dagelijkse inname inclusief via voedingssupplementen zou in elk geval de ADH niet moeten overschrijden met andere woorden 9 of 15 mg/dag voor volwassen mannen en vrouwen.

Indien de graad van het Fe tekort van een persoon het noodzaakt dan zijn medicamenteuze bereidingen op basis van Fe beschikbaar die 80 tot 100 mg Fe metaal/dag (voor volwassenen) aanleveren. Dergelijke dosissen zijn niet verenigbaar met nutritioneel gebruik en kunnen slechts gebruikt worden onder medische supervisie en gedurende een beperkte periode (3 tot 6 maanden).

Referenties:

- Aggett PJ. Iron. In: Erdman JW, Macdonald IA, Zeisel SH, eds. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012:506-20.
- Anderson AC. Iron poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1994; 6(3):289-94.
- De Vriese S, Huybrechts I, Moreau M, Van Oyen H. De Belgische Voedselconsumptiepeiling 1 - 2004 : Rapport Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid, maart 2006. Depotnummer : D/2006/2505/17.
- EFSA – European Food Authority. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission related to the Tolerable Upper Intake Level of Iron. *The EFSA Journal* 2004; 125:1-34.
- Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. *Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol* 2001;154(3):193-206.
- Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutrition* 2001;4(2B):537-45.
- IOM – Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc : a Report of the Panel on Micronutrients. Washington DC: National Academy Press; 2001.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Pasricha SR. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations. *Pathology* 2012;44(2):139-47.
- Pynaert I, Matthys C, Bellemans M, De Maeyer M, De Henauw S, De Backer G. Iron intake and dietary sources of iron in Flemish adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(7):826-34.
- SACN - Scientific Advisory Committee on Nutrition. Iron and Health, 2010. Published for the Department of Health under license from the Controller of Her Majesty's Stationery Office. London: TSO; 2010. ISBN 978 0 11 706992 3.
- Shah MD, Shah SR. Nutrient deficiencies in the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56(5):1069-83.
- WHO - World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok: 1998.
- WHO – World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WHO/NHD/01.3 ; 2001.
- WHO/FAO – World Health Organization / Food and Agriculture Organization. Joint FAO/WHO expert consultation. Human Vitamin and Mineral Requirements. Rome: WHO/FAO; 2002.
- WHO – World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005 : WHO global database on anaemia. Editors: de Benoist B., McLean E., Egli I. and Cogswell M. WHO, 2008. ISBN 978 92 4 159665 7 (NLM classification: WH 155)

4.2 Zink

4.2.1 Inleiding

Zink (Zn) is aanwezig in levende organismen als bivalent kation (Zn^{2+}). Het speelt een belangrijke katalytische en metabolische rol aangezien het deel uitmaakt van de actieve structuur van meer dan 300 enzymen. Het speelt verder een fundamentele structurele rol gemedieerd door de samenstelling van eiwitten met een « Zink vinger », coördinatie complexen door binding aan cysteïne en histidine. Aldus is het betrokken bij de transcriptie van het genoom, een eigenschap die erg afhankelijk is van de inname van Zn via de voeding. Het neemt ook deel aan de stapeling en vrijzetting van insuline, aan de secretie van verterings-eiwitten en aan de secretie van zuren door cellen van de maagwand. Tenslotte heeft het nog een regelende rol in de genetische expressie en in de intracellulaire signalisatie en is het een efficiënt antioxidans (HGR, 2009 ; EFSA, 2014).

Een chronisch tekort aan Zn gaat gepaard met een vertraagde groei (ter hoogte van het bot) van het kind wat één van de meest kenmerkende tekens is van die toestand. Men stelt ook afwijkingen vast van het immunitair systeem met een verhoogd risico op microbiële en parasitaire infecties waaronder meerdere intestinale infecties. Een ernstig Zn tekort doet zich voor bij een zeldzame erfelijke aandoening, enteropathische acrodermatitis genaamd, die te wijten is aan een afwijking in het actief transport van Zn ter hoogte van de darm en in het transport van Zn in de borst naar moedermelk. Het kan zich ook voordoen bij patiënten die parenteraal worden gevoed zonder Zn supplementie. Het klinisch beeld bestaat uit huidafwijkingen ter hoogte van lichaamsholten en perifeer, uit diarree, een vertraagde groei bij het kind, een verhoogde gevoeligheid aan infecties, een verminderde eetlust en smaak evenals psychische afwijkingen. De diagnose wordt bevestigd door een lage plasmaspiegel aan Zn en door een gunstig effect van een behandeling met Zn. Een tekort aan Zn kan ook het goede verloop van een zwangerschap beïnvloeden (HGR, 2009 ; EFSA, 2014). Tenslotte, zelfs al is Zn weinig toxisch, kan een hoge inname ervan oorzaak zijn van verteringsproblemen evenals van een tekort aan Cu.

4.2.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor zink

Er bestaan mechanismen van homeostatische regulatie die rekening houden met de gebruikelijke reservehoeveelheden (in spier, bot en lever) en met de mogelijkheden die te mobiliseren, en die toelaten om de (intestinale) absorptie en de excretie (vooral faecaal) van het element bij te stellen in functie van de hoeveelheid die wordt ingenomen en van de fysiologische toestand van het individu. Op verschillende niveaus zijn er specifieke transporters van Zn (ZnT) die actief de efflux of influx van het element (ZnT of SLC30A en ZIP) begunstigen. Het metallothioneïne draagt ook bij in dit transport. De absorptie van Zn uit de voeding is sterk afhankelijk van de aanwezigheid van liganden zoals fytaten (fosforesters van het inositol, aanwezig in verschillende voedingsmiddelen van plantaardige oorsprong) en van bepaalde eiwitten afkomstig uit vlees, granen en melkproducten. Men beschikt over verschillende biomerkers om de Zn status te beoordelen - waaronder de plasmaspiegel van Zn - die gemakkelijk beschikbaar zijn en die hun nut hebben bewezen.

De laatste aanbevelingen van de HGR met betrekking tot Zn (HGR, 2009) steunden op criteria van de metabolische toestand (inschatten van de hoeveelheid Zn die moet worden geabsorbeerd om het dagelijks verlies aan Zn te compenseren) en op functionele en biochemische indicatoren.

De ADH voor Zn voor volwassenen bedroeg 11 mg voor mannen en 8 mg voor vrouwen met een vermeerdering tijdens de zwangerschap en de borstvoedingsperiode. Rekening houdend met meerdere factoren die de biologische beschikbaarheid kunnen beïnvloeden maken gezondheidsexperten een duidelijk onderscheid tussen de basale fysiologische behoefte aan Zn uitgedrukt als 'Gemiddelde behoefte' en de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid via de voeding die nodig is om die behoefte te verzekeren waarbij rekening wordt gehouden met diverse invloeden zoals de individuele variabiliteit of het gemiddeld absorptie rendement. In 2012 hebben Scandinavische landen (NNR, 2012) een ADH voor volwassenen aanbevolen van 9 mg voor mannen en van 7 mg voor vrouwen waarbij een gemiddeld absorptie rendement van 40% werd aangenomen en een inter-individuele variabiliteit van 15%. De Duitse autoriteiten nemen een gemiddeld absorptie rendement van 30% aan en rekening houdend met een variatiecoëfficiënt van 15% bevelen zij een ADH van 10 en 7 mg aan voor respectievelijk mannen en vrouwen (EFSA, 2014). In een recent rapport volgen de experts van EFSA deze aanpak maar houden ook rekening met een negatieve invloed van de gebruikelijke inname van fytyaten bij volwassenen. Hoewel ze toegeven dat de inname van fytyaten onvolledig gekend is gaan zij uit van vier niveaus van inname, aannemelijk voor de Europese bevolking (300, 600, 900 en 1200 mg/dag). Voor volwassenen varieert de ADH aldus van 9,4 tot 16,7 mg voor mannen en van 7,5 tot 12,7 mg voor vrouwen. Voor kinderen houdt EFSA rekening met de behoefte tijdens de groei (tussen 2,9 en 12,5 mg/dag naargelang leeftijd en geslacht) en voor zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode is een vermeerdering aanbevolen van respectievelijk +1,6 en +2,9 mg/dag.

Hoewel een goede concordantie bestaat tussen de verschillende aanbevelingen stelt de HGR voor, rekening houdend met de moeilijkheid om diverse invloeden te voorzien die uitgaan vanuit het voedingspatroon, de aanbevelingen die in 2009 zijn gegeven, niet te wijzigen, goed wetende dat :

- geen rekening wordt gehouden met metabolische aanpassingen in situaties van Zn tekort (meer absorptie, minder excretie).
- ze moeten vermeerderd worden bij een evenwichtige voeding die arm is aan producten van dierlijke oorsprong (rendement dicht bij 20%)
- ze nog meer moeten vermeerderd worden bij een voeding die erg rijk is aan producten van plantaardige oorsprong (waar ze kunnen oplopen naar 13-20 mg/dag bij vegetariërs en zeker bij streng-vegetarisme).

Tabel 24: Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor zink

Leeftijd	Geslacht	Zn, mg/dag
0- 6 maand	M/V	2
7-12 maand	M/V	3
1-3 jaar	M/V	4
4-8 jaar	M/V	6
9-13 jaar	M/V	9
14-18 jaar	M	11
	V	9
Volwassenen (19-70 jaar)	M	11
	V	8
70-plussers	M	11
	V	8
Zwangerschap	V	11-12
Borstvoeding	V	14

4.2.3 Maximale toelaatbare inname voor zink

De risico's verbonden aan een te hoge Zn inname (via de voeding of voedingssupplementen) zijn beoordeeld geworden door EFSA (HGR, 2009). De gemiddelde inname door volwassenen in Europa (tussen 8 en 13,5 mg/dag) ligt dicht bij de ADH. Een dergelijke inname wordt ook vermeld in Amerikaanse studies waar de bovengrens van inname kan gaan tot 25-30 mg/dag bij volwassenen (via voeding en voedingssupplementen) en zelfs tot 40-50 mg/dag bij zwangere vrouwen en tijdens borstvoeding. EFSA geeft aan dat een inname tot 50 mg/dag geen meetbare ongunstige effecten meebrengt (NOAEL: *No Observed Adverse Effect Level*) en heeft uiteindelijk de MTI voor volwassenen op 25 mg/dag vastgelegd. Bij kinderen en naargelang de leeftijd wordt een MTI van 7 mg/dag (kinderen van 1-3 jaar) en van 22 mg/dag (kinderen van 15-17 jaar) voorgesteld. Deze waarden steunen vooral op het mogelijk antagonistisch effect van een teveel aan Zn op het metabolisme van Cu.

4.2.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Zn is in grote hoeveelheid aanwezig in vlees en vleesproducten, eieren, vis, granen en graanproducten, peulvruchten, melk en melkproducten. De biologische beschikbaarheid van Zn via de voeding varieert in functie van de natuur van de voedingsmiddelen en dit ten gevolge van mogelijke ongunstige interacties met bepaalde eiwitten (vooral van plantaardige oorsprong) de fytaaten, en met andere mineralen zoals Cu, Ca en Fe. Gunstige interacties kunnen voorkomen in aanwezigheid van dierlijke eiwitten (onder meer uit vlees) en van liganden met lage moleculaire massa (aminozuren zoals histidine, methionine, cysteïne of organische zuren) (HGR, 2009).

De inname van Zn via de voeding varieert in Europese landen van 8,1 tot 13,5 mg/dag bij volwassenen met de hoogste inname bij mannen (EFSA, 2014). Oude Belgische gegevens gewagen van een gemiddelde inname van 14,7 mg/dag bij volwassenen variërend van 4 tot 54 mg/dag (Buchet et al., 1983). Leden van het EURRECA project schatten dat ongeveer 10% van de Europese bevolking een te geringe inname heeft van Zn (Roman-Vinas et al., 2011).

4.2.5 Praktische aanbevelingen

Een tekort aan Zn is een realiteit die meer voorkomt in bepaalde bevolkingsgroepen (premature zuigelingen, zuigelingen die borstvoeding krijgen, jonge kinderen, zwangere vrouwen en vrouwen tijdens de borstvoedingsperiode, oudere volwassenen, vegetariërs) en in achtergestelde regio's in de wereld (malnutritie, lage inkomens, rurale gebieden) maar ook in Europese landen (tot 10% van de bevolking). Verschillende interventies (variatie in de voeding, verrijking en suppletie) hebben hun nut aangetoond voor de volksgezondheid zoals bijvoorbeeld voor de behandeling van acute diarree en voor de reductie van morbiditeit en mortaliteit, onder meer door pneumonie, bij jonge kinderen (Das et al., 2013; Liberato et al., 2015; Penny, 2013). De resultaten zijn minder duidelijk als het gaat om een eventueel effect van Zn op groeiachterstand, op diabetes type 2, op respiratoire infecties en op het verloop van de zwangerschap en van de borstvoedingsperiode (NNR, 2012). Een ernstig tekort aan Zn komt slechts voor in de zeldzame gevallen van enteropathische acrodermatitis of bij personen met een voedingspatroon dat gekenmerkt is door een zeer lage biologische beschikbaarheid aan Zn. Een tekort kan ook voorkomen bij parenterale voeding zonder Zn supplement, bij malabsorptie of bij het gebruik van bepaalde bloeddrukverlagende medicamenten. Zn maakt deel uit van de behandeling van de ziekte van Wilson (met dosissen van 50 tot 75 mg Zn/dag).

Hoewel er studies zijn uitgevoerd met een erg hoge aanbreng van Zn (25 tot 150 mg/dag), acht de HGR dat een chronische suppletie bij personen met een tekort of met een verhoogde behoefte (via verrijkte voedingsmiddelen of via voedingssupplementen) zich moet situeren rondom 5 tot 10 mg/dag bij volwassenen. Deze dosis moet worden aangepast in functie van de leeftijd van de persoon (te verminderen bij kinderen tot 2,5-5 mg). Hogere dosissen (tot 20 mg/dag) kunnen gedurende korte periodes (enkele weken/maanden) worden toegediend om te lage innamen te normaliseren of om een farmacologisch effect na te streven. Deze aanbreng is mogelijk onder de vorm van biobeschikbare zouten (acetaat, chloride, citraat, gluconaat, lactaat, sulfaat, picolinaat, enz.).

Referenties :

- Buchet JP, Lauwerijs R, Vandevoorde A, Pycke JM. Oral daily intake of cadmium, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Belgium : a duplicate meal study. *Fd Chem Toxic* 1983 ; 21 :19-24.
- Das JK, Kumar R, Salam RA, Bhutta ZA. Systematic review of zinc fortification trials. *Ann Nutr Metab* 2013; 62(Suppl.1):44-56.
- EFSA – European Food Safety Authority. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2014. Scientific opinion on dietary reference values for zinc. *EFSA Journal* 2014;12(10):3844 [76 pp.].
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- Liberato SC, Singh G, Mulholland K. Zinc supplementation in young children: A review of the literature focusing on diarrhea prevention and treatment. *Clinical Nutrition* 2015 ;34(2) :181-188.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. ISBN 978-92-893-2670-4
<http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>

- Penny ME. Zinc supplementation in public health. Ann Nutr Metab 2013; 62(Suppl 1):31-42.
- Roman-Vinas B, Ribas-Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intake in Europe. Ann Nutr Metab 2011 ; 59 :84-95.

4.3 Koper

4.3.1 Inleiding

Koper (Cu) is één van de meest voorkomende sporenelementen in het menselijk lichaam. Het levend organisme maakt ruim gebruik van de opvallende eigenschappen van het redox koppel $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ voor de samenstelling van enzymen van het oxidatieve metabolisme. Het maakt ook deel uit van het ceruloplasmine, een eiwit dat het Cu aflevert aan de doelorganen en onontbeerlijk is voor het gebruik van Fe. Het neemt aldus deel aan biologische functies die te maken hebben met reproductie, groei en ontwikkeling, met als voorbeelden de kwaliteit van kraakbeen, de mineralisatie van het bot, de myocardfunctie, de zenuwmyelinisatie, de angiogenese, de regulatie van neurotransmitters, het immunitair verweersysteem en het metabolisme van ijzer (HGR, 2009; Crisponi et al., 2010).

Een uitgesproken tekort aan Cu bij de mens is zeldzaam en gaat gepaard met hematologische afwijkingen, hypercholesterolemie, een hypopigmentatie van de huid en van het haar en met neurologische symptomen (EFSA, 2012). Het bestaan en de eventuele gevolgen van een meer marginaal tekort aan Cu zijn onvolledig gekend (Klevay, 2011). In de menselijke pathologie kent men vooral genetische afwijkingen die te maken hebben met stoornissen in het transport van Cu.

4.3.2 Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor koper

Fijne mechanismen van homeostatische regulatie laten toe om de intestinale absorptie, het hergebruik en de excretie van Cu aan te passen in functie van de aanbreng en de reserves. Deze mechanismen zijn nu goed beschreven en doen transporters van kationen tussenkomen, metallothioneïnes evenals specifieke ATPasen. Het zijn verstoringen van deze ATPasen die ziekten van het Cu metabolisme verklaren. De overexpressie van het gen op chromosoom 13 dat codeert voor het ATP7B is verantwoordelijk voor de ziekte van Wilson dat een opstapeling van Cu in de organen meebrengt; het is te behandelen door het toedienen chelerende verbindingen of van een concurrent zoals Zn. De ziekte van Menkes veroorzaakt, door een recessief erfelijke afwijking die ter hoogte van het X chromosoom mutaties meebrengt van het gen dat ATP7A codeert, een Cu tekort met fatale afloop (Trocello et al., 2010).

Om de nood aan Cu te bepalen is er geen enkele merker of andere methode echt geschikt. Volgens verschillende studies situeert de aanbreng van Cu onder dewelke tekens van een tekort zouden kunnen optreden, zich ergens tussen 0,4 en 0,7 mg/dag voor volwassenen (EFSA, 2012 ; NNR, 2012). In dezelfde zin, maar met betrekking tot een hogere aanbreng, kan geen duidelijk besluit worden getrokken over de invloed van Cu op diverse gezondheidskenmerken in een aanbreng zone tussen 0,6 en 3,0 mg/dag (EFSA, 2012).

De laatste aanbevelingen van de HGR betreffende Cu (HGR, 2009) steunden onder meer op gegevens van internationale autoriteiten die voor een matige of iets hogere dagelijkse hoeveelheid pleiten (variërend van 0,9 tot 1,2 mg of van 1,2 tot 1,7 mg/dag voor volwassenen). Tijdens de zwangerschap werd een vermeerdering van ongeveer 0,15 mg/dag aanbevolen terwijl tijdens de borstvoedingsperiode nog meer (tot +0,30 mg/dag) werd aanbevolen. Sinds 2009 hebben alleen de Scandinavische landen nieuwe aanbevelingen uitgebracht (NNR, 2012) en geven aan dat een aanbreng van 0,7 tot 0,8 mg/dag voor volwassenen volstaat. In de huidige stand van de wetenschap houdt de HGR de aanbevelingen van 2009 aan (zie tabel 25) hoewel

men er zich van bewust is dat die hoger zouden kunnen liggen dan wat het individu echt nodig heeft.

Tabel 25 : Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid voor koper

Leeftijd	Geslacht	Cu, mg/dag
0-6 maand	M/V	0,4
7-12 maand	M/V	0,4
1-3 jaar	M/V	0,7
4-8 jaar	M/V	1,0
9-13 jaar	M	1,3
	V	1,1
14-18 jaar	M	1,5
	V	1,1
Volwassenen (19-70 jaar)	M	1,7
	V	1,2
70-plussers	M/V	1,7
Zwangerschap	V	1,3
Borstvoeding	V	1,5

4.3.3 Maximale toelaatbare inname voor koper

De risico's verbonden aan een te hoge aanbreng van Cu (via de voeding of via voedingssupplementen) werd in 2006 door EFSA onderzocht. Hoewel de aanbreng tot 10 mg/dag met geen enkel meetbaar ongunstig effect gepaard gaat (NOAEL) heeft EFSA uiteindelijk de MTI op 5 mg/dag vastgelegd voor volwassenen. Voor kinderen moet deze waarde worden aangepast naargelang de leeftijd (van 1 tot 4 mg/dag).

4.3.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Cu is aanwezig in de meeste voedingsmiddelen; de gemiddelde inname situeert zich tussen 1 en 3 mg/dag. Cerealiën zijn een belangrijke bron zowel voor volwassenen als voor kinderen. Vlees, eieren en nadien fruit en groenten zijn belangrijke bronnen voor volwassenen; voor kinderen zijn het eerst fruit en groenten en nadien vlees en eieren die het meest aanbrengen (Sadhra et al., 2007). Het absorptie rendement van Cu situeert zich tussen 20 en 40% (of meer) bij volwassenen en varieert niet bij een aanbreng tussen 0,7 en 6 mg/dag (EFSA, 2012).

In een studie van 2007 (Sadhra) uitgevoerd in verschillende Europese landen werd een dagelijkse inname waargenomen van 0,8 tot 1,5 mg bij mannen (gemiddeld 1,3 mg) en van 0,7 tot 1,3 mg bij vrouwen (gemiddeld 1,0 mg). De geslachtsverschillen zijn belangrijker dan de geografische verschillen. In een recente Franse studie werd een aanbreng van 1,6 mg/dag waargenomen bij volwassen mannen en van 1,3 mg/dag bij volwassen vrouwen. In een project dat in een Europees kader werd uitgevoerd (Roman-Vinas et al., 2011) werd de gemiddelde aanbreng samengevat tussen 1,4 en 1,6 mg/dag bij mannen en tussen 1,0 en 1,3 mg/dag bij vrouwen. Deze hoeveelheden zijn van dezelfde orde van grootte als die meer specifiek voor België (Sadhra et al., 2012 ; Buchet et al., 1983).

4.3.5 Praktische aanbevelingen

Op uitzondering van enkele bevolkingsgroepen (vrouwen tijdens zwangerschap of borstvoeding, personen met een gestoorde intestinale absorptie, personen met een te hoge inname van Zn) is een tekort aan Cu geen probleem voor de volksgezondheid (Lassi & Prohaska, 2011). Rekening houdend met het feit dat er geen gunstig effect uitgaat van het toevoegen van Cu aan de voeding in de algemene bevolking meent de HGR dat een eventuele suppletie (via voedingssupplementen of door het toevoegen van toegelaten samenstellingen aan voedingsmiddelen) zich best zou situeren in een zone tussen 0,5 en 1,0 mg Cu/dag voor volwassenen. Supplementen tot 2 mg/dag kunnen worden toegelaten aangezien de aanbreng van Cu in die omstandigheden de MTI die door EFSA is vastgelegd niet overschrijdt maar een dergelijke hoeveelheid is niet gerechtvaardigd vanuit een nutritioneel standpunt.

Referenties :

- Buchet JP, Lauwerijs R, Vandevoorde A, Pycke JM. Oral daily intake of cadmium, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Belgium : a duplicate meal study. *Fd Chem Toxic* 1983 ; 21 :19-24.
- Crisponi G, Nurchi VM, Fanny D, Gerosa C, Nemolato S, Faa G. Copper-related diseases : from chemistry to molecular pathology. *Coord Chem Rev* 2010; 254:876-889.
- EFSA - European Food Safety Authority. External Scientific Report : Litterature search and review related to specific preparatory work on the establishment of dietary reference values for copper. Prepared by M. Bost, S. Houdart, J.F. Huneau, E. Kalonji, I. Margaritis and M. Oberli. 2012. <http://www.efsa.europa.eu/fr/search/doc/302e.pdf>
- Klevay LM. Is the western diet adequate in copper ? *J Trace Elem Med Biol* 2011; 25:204-212.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- Lassi K et Prohaska J. Rapid alterations in rat red blood cell copper chaperone for superoxide dismutase after marginal copper deficiency and repletion. *Nutr Res* 2011; 31:698-706.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Sadhra SS, Wheatley AD et Cross HJ. Dietary exposure to copper in the European Union and its assessment for EU regulatory risk assessment. *Sci Total Environ* 2007 ; 374 :223-234.
- Trocello JM, Chappuis P, El Balkhi S, Poupon J, Leyendecker A, Chaine P et al. Anomalies du métabolisme du cuivre chez l'adulte. *Rev Med Interne* 2010; 31:750-756.
- Uriu-Adams J et Keen CL. Copper, oxidative stress and human health. *Molec Aspects Medicine* 2005; 26:268-298.
- Roman-Vinas B, Ribas-Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intake in Europe. *Ann Nutr Metab* 2011 ; 59 :84-95.

4.4 Selenium

4.4.1 Inleiding

Selenium (Se) is in levende wezens aanwezig onder verschillende organische vormen waarvan het Se cysteïne (SeCYS) de voornaamste is. Dit is in feite het 21ste essentieel aminozuur dat specifiek geïncorporeerd is in de Se eiwitten. Bij de zoogdieren worden daarvan minstens 25 geteld waarvan: 6 glutathion peroxydases (GPx, antioxidant door detoxificatie van de peroxyden), 3 deiodasen (DI: *Deiodinase*, zet het schildklierhormoon T4 om in T3 en in andere vormen), het Se eiwit P (SeP, glycoproteïne drager van het element en antioxidant) en de thioredoxine reductasen (TrxR, antioxidanten). Het element neemt ook deel aan de detoxificatie van exogene componenten en moduleert de inflammatoire en immunitaire antwoorden (Huang et al., 2012).

Een tekort aan Se leidt tot stoornissen waarvan de intensiteit zal variëren naargelang de ernst van het tekort. Een uitgesproken tekort veroorzaakt de ziekte van Keshan, een cardiomyopathie die in China wordt waargenomen in streken waar de grond zeer arm is aan Se, en ook de ziekte van Kashin Beck, een misvormende osteo-artropathie. Beide toestanden treden pas op in aanwezigheid van co-factoren uit de omgeving (virus, mycotoxines of een te geringe aanbreng van jodium). Een uitgesproken tekort is ook beschreven bij patiënten die parenteraal gevoed worden waarbij dit leidt tot spierdystrofie en cardiomyopathie. Een ernstig tekort aan Se is ook in verband gebracht met myxoedemateus cretinisme in centraal Afrika. Mildere toestanden van een tekort zijn frequenter maar de invloed ervan op de gezondheid van de mens is minder duidelijk. Een geringe inname van Se veroorzaakt een verminderde weerstand aan oxiderende stress, een verhoogde gevoeligheid voor infecties (waaronder virale infecties), een hogere frequentie van kanker of van cardiovasculaire ziekten evenals fertiliteitsproblemen. Deze verbanden worden evenwel genuanceerd gelet op recente resultaten van studies waarbij het effect van een suppletie met Se werd onderzocht. Een meta-analyse (Rees et al., 2013) met resultaten van grote studies zoals SELECT en NPC ondersteunt het gebruik van Se in een dosis van 200 µg/dag ter preventie van cardiovasculaire ziekten of van het risico op type 2 diabetes niet (het zou zelfs kunnen verhoogd worden). Gelijkaardige besluiten worden getrokken voor de preventie van kanker (waarvan colon-, long- en prostaat kanker) ; maar toch wordt benadrukt dat er nut zou kunnen uitgaan van de suppletie van populaties die weinig aan Se zijn blootgesteld of van personen met een hoger risico op kanker (Lee et al., 2011) maar daarbij kan een verhoogd risico op bepaalde huidkankers niet worden uitgesloten (Vinceti et al., 2014). Recent is Se in verband gebracht met een verhoogd risico op prostaat kanker bij personen met een hoge Se status bij de aanvang (Kristal et al., 2014).

4.4.2 Adequate inname voor selenium

Se wordt aangebracht aan de mens via een complexe natuurlijke cyclus die begint in de bodem waar het element in variabele hoeveelheid aanwezig is naargelang de regio. Planten vormen het om in diverse organische vormen waaronder het SeCYS en het selenomethionine (SeMET). Er grijpt ook een intense metabolisatie van het element plaats bij mens en dier wat leidt tot andere scheikundige vormen. Deze overvloed bemoeilijkt de interpretatie van wat er uiteindelijk op biologisch vlak gebeurt met het element en van de mechanismen die de hoeveelheid in het lichaam regelen, temeer omdat bepaalde Se-eiwitten vormen van stapeling van het element zijn zonder een biologische activiteit.

Om de behoefte aan Se te bepalen bestaan diverse functionele indicatoren. De aanbreng onder dewelke tekens van een tekort zouden kunnen optreden situeert zich bij 20-30 µg voor volwassenen (NNR, 2012). Veel studies zijn gewijd aan het verband tussen de Se status (gebruikelijk of verhoogd door een suppletie met dosissen variërend van 50 tot 200 µg/dag) en diverse parameters die de gezondheidstoestand reflecteren (Rayman, 2012) maar de besluiten die men er kan uit trekken zijn verre van eenduidig.

De laatste aanbevelingen van de HGR met betrekking tot Se (HGR, 2009) steunden onder meer op gegevens die betrekking hadden op criteria van functionaliteit (verbanden tussen aanbreng en enzymatische GPX-activiteit en, meer recent, met de gehalten aan SeP in het plasma) waarvan de interpretatie soms erg omstrede is (HGR, 2009 ; NNR, 2012 ; EFSA, 2014). ADH hoeveelheden werden weerhouden in overeenstemming met aanbevelingen uit Australië en Nieuw Zeeland (een land waar de aanbreng van Se via de voeding laag is) evenals uit Frankrijk en Groot-Brittannië, schommelend rond 60-70 µg/dag voor volwassenen (mannen en vrouwen). Deze hoeveelheden zijn hoger dan die van andere autoriteiten (55 µg/dag in de USA). Tijdens de zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode wordt meer aanbevolen; sinds 2009 hebben enkel de Scandinavische landen nieuwe aanbevelingen uitgebracht (NNR, 2012) met ADH's van 50-60 µg/dag voor volwassenen. Meer recent heeft EFSA (2014) gegevens met betrekking tot SeP behandeld zonder daaruit betrouwbare ADH's te kunnen afleiden. Ze hebben een adequate inname vastgelegd op 70 µg/dag voor volwassenen en verder aanbevelingen uitgebracht die heel dicht aansluiten bij wat de HGR in 2009 heeft gegeven. Om coherent te zijn, sluit de HGR zich aan bij de AI die werd voorgesteld door EFSA (zie tabel 26).

Tabel 26 : Adequate inname voor selenium

Leeftijd	Geslacht	Se, µg/dag
7-12 maand	M/V	15
1-3 jaar	M/V	15
4-6 jaar	M/V	20
7-10 jaar	M/V	30
11-14 jaar	M/V	50
15-17 jaar	M/V	65
Volwassenen (> 18 jaar)	M/V	70
Zwangerschap	V	70
Borstvoeding	V	85

4.4.3 Maximale toelaatbare inname voor selenium

De risico's verbonden aan een te hoge inname van Se zijn door EFSA in 2006 onderzocht ; de gemiddelde inname in de verschillende Europese landen worden geraamd op 25-90 µg/dag afkomstig van natuurlijke voedingsmiddelen en tot 110 µg/dag in landen waar de voedselketen verrijkt is met Se. In België schommelt de aanbreng van 30-60 µg/dag (EFSA, 2006 ; Rayman, 2012). EFSA stelt dat een aanbreng tot 850 µg/dag geen meetbare nadelige effecten meebrengt (NOAEL) en stelt uiteindelijk een MTI van 300 µg/dag vast voor volwassenen. Voor kinderen en in functie van de leeftijd wordt een MTI voorgesteld tussen 60 en 250 µg/dag. Deze cijfers liggen lager dan Amerikaanse normen waar een MTI voor volwassenen van 400 µg/dag geldt. Ze steunen op waarnemingen waarbij de aanbreng zou kunnen leiden tot een chronische toxiciteit (selenose). Maar er is geen duidelijk nut en misschien zelfs een risico voor de gezondheid verbonden aan het toedienen van Se aan personen wiens Se status relatief hoog is en/of aan het toedienen van hoge dagdosissen van 200 µg Se/dag. De totale dosis van 300 µg/dag voorgesteld door EFSA is dus te hoog en zou idealiter 200 µg/dag niet mogen overschrijden (gebruikelijke inname + complementen). De HGR stelt daarom een MTI van 200 µg/dag voor.

4.4.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Het gehalte aan Se van voedingsmiddelen hangt af van de rijkdom van de bodem aan Se en van de planten die worden ingenomen. Het zijn vooral voedingsmiddelen rijk aan eiwitten die de hoogste gehalten hebben (cerealiën, vlees, melkproducten, eieren, vis en zeevruchten, schaalvruchten enz). Het gehalte is ook afhankelijk van de actieve bemesting van de bodem en van de verrijking van dierlijke voeding, toegepast in sommige landen. Se is via de voeding in het algemeen goed beschikbaar (> 80%) en er zijn maar weinig interacties (tenzij met sommige zware metalen zoals Hg) die de aanbreng ervan beïnvloeden (Navarro-Alarcon & Cabrera Vique, 2008).

In een onderzoek uitgevoerd in verschillende Europese landen (Roman-Vinas et al., 2011) wordt een gemiddelde aanbreng bij volwassenen vermeld van 36-73 µg/dag voor mannen en van 31-54 µg/dag voor vrouwen. In een recente Scandinavische studie wordt melding gemaakt van een aanbreng van gemiddeld 47-85 µg/dag (NNR, 2012) overeenkomend met plasmaspiegels tussen 70 en 120 µg Se/l. In België bedraagt de plasmaspiegel van Se gemiddeld 78 µg/l (tussen 50 en 105 µg/l) bij volwassenen (Kornitzer et al., 2004 ; Van Cauwenbergh et al., 2007).

4.4.5 Praktische aanbevelingen

De Se status van de Belgische bevolking is niet bijzonder laag vergeleken met andere landen, maar een niet onbelangrijk deel ervan heeft een aanbreng onder de AI. Plasmaspiegels van Se tussen 120 en 135 µg/l zijn in verband gebracht met een lage sterfte in de USA waar de status in het algemeen hoog is (Rayman, 2012). In Frankrijk zijn spiegels lager dan 87 µg/l met een hogere sterfte in verband gebracht (EVA studie, Rayman, 2012). Een suppletie met Se van personen waarvan de Se status relatief laag is zou mogelijk nuttig kunnen zijn. Een dergelijke interventie kan gebeuren door het toedienen van supplementen onder de vorm van biologisch beschikbare Se samenstellingen (organische vormen zoals Se gist) aan een dosis tussen 50 en 100 µg Se/dag.

Referenties :

- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for selenium. EFSA Journal 2014;12(10):3846 [67 pp.].
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- Huang Z, Rose A, Hoffmann P. The role of selenium in inflammation and immunity : from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. Antiox Redox Signal 2012;16(7):705-743.
- Kornitzer M, Valente F, De Bacquer D, Neve J, De Backer G. Serum selenium and cancer mortality : a nested case-control study within an age- and sex-stratified sample of the Belgian adult population. Eur J Clin Nutr 2004;58:98-104.
- Kristal AR, Darke AK, Morris JS, Tangen CM, Goodman PJ, Thompson IM et al. Baseline selenium status and effects of selenium and vitamine E supplementation on prostate cancer risk. J Nat Cancer Inst 2014; 106(3):djt456.
- Lee EH, Myung SK, Jeon YJ, Kim Y, Chang YJ, Ju W et al. Effects of selenium supplements on cancer prevention : meta-analysis of randomized control trials. Nutr Cancer 2011; 63(8):1185-1195.
- Navarro-Alarcon M et Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body : a review. Sci total Environm 2008 ; 400 :115-141.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Rayman MP. Selenium and human health. The Lancet 2012; 379:1256-1268.
- Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease (Review). Cochrane Database Syst Rev 2013; 1:CD009671.
- Van Cauwenbergh R, Robberecht H, Van Vlaslaer V, De Smet A, Emonds MP, Hermans N. Plasma selenium levels in healthy blood bank donors in the central-eastern part of Belgium. J trace Elem Med Biol 2007; 21(4):225-233.
- Roman-Vinas B, Ribas-Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A et al.. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. Ann Nutr Metab 2011; 59:84-95.
- Vinceti M, Dennert G, Crespi CM, Zwahlen M, Brinkman M, Zeegers MP et al. Selenium for preventing cancer (Review). Cochrane Database Syst Rev 2014;3:CD005195.

4.5 Jodium

4.5.1 Inleiding

Een tekort aan jodium wordt aanzien als één van de meest frequent voorkomende nutritionele problemen in de wereld en kan oorzaak zijn van diverse klinische manifestaties (struma, cognitieve groeiachterstand, hypothyreose, cretinisme, enz). Gekend onder de naam « *Iodine Deficiency Disorders* » (IDD) kunnen deze stoornissen onder controle worden gebracht door preventieve maatregelen en door efficiënte correcties zoals het joderen van zout of andere vormen van suppletie (EFSA, 2014). In België zijn de ernstigste vormen van jodium tekort (struma, cretinisme) nooit beschreven. Een marginaal tekort is wel gedocumenteerd sinds de jaren 1975-80 en heeft bijzondere aandacht gekregen van de wetenschappelijke gemeenschap (Delange, 1993) met het progressief invoeren van acties op het vlak van de volksgezondheid als gevolg.

De enige biologische functie van jodium is deel uitmaken van de samenstelling van het schildklierhormoon van gewervelde dieren, het trijodothyronine of T3 (3 jodium atomen per molecule). Het is werkzaam op het niveau van de nucleaire receptoren aanwezig in menselijke weefsels en is deels afkomstig van de synthese in de schildklier (voor 20% in normale omstandigheden) en deels van de conversie van het pre-hormoon T4 (tetrajodothyronine) door dejodering (verlies aan jodium) in de lever en de nieren. Alle weefsels met nucleaire receptoren hebben enzymen voor dejodering die in feite 3 Se-afhankelijke enzymen zijn (Se-Dejodase type I, II en III) waarvan de verdeling varieert van het ene weefsel tot het andere en waarvan de kinetiek verschilt in functie van de hypo-, de eu- of de hyperthyreote toestand van het individu. Aldus zal bij een hypothyreose de conversie van T4 naar T3 toenemen in de lever en de nier (Se-Dejodase type I) wat toelaat een relatieve euthyreote toestand te behouden bij beginnend functioneel tekort schieten van de schildklier of bij matig tekort aan jodium. Daarentegen zal dezelfde hypothyreose de conversie van T4 naar T3 verminderen ter hoogte van de hypofyse door het Se-Dejodase type II, gepaard gaande met een vermeerderde TSH vrijzetting in spiegelbeeld met een verminderd serumT4. Het T3 hormoon en het pre-hormoon T4 worden gemetaboliseerd door processen van dejodering (reverse T3, T2, T1), van acetylatie (TRIAC, TETRAC), van glucurono- of sulfovervoeging om te worden uitgescheiden via de gal of urine (Visser & Peeters, 2012).

In natuurlijke milieus is jodium vooral aanwezig als jodide (I^-) en jodaat (IO_3^-). Die kunnen worden omgezet in jodium (I_2) dat vluchtig is, in de atmosfeer verdampt en met regen terugvalt op de aarde. In de zee stapelt jodium zich op in mariene organismen. Op het land is het geconcentreerd in planten die door planteneters worden gegeten. In voedingsmiddelen laat men als chemische vormen natrium- en kaliumjodide en jodaat toe (EFSA, 2014). De absorptie van jodium in het spijsverteringsstelsel en in de schildklier wordt geregeld door een specifiek enzyme, het *Natrium Iodine Symporter* (NIS). Zelf al is het mRNA van dit enzyme aanwezig in meerdere weefsels, toch is een fysiologisch significante enzymatische activiteit enkel waargenomen in de schildklier, de borstklier en in de maag. Het tijdelijk blokkeren van de jodium captatie bij een overmatige blootstelling (fenomeen van Wolff-Chaikoff) is waarschijnlijk te wijten aan een blokkering van het enzyme NIS (Portulano et al., 2014).

Tot vrij recent dachten specialisten dat men bij eventuele problemen met jodiumaanvoer kon tussenkomen op groepsniveau met als onderliggende hypothese dat enkel de omgeving de adequate inname van jodium bepaalt en dat metabolische stoornissen van de schildklierfunctie

enkel kunnen hersteld worden door hormonale substitutie en weinig beïnvloed worden door een aanpassing van de nutritionele aanvoer van jodium, zelfs niet in hoge dosis. Het identificeren van bepaalde vormen van neonatale hypothyreose heeft dit schema in vraag gesteld : bepaalde enzymatische stoornissen van de oxidatie van jodium en van de hormonale organificatie (door de enzymen DUOX1 en DUOX2 voor dual oxidase) of van de dehalogenatie van de mono-en di-jodotyrosines (door de enzymen DEHAL voor jodotyrosine dehalogenase) kenmerken zich door voorbijgaande fasen van hypothyreose rond de geboorte, in verband met een variatie in de aanbreng van jodium. Bij een overmatige jodium aanvoer kan deze specifieke vorm van hypothyreose ontsnappen aan de opsporing van neonatale hypothyreose (Moreno et al., 2008; Kasahara et al., 2013). Die kinderen vergen een suprafysiologische aanbreng van jodium om het enzymatisch defect te compenseren.

4.5.2 Adequate inname voor jodium

De intestinale absorptie van jodium, vooral als jodide aanwezig in voedingsmiddelen, is erg hoog (> 90%). De uitscheiding ervan gebeurt via urinaire weg en in stabiele toestanden vertegenwoordigt dit meer dan 90% van de aanbreng via de voeding zodat de urinaire excretie een mogelijke merker is, direct in verhouding met de hoeveelheid die via de voeding is aangebracht. Het doseren van urinair jodium heeft vooral een belang als merker van een homogene bevolking maar de cijfers zijn erg wisselend van dag tot dag bij eenzelfde individu zodat het een slechte merker is om een tekort aan jodium bij een gegeven persoon op te sporen. In de praktijk wordt een aanbreng van jodium als voldoende geacht als de mediane urinaire excretie van de bevolking zich tussen 100 en 199 µg/l situeert. Bij zwangere vrouwen moeten deze waarden begrepen zijn tussen 150 en 249 µg/l (NNR, 2012 ; HGR, 2013). Op bevolkingsvlak gebruikt men ook de prevalentie van een verhoogd neonataal TSH (> 5 mU/l). In geïndustrialiseerde landen wordt bij alle pasgeborenen neonatale hypothyreose opgespoord. Een neonatale hypothyreose wordt gedefinieerd als een TSH > 15 mU/l en treft 1 pasgeborene op 3800. Op het vlak van de volksgezondheid definieert de WGO een prevalentie van een verhoogd neonataal TSH (> 5 mU/l) van < 3% als een criterium van adequate inname van jodium door de bevolking (Li et al., 2010). België situeert zich ook juist boven de bovengrens van de gewenste frequentie van dit criterium (Vandevijvere et al., 2012).

In de laatste aanbevelingen van de HGR in 2009 werd rekening gehouden met een tendens tot verhoging in internationale aanbevelingen en werd een ADH van 200 µg/dag aanbevolen voor volwassenen en 250 µg/dag voor zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode (HGR, 2009). Sindsdien hebben Scandinavische autoriteiten (NNR, 2012) die erg begaan zijn met jodium in de voeding, besloten hun vorige aanbevelingen aan te houden : 150 µg/dag voor volwassenen, 175 µg/dag voor zwangere vrouwen en 200 µg/dag voor vrouwen tijdens de borstvoedingsperiode. De autoriteiten herhalen dat de nodige hoeveelheid jodium ter preventie van struma dicht bij 1 µg/kg lichaamsgewicht ligt. Ze hebben de ADH vastgelegd op basis van een dagelijkse behoefte van 100 µg/dag vermeerderd met een onzekerheidsfactor van 50 µg. Het comité is van oordeel dat de minimale behoefte aan jodium op 70 µg/dag ligt (NNR, 2012).

In zijn laatste rapport van 2014 heeft EFSA in detail de criteria besproken die in overweging moeten worden genomen om de behoeften te bepalen ; EFSA stelt voor zich te houden aan cijfers van adequate inname (AI) eerder dan ADH's (EFSA, 2014) en dit wegens tekortkomingen in de verschillende beschikbare merkers (balansstudies, hormonale productie, enz.). het weerhouden criterium is de prevalentie van struma in functie van het urinaire jodium. Een

prevalentie van < 5% werd systematisch waargenomen in alle studies waar de urinaire excretie van jodium groter was dan 100 µg/l ; de experten weerhouden deze waarden als overeenkomend met een adequate inname die ze aldus vastleggen op 150 µg/dag . De cijfers voor kinderen zijn afgeleid uit de cijfers voor volwassenen rekening houdend met de urinaire excretie en het lichaamsgewicht.

Voor de huidige herziening heeft de HGR rekening gehouden met deze bevindingen en besloten om redenen van duidelijkheid de aanbevelingen van EFSA over te nemen (zie tabel 27). Voor de algemene bevolking wordt een AI van 150 µg/dag aanbevolen. Voor zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode een AI van 200 µg/dag teneinde de behoefte van de foetus of van het kind en van de moeder te verzekeren. Bij kinderen die geboren worden zonder schildklier moet hormonale substitutie worden aangepast wat L-T4 noodzaakt, uitgedrukt in hoeveelheid/lichaamsgewicht (10-15 µg/ kg) (Van Vliet, 1999) in een dosis die 10 maal hoger is dan die nodig bij volwassenen met een niet functionerende schildklier (100 µg/dag voor een persoon van 75 kg). De aanbevolen aanbreng van jodium per kg lichaamsgewicht is aldus 10 maal hoger bij zuigelingen dan bij volwassenen. Bij prematuren is er geen algemene aanbeveling maar kan meer informatie worden gevonden in een uitgave van het NIH, die thans herzien wordt (Finch, 2014).

In het kader van de huidige aanbevelingen is het nodig de invloed van goitrogenen te vermelden. Daaronder wordt vooral het perchloraat genoemd afkomstig van bepaalde industriële processen (Braverman et al., 2005), het thiocynaat aanwezig in grote hoeveelheden bij rokers (Chanoine et al., 1991) en strumagenen aanwezig in bepaalde voedingsmiddelen (waaronder kolen). Vanuit een pragmatisch standpunt, houden de ADH's rekening met eventuele goitrogene effecten in bepaalde bevolkingsgroepen. Meer lokaal in België werd recent het probleem opgebracht van de aanwezigheid van grote hoeveelheden perchloraat in het grondwater van de IJzer, als resten van de eerste wereldoorlog.

Tabel 27 : Adequate inname voor jodium

Leeftijd	Geslacht	Jodium, µg/dag
7-11 maand	M/V	70
1-3 jaar	M/V	90
4-6 jaar	M/V	90
7-10 jaar	M/V	90
11-14 jaar	M/V	120
15-17 jaar	M/V	130
Volwassenen (>18 jaar)	M/V	150
Zwangerschap	V	200
Borstvoeding	V	200

4.5.3 Maximale toelaatbare inname voor jodium

Een hoge inname van jodium via de voeding kan nadelige effecten hebben onder de vorm van manifestaties van buiten de schildklier om of en meer algemeen, door invloed op de schildklierfunctie (NNR, 2012). Dit komt voor bij een aanbreng tussen 2 en 10 mg/dag maar men

stelt daarbij grote inter-individuele verschillen vast die afhankelijk zijn van de integriteit van de schildklierfunctie (NNR, 2012). In recente studies van euthyreote volwassen bevolkingen met een adequate inname van jodium heeft men vastgesteld dat een aanbreng die veel hoger ligt dan de algemeen aanvaarde MTI (orde van grootte 600 µg/dag) en varieerde van 1,5 mg/dag tot 32 mg/dag in het algemeen goed verdragen werd en geen hormonale afwijkingen (totaal en vrij T4, totaal en vrij T3, TSH, Thyroglobuline) meebracht (Burgi, 2010; Leung & Braverman, 2014; Backer & Hollowel, 2000). Aan die dosissen zou jodium een invloed kunnen hebben buiten de schildklier op organen die beschikken over een functioneel NIS enzyme zoals de borstklier en de prostaat (Aceves et al., 2013). Het is pas boven een aanbreng van 30 mg/dag dat hormonale dysfuncties zijn beschreven bij personen die initieel euthyreoot waren. Het is evident dat in de Belgische bevolking een dergelijke blootstelling uitzonderlijk is. Deze gegevens stellen de MTI fundamenteel niet in vraag die wordt gehouden op < 600 µg/dag voor de algemene bevolking waarbij rekening gehouden wordt met subgroepen die erg kwetsbaar zijn voor een te hoge aanbreng (prematuren, zuigelingen, vrouwen boven de 45 jaar met multinodulair struma) (Delange, 1988 ; Delange et al., 1999). In die context is er recent onderzoek uitgevoerd naar de aanbreng van jodium bij scholieren (Vandevijvere et al., 2012a) en bij zwangere vrouwen (Vandevijvere et al., 2013). De strategie die de Belgische verantwoordelijken voor de volksgezondheid hebben aangenomen (verrijking van brood met gejodeerd zout aan 15 mg/kg) heeft geen urinaire concentraties aangetoond die de MTI overschrijden (Vandevijvere et al. 2012b).

De HGR neemt een MTI aan van 600 µg/dag voor volwassenen inclusief zwangere vrouwen en vrouwen tijdens de borstvoedingsperiode (EFSA, 2014 ; EC-SCF,2002). Het is wel te verstaan dat dit geen streefwaarde op zich is vooral niet via voedingssupplementen die vrij beschikbaar zijn op de markt (zie hieronder). Deze MTI is progressief lager voor kinderen (van 500 µg/dag tussen 15 en 17 jaar tot 200 µg/dag tussen 1 en 3 jaar). Hierbij wordt opgemerkt dat deze waarden wat hoger zijn dan die in de USA en in Canada (IOM, 2001 ; EFSA, 2014).

4.5.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Eén van de paradoxale resultaten van de recente studie over de jodium status in België (Vandevijvere, 2012b) is de afwezigheid van een geografische gradiënt van de aanbreng van jodium tussen Vlaanderen en Wallonië. Een verblijf aan zee werd vroeger vaak voorgesteld als een 'jodium kuur'. Wat ook de waarde van deze historische voorstelling moge wezen, de nabijheid van de zee is geen significante determinant (of niet meer) van de aanbreng van jodium (HGR, 2013).

Van een voedingsstandpunt bekeken levert melk een belangrijke aanbreng van jodium (meer dan de helft van de dagelijkse behoefte), vis minder dan een kwart van de behoefte, eieren en graangewassen elk ongeveer 5% (Dahl en Meltzer, 2009). De hoeveelheid jodium in melk is erg wisselend en sterk afhankelijk van het gebruik van jodium in de boerderij niet enkel ter verrijking van het vee maar ook als desinfectans. In een voedselconsumptiepeiling uitgevoerd in Vlaanderen is aangetoond dat melkproducten meer dan 40% van de aanbreng van jodium bij scholieren vertegenwoordigt (Vandevijvere et al 2012c). Er bestaat dus een duidelijke discordantie omtrent de sociale vertegenwoordiging van de bronnen van jodium: in de publieke opinie vaak beperkt tot producten uit de zee in contrast met de nutritionele realiteit. Een dergelijke discordantie is goed aangetoond in Australië waar slechts 1/5 van de ondervraagde personen melk aanzag als een belangrijke bron van jodium (Charlton et al., 2013). Dit gezegd

zijnde blijven vis en producten uit de zee een interessante bron van jodium. De jodium status is ook sterk afhankelijk van het al of niet gebruik van gejodeerd zout in de voeding en van de graad van deze jodering (variërend van 5-50 mg/kg).

4.5.5 Praktische aanbevelingen

Zoals besproken in een recent rapport over de jodium status in België is het marginaal tekort aan jodium dat de nutritionele toestand van de bevolking in het begin van de XXI ste eeuw nog kenmerkte, duidelijk op de terugweg (HGR, 2013). De inspanningen die in de voorbije 10 jaar zijn geleverd om het medisch korps en het grote publiek te informeren onder impuls van de autoriteiten verantwoordelijk voor de volksgezondheid, waaronder de HGR, en anderzijds de zachte aanpak tot fortificatie via verrijking van het zout in brood (Moreno-Reyes, 2008) die werd geïmplementeerd door de Belgische bakkers (Vandevijvere, 2013) hebben het mogelijk gemaakt om een voldoende gemiddelde aanbreng van jodium bij scholieren te verzekeren (HGR, 2013). De aanbreng is nog suboptimaal voor Belgische vrouwen tijdens de zwangerschap of borstvoeding (HGR, 2013). Daarom wordt aan artsen die verantwoordelijk zijn voor de opvolging van vrouwen tijdens de zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode, aanbevolen een voedingssupplement te voorzien dat een dagelijkse dosis van 50-100 µg verzekert. Voor de algemene bevolking is geen suppletie nodig teneinde de strategie van fortificatie die recent is opgestart niet te verstoren. De HGR raadt aan om de inspanningen die worden geleverd om het publiek te informeren, aan te houden zowel wat betreft de diversiteit aan voedingsmiddelen (gebruik van voedingsmiddelen rijk aan jodium) als het gebruik van gejodeerd zout zonder evenwel teveel zout te gebruiken wat ook de gezondheid kan schaden (HGR, 2013).

Betreffende de vraag of het nodig is de hoeveelheid jodium in het zout dat wordt gebruikt in bakkerijen nog te verhogen boven de huidige praktijk in België (15 mg/kilo zout), is het te vroeg om het programma dat in 2009 werd geïmplementeerd te wijzigen. In Denemarken is een gelijkaardig programma gevolgd geworden gedurende een tiental jaar en zijn de resultaten bevredigend (Bjergved et al., 2012). In België is het belangrijk een dergelijke opvolging te voorzien. Jaarlijkse peilingen zijn financieel moeilijk haalbaar. Maar omgekeerd zijn peilingen om de 17 jaar zoals tot heden uitgevoerd (Delange et al., 1997; Vandevijvere et al., 2012a) te weinig frequent om efficiënt te zijn. Een interval van 5 jaar tussen peilingen van een representatief staal van de bevolking, zoals recent voorgesteld (HGR, 2013) lijkt optimaal en doenbaar. De evolutie van de prevalentie van een verhoogd neonataal TSH (> 5 mU/l) is ook een operationele indicator van de jodium status dat principieel moet worden aangehouden.

Referenties :

- Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid* 2013; 23(8):938-946.
- Backer H, Hollowell J. Use of iodine for water disinfection: iodine toxicity and maximum recommended dose. *Environ Health Perspect* 2000; 108(8):679-684.
- Bjergved L, Jorgensen T, Perrild H, Carle A, Cerqueira C, Krejbjerg A et al. Predictors of change in serum TSH after iodine fortification: an 11-year follow-up to the DanThyr study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(11):4022-4029.
- Braverman LE, He X, Pino S, Cross M, Magnani B, Lamm SH et al. The effect of perchlorate, thiocyanate, and nitrate on thyroid function in workers exposed to perchlorate long-term. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(2):700-706.

- Burgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24(1):107-115.
- Chanoine JP, Toppet V, Bourdoux P, Spehl M, Delange F. Smoking during pregnancy: a significant cause of neonatal thyroid enlargement. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(1):65-68.
- Charlton KE, Yeatman H, Brock E, Lucas C, Gemming L, Goodfellow A et al. Improvement in iodine status of pregnant Australian women 3 years after introduction of a mandatory iodine fortification programme. *Prev Med* 2013; 57(1):26-30.
- Dahl L, Meltzer HP. The iodine content of foods and diets: Norwegian perspectives. In: Preedy VR, Burrow GN, Watson RR, editors. *Comprehensive Handbook of Iodine*. Burlington, MA 01803, USA: Academic Press / Elsevier, 2009:345-352.
- Delange F. Neonatal hypothyroidism: recent developments. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1988; 2(3):637-652.
- Delange F, Dunn JT, Glinioer D, eds. *Iodine deficiency in Europe. A continuing concern*. New York, Plenum Press, 1993.
- Delange F, Benker G, Caron P, Eber O, Ott W, Peter F et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(2):180-187
- Delange F, de BB, Alnwick D. Risks of iodine-induced hyperthyroidism after correction of iodine deficiency by iodized salt. *Thyroid* 1999; 9(6):545-556.
- EC SCF - European Commission, Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Iodine. CS/NUT/UPPLEV/26 Final Report. Brussels, 2002.
- EFSA - European Food Safety Authority. Panel on dietetic products, nutrition and allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for iodine. *EFSA Journal* 2014; 12(5):3660-sq (57 p.).
- Finch CW. Review of Trace Mineral Requirements for Preterm Infants: What Are the Current Recommendations for Clinical Practice? *Nutr Clin Pract* 2014.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Strategieën om de jodiuminname in België te verhogen. Beoordeling en aanbevelingen. Brussel: HGR, 2013. Advies nr. 8913.
- IOM - Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: a report of the panel on micronutrients. Washington DC: National Academy Press; 2001.
- Kasahara T, Narumi S, Okasora K, Takaya R, Tamai H, Hasegawa T. Delayed onset congenital hypothyroidism in a patient with DUOX2 mutations and maternal iodine excess. *Am J Med Genet A* 2013; 161A(1):214-217.
- Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10(3):136-142.
- Li M, Eastman CJ. Neonatal TSH screening : is it a sensitive and reliable tool for monitoring iodine status in populations ? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(1):63-75.
- Moreno JC, Klootwijk W, van TH, Pinto G, D'Alessandro M, Leger A et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. *N Engl J Med* 2008; 358(17):1811-1818.
- Moreno-Reyes R, Vanderpas J, Nève J, Vandevijvere S. A new strategy to optimize iodine intake in Belgium. *IDD Newsletter* 2008.

- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* 2014; 35(1):106-149.
- Vandevijvere S, Coucke W, Vanderpas J, Trumppf C, Fauvart M, Meulemans A et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone concentrations in Belgium: a useful indicator for detecting mild iodine deficiency? *PLoS One* 2012a; 7(10):e47770.
- Vandevijvere S, Mourri AB, Amsalkhir S, Avni F, Van OH, Moreno-Reyes R. Fortification of bread with iodized salt corrected iodine deficiency in school-aged children, but not in their mothers: a national cross-sectional survey in Belgium. *Thyroid* 2012b; 22(10):1046-1053.
- Vandevijvere S, Lin Y, Moreno-Reyes R, Huybrechts I. Simulation of total dietary iodine intake in Flemish preschool children. *Br J Nutr* 2012c; 108(3):527-535.
- Vandevijvere S, Amsalkhir S, Mourri AB, Van OH, Moreno-Reyes R. Iodine deficiency among Belgian pregnant women not fully corrected by iodine-containing multivitamins: a national cross-sectional survey. *Br J Nutr* 2013; 109(12):2276-2284.
- Van Vliet G. Neonatal hypothyroidism: treatment and outcome. *Thyroid* 1999; 1:79-84.
- Visser TJ, Peeters RP. Metabolism of Thyroid hormone. de Groot L, editor. 10-12-2012. Endocrine Education Inc, South Dartmouth, MA 02748. 1-1-2015. Ref Type: Online Source.

4.6 Mangaan

4.6.1 Inleiding

Mangaan (Mn) is in levende wezens vooral actief onder de vorm van kationen Mn^{2+} en Mn^{3+} . Het maakt deel uit van de samenstelling van verschillende metallo-enzymen waaronder het superoxide dismutase (MnSOD, een antioxidans), het arginase (omzetting van arginine in ornithine en in ureum) of het pyruvaat carboxylase (carboxylatie van pyruvaat in de neoglucogenese); het is ook een niet-specifieke activator van verschillende andere enzymen (HGR, 2009). In het organisme komt het vaak in competitie met andere bivalente kationen zoals het Ca en het Fe. Dit element neemt deel aan meerdere biologische functies die te maken hebben met de samenstelling van het skelet en het kraakbeen, met het vetmetabolisme, met de glycaemie regulatie of nog met cerebrale en nerveuze activiteiten. Zijn antioxiderende rol is ook erg belangrijk op het vlak van de mitochondriën (HGR, 2009).

Een tekort aan Mn is waargenomen bij het dier en vertaalt zich in een groeideficit, in stoornissen in de reproductie, skeletanomalieën, glucose intolerantie en andere stoornissen in het vet- en glucosemetabolisme. Zijn essentiële rol is bij de mens aangetoond bij experimentele tekorten die gepaard gaan met huidafwijkingen en met verschillende andere stoornissen die reversibel zijn door suppletie met Mn (HGR, 2009). Een suppletie met Mn is aangewezen in geval van langdurige totale parenterale voeding waarbij evenwel rekening moet worden gehouden met strikte voorwaarden om een mogelijke neurotoxiciteit te voorkomen (HGR, 2009). Inderdaad, een teveel aan Mn kan aanleiding geven tot “manganisme”, een vorm van parkinsonisme.

4.6.2 Adequate inname voor mangaan

De behoefte aan Mn en zijn metabolisme zijn onvolledig gekend. Zijn intestinale absorptie is gering (minder dan 10% rendement) en gebeurt via niet-specifieke metaal transporters. Ze past zich aan aan een geringe aanbreng (efficiënte homeostatische regulatie) en wordt beïnvloed door verschillende andere voedingsfactoren zoals Fe, Ca, P en fytafenen die de biologische beschikbaarheid van Mn verminderen maar zonder significante effecten op de menselijke gezondheid (er is geen enkel specifiek klinisch symptoom van een tekort aan Mn beschreven). Het antagonisme met Fe zou een verhoogde absorptie bij vrouwen vergeleken met mannen kunnen verklaren. Op cellulair vlak is Mn aanwezig in de mitochondriën en in de kern, vooral ter hoogte van de lever, de pancreas en de nieren maar er is geen specifiek orgaan voor opstapeling bekend. Het element wordt uitgescheiden via de gal en de stoelgang. Er bestaan geen betrouwbare merkers om de Mn status te beoordelen hoewel de serumspiegel van Mn vaak wordt gebruikt. De minimale behoefte aan Mn is niet gekend: een aanbreng van 0,11 mg/dag voor volwassenen zou onvoldoende kunnen zijn; een aanbreng van 0,74 mg/dag zou kunnen volstaan (EFSA, 2013; NNR, 2012).

De laatste aanbevelingen van de HGR met betrekking tot Mn waren vooral gesteund op waarden van de gebruikelijke aanbreng in bevolkingen in goede gezondheid (HGR, 2009). Toen had de HGR verkozen zich eerder te houden aan hogere waarden (van de orde van grootte van 5 mg/dag) vergeleken met andere autoriteiten, waarbij moet worden opgemerkt dat de gebruikelijke aanbreng van Mn zich gemiddeld tussen 5 en 6 mg/dag situeerde naargelang het aangenomen voedingspatroon en dat auteurs een aanbreng van 2,5-3 mg/dag als voldoende hadden aanbevolen. In 2012 hebben Scandinavische landen (NNR, 2012) besloten geen aanbevelingen

voor Mn uit te brengen gelet op het gebrek aan overtuigende gegevens. De Duitse autoriteiten hebben onlangs een adequate inname van 2-5 mg/dag voor volwassenen weerhouden (EFSA, 2013). Zeer recent heeft EFSA geen ADH maar een AI van 3mg/dag voor volwassenen voorgesteld er op wijzend dat enerzijds de gebruikelijke aanbreng in Europese landen dicht bij 3 mg/dag ligt en dat alle metabolische studies een positieve of neutrale balans hebben aangetoond bij een aanbreng groter dan 2,5 mg/dag. Voor kinderen werden de waarden voor de volwassenen geëxtrapoleerd; er is geen vermeerdering voorgesteld voor zwangere vrouwen of tijdens de borstvoedingsperiode; er zijn ook geen verschillen in de voorgestelde cijfers tussen mannen en vrouwen. Hoewel de waarden iets lager liggen dan in de voorgaande aanbevelingen vindt de HGR dat er geen argumenten zijn om hogere waarden aan te houden en neemt daarom de waarden voorgesteld door EFSA aan voor België (zie tabel 28).

Tabel 28 : Adequate inname voor mangaan

Leeftijd	Geslacht	Mn, mg/dag
7-12 maand	M/V	0,02 – 0,5
1-3 jaar	M/V	0,5
4-6 jaar	M/V	1,0
7-10 jaar	M/V	1,5
11-14 jaar	M/V	2,0
>15 jaar	M/V	3,0
Zwangerschap	V	3,0
Borstvoeding	V	3,0

4.6.3 Maximale toelaatbare inname voor mangaan

De risico's verbonden aan een te hoge inname van Mn zijn door EFSA herzien (2006 en 2013). EFSA heeft voorgesteld geen maximale aanbevolen aanbreng vast te leggen maar enkel gebruik te maken van een NOAEL of een MTI. De Australische autoriteiten hebben dezelfde houding aangenomen terwijl de Amerikaanse autoriteiten een MTI op 11 mg/dag hebben vastgelegd. Een teveel aan Mn via de voeding kan neurotoxisch zijn.

4.6.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Producten op basis van graangewassen (brood, beschuit, graanrepen) groenten, fruit (droog fruit en schaalvruchten) en afgeleide producten evenals dranken (koffie, thee, sommige andere dranken) zijn belangrijke bronnen van Mn. EFSA meldt dat de aanbreng via de voeding varieert van 1,5 tot 3,5 mg/dag bij kinderen en van 2 tot 6 mg/dag bij volwassenen. In de Scandinavische landen is de gemiddelde aanbreng 4 mg/dag (NNR, 2012). In België werd in een oude studie een gemiddelde aanbreng van 2,6 mg/dag vermeld (Buchet et al., 1983).

4.6.5 Praktische aanbevelingen

Een tekort aan Mn is geen probleem voor de volksgezondheid; uitzondering wordt gemaakt voor personen die langdurig en totaal parenteraal moeten worden gevoed; voor hen is een suppletie nodig met daarbij een zorgvuldige opvolging (Santos D et L., 2014). De HGR meent dat een

suppletie via voedingssupplementen of via de toevoeging van erkende samenstellingen aan voedingsmiddelen niet interessant is. In geval een gering tekort aan Mn zou worden vastgesteld dan is een orale suppletie mogelijk via toegelaten Mn²⁺ zouten (chloride, citraat, gluconaat, ascorbaat, aspartaat, enz.) (EFSA, 2013) aan een dosis van 0,5-1 mg/dag voor volwassenen (te extrapoleren voor kinderen) maar dit zou in de tijd moeten beperkt blijven. Suppletie met hogere dosissen of over een lange periode is af te raden wegens het neurotoxisch karakter van het element bij opstapeling. Een overdreven aanbreng van Mn via de voeding (meer dan 2 mg) zou ongunstig kunnen zijn op neurologisch vlak bij kinderen tussen 4 en 10 jaar (Roels et al., 2012). De beweringen die EFSA toelaat (EC-EU Register, 2013) voor voedingsmiddelen die een significante bron van Mn zijn (energie metabolisme, beendergestel, bindweefsel, enz), zouden in geen enkel geval het gebruik van voedingssupplementen of van andere voedingsproducten mogen aanmoedigen aangezien de menselijke behoefte is verzekerd via de voeding.

Referenties:

- Buchet JP et al. Oral daily intake of cadmium, lead, manganese, copper, chromium, mercury, calcium, zinc and arsenic in Belgium: a duplicate meal study. *Food Chem Toxicol* 1983; 21(1):19-24.
- EC – European Commission. EU Register of nutrition and health claims. 2013. <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>
- EFSA - European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese. *EFSA Journal* 2013; 11(11):3419, 44 pp.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Roels HA, Bowler RM, Kim Y, Claus Henn B, Mergler D, Hoet P et al. Manganese exposure and cognitive deficits : a growing concern for manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2012; 33:872-880.
- Santos D, Batoreu C, Mateus L, Marreilha dos Santos AP, Aschner M et al. Manganese in human parenteral nutrition : considerations for toxicity and biomonitoring. *Neurotoxicology* 2014; 43:36-45.

4.7 Molybdeen

4.7.1 Inleiding

Molybdeen (Mo) is in levende wezens aanwezig onder verschillende oxidatievormen tussen +2 en +6. Het maakt deel uit van de samenstelling van metallo-enzymen die functioneren als oxidasen wat te maken heeft met de kenmerken van hun redox koppels. De 3 best bekende Mo-afhankelijke enzymen zijn: het xanthine oxidase/dehydrogenase (XO/XD, omzetting van purines in urinezuur), het aldehyde oxidase (oxidatie van aldehyden) en het sulfiet oxidase (oxidatie van sulfiet in sulfaat in het metabolisme van de zwavelaminozuren). Het neemt deel aan de samenstelling in de lever van "cofactor Mo" of "molybdoterine", een complex product met een pterine ring en een laterale keten met 2 thiolen die Mo binden en waarvan de aanwezigheid nodig is voor de functie van het enzyme. Hoewel niet geregeld door de aanbreng van Mo ligt een tekort aan deze cofactor aan de basis van een zeldzame genetische ziekte die kinderen treft en hun dood veroorzaakt ten gevolge van ernstige neurologische stoornissen. Het element neemt deel aan biologische functies die verband houden met het metabolisme van purinen (opstapeling van xanthine in geval van een tekort of van een teveel aan urinezuur), van sulfieten (detoxicatie door oxidatie), van sulfaten (vorming van gesulfateerde lichaamssamenstellingen) of nog van Fe (incorporatie in het transferrine door het XO).

Een tekort aan Mo is erg zeldzaam bij de mens die in voedingsmiddelen voldoende hoeveelheden vindt om zijn behoefte te verzekeren. Het is enkel beschreven bij een patiënt wiens totale parenterale voeding onvoldoende was gesuppleerd (EFSA, 2013). Deze toestand gaat gepaard met tachycardie, tachypnoe, neurologische stoornissen (nachtblindheid, encefalopathie en coma) evenals met verschillende biochemische wijzigingen.

4.7.2 Adequate inname voor molybdeen

De behoefte aan Mo en zijn metabolisme zijn onvoldoende bekend. Het Mo wordt via de voeding gemakkelijk geabsorbeerd wellicht door een mechanisme van passieve diffusie. De homeostatische regulatie van het element grijpt vooral plaats ter hoogte van de nier en de urine is de belangrijkste excretieweg. De minimale behoefte aan Mo (onder dewelke tekens van een tekort zouden kunnen verschijnen) situeert zich rond 25 µg/dag (Turnlund et al., 1995).

De laatste aanbevelingen van de HGR betreffende dit element namen heel wat studies in overweging (HGR, 2009). Toen stelde men een erg belangrijke daling vast van de aanbevolen hoeveelheden die op enkele jaren tijd afnamen van 250 tot 500 µg/dag voor volwassenen tot 50 µg/dag (HGR, 2009). Er bleven heel wat onzekerheden die te maken hadden met analytische moeilijkheden, met een tekort aan indicatoren en aan het zeldzaam voorkomen van een tekort bij de mens. De waarden voor volwassenen waren toen ingeschat op basis van gecontroleerde studies (metabolische studies of balansstudies). Voor zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode werden hogere waarden voorgesteld. In 2012 hebben Scandinavische landen (NNR, 2012) de ADH voor Mo herzien en hebben besloten dat de literatuurgegevens onvoldoende waren om dergelijke waarden voor te stellen. Zeer recent heeft EFSA een rapport uitgebracht betreffende de ADH's voor Mo (EFSA, 2013). Ook de experts van EFSA stellen een gebrek aan "evidentie" vast en stellen een waarde van 65 µg/dag voor, wat overeenkomt met de adequate inname voor volwassenen en in feite het gemiddelde is van de laagste waarden van aanbreng van Mo via de voeding in Europese landen. Voor kinderen werden de waarden voor

volwassenen geëxtrapoleerd. Hoewel lichtjes hoger dan de vorige aanbevelingen (45 µg/dag voor volwassenen; HGR, 2009) neemt de HGR de AI's voorgesteld door EFSA voor België over met als doel coherent te zijn maar goed wetend dat ze per definitie hoger zijn dan de echte ADH's (tabel 29).

Tabel 29 : Adequate inname voor molybdeen

Leeftijd	Geslacht	Mo, µg/dag
7-12 maand	M/V	15
1-3 jaar	M/V	20
4-6 jaar	M/V	25
7-10 jaar	M/V	35
11-14 jaar	M/V	50
>15 jaar	M/V	65
Zwangerschap	V	65
Borstvoeding	V	65

4.7.3 Maximale toelaatbare inname voor molybdeen

De risico's verbonden aan een te hoge inname van Mo (vanuit de voeding of uit voedingssupplementen) zijn beoordeeld geworden door EFSA (2006) die gemiddelde waarden van aanbreng samenbrengt gaande van 58 tot 157 µg/dag in een aantal Europese landen met een gemiddelde in de zone van 80-100 µg/dag of meer (EFSA, 2013). EFSA heeft uiteindelijk een MTI op 600 µg/dag vastgelegd voor volwassenen. Voor kinderen en afhankelijk van de leeftijd wordt de MTI vastgelegd op 100 tot 500 µg/dag. Deze waarden zijn lager dan de Amerikaanse normen waar de MTI voor volwassenen op 2000 µg/dag ligt. Ze steunen op het mogelijk effect van een teveel aan Mo op de reproductieve functie bij het dier en op het antagonisme uitgeoefend door Mo op Cu.

4.7.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Groenten (bladgroenten, graangewassen, noten) evenals orgaanvlees (lever, nieren), zuivelproducten en eieren zijn de belangrijkste bronnen van Mo. Daarentegen zijn fruit, knolgewassen en vlees afkomstig van spieren, een beperkte bron. Er zijn weinig gegevens bekend over de biologische beschikbaarheid van Mo in voedingsproducten maar die lijkt goed te zijn en weinig afhankelijk van het soort voedingsmiddel dat wordt ingenomen. Er zijn weinig interacties met andere voedingsproducten gesignaleerd.

Naast de gebruikelijke aanbreng die door EFSA is gegeven, rapporteren de Scandinavische landen een aanbreng variërend van 100 tot 150 µg/dag of meer in functie van de inname van voedingssupplementen (NNR, 2012). In België schommelt de gemiddelde aanbreng van 75 tot 99 µg/dag, naargelang de regio, met extreme waarden tussen 45 en 260 µg/dag (Van Cauwenbergh et al., 1997).

4.7.5 Praktische aanbevelingen

Een tekort aan Mo is geen probleem voor de volksgezondheid tenzij voor patiënten die langdurige totale parenterale voeding nodig hebben waarbij een adequate suppletie nodig is. In afwezigheid van enig nut van suppletie met Mo, meent de HGR dat een dergelijke aanpak (via voedingssupplementen of door het toevoegen van toegelaten samenstellingen aan voedingsmiddelen) geen nut heeft. In geval een beperkt en weinig waarschijnlijk tekort aan Mo zou worden waargenomen en een correctie vereist dan kan een suppletie voorzien worden door het toedienen van kalium, ammonium of natrium molybdaat aan een dosis van 50 tot 100 µg Mo/dag. Suppletie met hogere dosissen heeft op nutritioneel vlak geen nut. De HGR verleent geen steun aan initiatieven tot een inflatie wat de *upper levels* van 600 µg/dag van EFSA (2006) zouden kunnen doen veronderstellen.

Referenties :

- EFSA - European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA – European Food Safety Authority. Draft scientific opinion on dietary reference values for molybdenum. EFSA journal 2013; 35 pp.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- TurnlundJR, Keyes WR, Peiffer GL, Chiang G. Molybdenum absorption, excretion and retention studied with stable isotopes in young men during depletion and repletion. Am J Clin Nutr 1995; 61(5):1102-1109.
- Van Cauwenbergh R, Hendrix P, Robberecht A, Deelstra H. Daily dietary molybdenum intake in Belgium using duplicate portion sampling. Z Lebensm Unters Forsch A 1997; 205:1-4.

4.8 Chroom

4.8.1 Inleiding

Chroom (Cr) is in levende wezens aanwezig als trivalent kation. Het wordt verondersteld een rol te spelen in de homeostase van koolhydraten, vetten en eiwitten onder meer door insuline te potentialiseren maar pogingen om dit effect te verklaren bleven weinig overtuigend. Als biologische substraten werden vooropgesteld: een "tolerantiefactor aan glucose" die een complex zou zijn met nicotinezuur of nog een complex met een oligopeptide, "chromoduline" genaamd (HGR, 2009; EFSA, 2014). Maar studies waarbij Cr als complement werd aangebracht in lage (25-50 µg/dag) of hoge (100-250 µg/dag) dosis hebben niet op een eenduidige wijze geleid tot significante effecten op het metabolisme van koolhydraten of vetten noch op andere parameters (Mulle et al., 2012; Landman et al., 2014). Op dit ogenblik wordt de essentiële rol van Cr zowel bij het dier als bij de mens in vraag gesteld.

Gevallen van Cr tekort zijn eerder zeldzaam, voorwerp van wantrouwen om methodologische redenen (moeilijkheden om het element te meten) en in afwezigheid van parameters van de functionele status van Cr. Een echt tekort bij patiënten onder totale parenterale voeding kenmerkt zich door een verminderde gevoeligheid aan glucose met hyperinsulinemie, hyperglycaemie of nog een verhoging van de plasmatriglyceriden en van het -cholesterol. Er worden ook neurologische symptomen vermeld zoals een perifere neuropathie en metabolische encefalopathie (EFSA, 2014). Stoornissen die mogelijks te maken hebben met een beperkt tekort zijn vermeld in diverse groepen maar het effect van Cr op de gezondheid blijft grotendeels twijfelachtig (Mulle et al., 2012; EFSA, 2014). Enkele studies doen veronderstellen dat Cr een effect zou hebben bij personen met metabolische stoornissen maar deze studies behoren tot het domein van de farmacologie en niet tot dat van de voeding (Suksomboon et al., 2014).

4.8.2 Indicatieve waarden voor de inname van chroom

Door gebrek aan overtuigend bewijs van metabolische of fysiologische effecten in toestanden van tekort of na suppletie zijn de behoeften aan Cr niet gekend. Cr via de voeding onder zijn organische of anorganische vorm heeft een erg laag absorptie rendement (min dan 5%). De homeostatische regulatie is weinig gedocumenteerd (het wordt vooral opgeslagen in de lever) en de uitscheiding van Cr gebeurt vooral urinair. De urinaire excretie van Cr (in een hoeveelheid van 10 tot 60 µg/dag) staat niet in verhouding met de aanbreng maar neemt wel toe bij het gebruik van voedingssupplementen die Cr bevatten in een dosis tot 200 µg/dag. Zoals reeds vermeld bestaat er tot heden geen enkele biomarker van de Cr status (EFSA, 2014).

Bij zijn laatste aanbevelingen betreffende Cr stelde de HGR (HGR, 2009) vast dat de aanbevelingen van verschillende autoriteiten flink waren verlaagd (vroeger werd een behoefte aan Cr op 50-200 µg/dag ingeschat). De aanbevelingen steunden zich op de gebruikelijke gemiddelde aanbreng van Cr bij volwassenen met evenwel een brede marge van onzekerheid; de meeste autoriteiten, waaronder de HGR, namen als adequate inname een waarde van 30 µg/dag aan voor volwassenen. In 2012 besloten de Scandinavische landen (NNR, 2012) dat de literatuurgegevens onvoldoende waren om een aanbevolen inname vast te stellen. Een groep experts van EFSA (EFSA, 2014) heeft dit standpunt gevolgd. Bewust van deze houdingsveranderingen en in afwezigheid van nieuwe overtuigende gegevens schaarde de HGR zich achter deze opinies maar vindt het toch nuttig om een indicatie te geven van dagelijkse

inname via de voeding voor Cr in diverse groepen van de bevolking; tegelijk onderlijnt de HGR dat dit geen ADH's zijn: 30-43 µg/dag voor de leeftijdsgroep 1-3 jr, 54-71 µg/dag voor de groep 3-10 jr, 64-83 µg/dag voor de leeftijdsgroep 10-18 jr en 57-84 µg/dag voor de 18jr plussers.

4.8.3 Maximale toelaatbare inname voor chroom

De risico's verbonden aan een hoge aanbreng van Cr (via de voeding of via voedingssupplementen) werd geëvalueerd door EFSA (2006) dat de gemiddelde aanbreng via de voeding in Europese landen samenvat rond 24-160 µg/dag. EFSA betreurt het gebrek aan beschikbare gegevens om grenzen vast te leggen die vrij zouden zijn van elk meetbaar ongunstig effect (NOAEL) of zouden kunnen aanzien worden als MTI en dit in perfecte overeenstemming met de Amerikaanse autoriteiten die ook weigeren zich uit te spreken over deze waarden. Aangezien de toxiciteit van bepaalde vormen van Cr (vooral het hexavalent Cr en zeer weinig het trivalent Cr) goed gekend is, hebben enkele autoriteiten waaronder de WGO gemeend dat een suppletie de 250µg/dag (aan trivalent Cr) niet zou moeten overschrijden.

4.8.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

Voedingsmiddelen rijkst aan Cr zijn vlees, oliën en vetten, brood, gist, schaalvruchten en verschillende cerealiën en ook nog vis. De voedingsmiddelen armer aan Cr zijn melk, vers fruit en groene groenten. Enkele gegevens wijzen er op dat de biologische beschikbaarheid van Cr gering is voor vlees, melk en groene groenten maar beter voor niet geraffineerde graangewassen.

In een recent rapport vermeldt EFSA (2014) een mediane aanbreng aan Cr van 57-84 µg/dag voor volwassenen uit 17 Europese landen met wat lagere waarden voor kinderen. De Scandinavische landen vermelden een aanbreng die varieert van 20 tot 160 µg/dag (NNR, 2012).

4.8.5 Praktische aanbevelingen

In de veronderstelling dat het zou bestaan, vormt een tekort aan Cr geen probleem voor de volksgezondheid. Op dit ogenblik is een suppletie enkel gerechtvaardigd voor patiënten die een totale parenterale voeding nodig hebben. In die gevallen wordt een dosis van 25-50 µg/dag aanbevolen. Op dit ogenblik bestaat er geen enkele zekerheid omtrent het nut van een suppletie via de voeding met Cr van personen in goede gezondheid evenmin als van personen met stoornissen in het koolhydraten- of vetmetabolisme. De thans toegelaten scheikundige vormen zijn: chloride, sulfaat en nitraat evenals verschillende organische zouten van trivalent Cr. Gelet op de vele onzekerheden die thans nog bestaan zou een dosis van 50 µg/dag niet moeten worden overschreden bij eventuele suppletie. De beweringen die eventueel aanvaardbaar zouden zijn door de EU (EC-EU register, 2013) ("bijdrage tot een normaal metabolisme van macronutriënten", "behoud van een normale glycaemie") voor voedingsmiddelen die een bron zijn van trivalent Cr zijn niet gerechtvaardigd en zouden daarom moeten worden verboden.

Referenties :

- EC – European Commission. EU Register of nutrition and health claims. 2013. <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>
- EFSA - European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific opinion on dietary reference values for chromium. EFSA Journal 2014; 12(10):3845 [25 pp.].
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- Landman GW, Bilo HJ, Houweling ST, Kleefstra N. Chromium does not belong in the diabetes treatment arsenal: Current evidence and future perspectives. World J Diabetes 2014; 5(2):160-164.
- Mullee A, Brown T, Collings R, Harvey L, Hooper L, Fairweather-Tait S. Literature search and review related to specific preparatory work in the establishment of dietary reference values. Preparation of an evidence report identifying health outcomes upon which dietary reference values could potentially be based for chromium, manganese and molybdenum. EFSA external scientific report 2012. <http://www.efsa.europa.eu/fr/supporting/pub/284e.htm>
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakom A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. J Clin Pharm Therap 2014; 39:292-306.

4.9 Fluor

4.9.1 Inleiding

Fluor (F) bevindt zich onder de vorm van verschillende zouten (fluoriden) in voedingsmiddelen. Daar waar zijn essentiële rol niet is aangetoond, hebben studies toch gewezen op een gunstig effect tegen tandcariës. Zowel op het gebied van de tanden als van het bot is F in grote mate geïncorporeerd onder de vorm van calcium fluoroapatiet dat meer bestand is tegen zuren dan het hydroxyapatiet. Dit zou aan de basis liggen van zijn anti-cariës effect maar men denkt ook dat de aanwezigheid van F in de mond, het speeksel en de biofilm op de tanden een remineralisatie van de tanden bevordert en een demineralisatie inhibeert (Lussi et al., 2012). In dit geval betreft het een lokale protectie en dit effect is overwegend ten opzichte van een systemisch effect. In bepaalde bevolkingsgroepen situeert de gebruikelijke aanbreng van F zich op een lager niveau dan wat als gunstig voor gezonde tanden wordt aanzien.

4.9.2 Adequate inname voor Fluor

De oplosbare F zouten worden snel geabsorbeerd door passieve diffusie met een rendement van minstens 80% en ongeveer de helft van de geabsorbeerde hoeveelheid wordt gefixeerd in het bot en tijdens de kinderjaren in de tanden. De rest wordt verwijderd via renale weg. De hoeveelheid F in het lichaam wordt fysiologisch niet geregeld en men kent geen ziekten te wijten aan een tekort aan F. Nochtans en gelet op de beschermende rol tegen tandcariës hebben meerdere autoriteiten getracht een aanbevolen inname voor F vast te stellen, goed wetend dat dit element ook toxisch kan zijn. Inderdaad, een te hoge aanbreng van F tijdens de tandontwikkeling kan leiden tot fluorose (meer poreus, ondoorzichtig email). Een te hoge aanbreng kan ook leiden tot botmisvormingen en fractures (botfluorose).

In de laatste aanbevelingen van de HGR betreffende dit element had men vooral aandacht voor toxicologische beschouwingen en vermeed men nutritionele aanbevelingen te maken en zich te fixeren op een aanbevolen aanbreng (HGR, 2009). In 2012 kwamen de Scandinavische landen (NNR, 2012) tot dezelfde bevindingen maar vonden het toch nuttig een adequate inname vast te leggen (inname die als voldoende wordt geacht om de incidentie van tandcariës te verminderen) op 3 en 4 mg/dag voor respectievelijk volwassen vrouwen en mannen. Wat later heeft EFSA (2013) eenzelfde houding aangenomen en heeft een adequate inname voor F vastgelegd op 0,05 mg/kg lichaamsgewicht zowel voor kinderen als voor volwassenen, zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode, daarbij rekening houdend met alle mogelijke bronnen van F aanbreng (inclusief bronnen van buiten de voeding zoals gefluoreerd zout, producten voor tandhygiëne en F supplementen). Voor een volwassene van 70 kg betekent dit 3,5 mg F/dag. De HGR volgt dit voorstel maar zet daarbij enkele kanttekeningen (zie 4.9.5). In tabel 30 worden indicatieve waarden van adequate inname voorgesteld die berekend zijn op basis van deze gegevens en van het gemiddeld gewicht van de bevolkingsgroepen.

Tabel 30 : Adequate inname voor fluor

Leeftijd	Geslacht	F, mg/dag
7-12 maand	M/V	0,4
1-3 jaar	M/V	0,6
4-6 jaar	M	1,0
	V	0,9
7-10 jaar	M	1,5
	V	1,4
11-14 jaar	M	2,2
	V	2,3
15-17 jaar	M	3,2
	V	2,8
>18 jaar	M	3,4
	V	2,9

4.9.3 Maximale toelaatbare inname voor fluor

De risico's verbonden aan een hoge aanbreng van F (vanuit de voeding of vanuit andere bronnen) zijn onderzocht geworden door EFSA (2006) in functie van het verschijnen van matige tandfluorose bij kinderen tussen 1 en 8 jaar en van botfluorose na 8 jaar. EFSA heeft een MTI van 7 mg/dag vastgelegd voor volwassenen en adolescenten vanaf 15 jaar evenals voor zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode. Voor kinderen en afhankelijk van de leeftijd werd de MTI vastgelegd op waarden tussen 1,5 en 5 mg/dag.

4.9.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

De voornaamste bronnen van F via de voeding zijn water en dranken of voedingsmiddelen op basis van water, thee, zeevis (vooral vis die met graten verbruikt wordt) en gefluoreerd zout. De basisvoeding (niet verrijkt met F) zou ongeveer 0,1 mg F/dag aanbrengen maar deze waarde is veel hoger door het regelmatig verbruik van fruitsap, mineraal water en thee. Stadswater bevat wisselende hoeveelheden F, soms eerder aan de hoge kant (tot 1 mg/l of meer). In België net als in de andere Europese landen is de maximaal toegelaten grens in bronwaters en in tafelwaters vastgelegd op 1,5 mg/l. In de natuurlijke mineraal waters is de norm 5 mg/l met een verwittiging op het etiket eens dit 1,5 mg/l overschrijdt. In een studie van 2012 heeft de HGR gemeld dat de gemiddelde aanbreng van F uit het totale verbruikte water 1,4 +/- 0,7 mg/dag bedraagt in Vlaanderen en 0,9 +/- 0,6 mg/dag in Wallonië (HGR, 2012). Het drinkwater van de Belg bevat in feite tussen 0,08 en 1,4 mg F/l (HGR, 2012). Tandpasta tenslotte en het deel dat er wordt van ingenomen vertegenwoordigt een niet te verwaarlozen fractie van de totale F inname (NNR, 2012 ; EFSA, 2013). EFSA schat dat de Europese bevolking gemiddeld minder dan 0,05 mg F/kg lichaamsgewicht inneemt (overeenkomend met 3,5 mg/dag voor een volwassene van 70 kg) met cijfers die variëren tussen 0,4 en 4,5 mg/dag. AFFSA raamt de aanbreng van F voor Franse volwassenen op minder dan 2 mg/dag (HGR, 2012 ; EFSA, 2013).

4.9.5 Praktische aanbevelingen

F is van belang voor de volksgezondheid maar de aanbevelingen met betrekking tot dit element moeten rekening houden met de gebruikelijke individuele aanbreng. Er is geen enkele reden om een regelmatige orale inname van voedingssupplementen met F aan te bevelen tenzij de aanbreng via drinkwater en via het adequaat gebruik van producten voor tandhygiëne erg beperkt is (HGR, 2011). Dit is ook het geval voor zwangere vrouwen bij wie een systematische suppletie niet nuttig is (HGR, 2011). Daarentegen is het ten zeerste aanbevolen om dagelijks en in gepaste hoeveelheid gefluoreerde tandpasta te gebruiken (twee poetsbeurten per dag) met 500-1000 ppm aan F voor kinderen tot 2 jaar, 1000-1450 ppm aan F voor kinderen tussen 2 en 6 jaar en 1450 ppm aan F voor kinderen boven de 6 jaar en voor volwassenen (HGR, 2011).

Kinderen die aan de borst worden gevoed hebben een geringe aanbreng van F (min dan 0,05 mg/dag). Een matige suppletie met F houdt voor hen geen risico in maar het nut ervan is niet aangetoond. De concentratie van F in zuigelingenvoeding is in het algemeen laag maar de totale aanbreng van F hangt af van de hoeveelheid F in het water dat gebruikt wordt om de voeding klaar te maken en dit kan hoog zijn (HGR, 2009 ; EFSA, 2013). Water met meer dan 1,5 mg F/l is niet geschikt voor de bereiding van zuigelingenvoeding en voor kinderen onder de 7 jaar (HGR,2009 ; EFSA,2013). Voor kinderen tussen 1 en 8 jaar kan de gebruikelijke aanbreng van F onvoldoende zijn indien het F in dranken lager is dan 0,6 mg/l of indien ze geen of onvoldoende gefluoreerde tandpasta gebruiken. In die gevallen is een suppletie met 0,25 mg F/dag te overwegen en mogelijks nuttig (Cochrane Collaboration, 2011 ; Moyer, 2014). Andere bereidingen of werkzame procédés bestaan (mondspoelingen, vernis, gels) maar vereisen een erkend advies (ten Cate, 2013).

Algemeen gezien meent de HGR dat indien suppletie langs orale weg wordt voorzien, de hoeveelheden F (onder de vorm van Na of K zouten) zouden moeten begrepen zijn tussen 25 en 50% van de aanbreng die als adequaat wordt aanzien om tandcariës te voorkomen (zie tabel 30 voor de verschillende leeftijdsgroepen). Op voedingsvlak is er geen speciaal risico op een teveel aan F bij een evenwichtige voeding (HGR, 2012). Daarentegen kan de consumptie van water dat een hoge concentratie aan F bevat boven de 2-3 mg/l een risico op fluorose (botfracturen) meebrengen. Tenslotte laat EFSA een bewering toe “draagt bij tot het behoud van de mineralisatie van de tanden” voor alle voedingsmiddelen die een significante bron van F zijn (EFSA, 2006).

Referenties:

- (The) Cochrane Collaboration. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children. John Willey and sons, editors; 2011.
- EC – European Commission. EU Register of nutrition and health claims. 2013. <http://ec.europa.eu/nuhclaims/>
- EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fluoride. Parma: EFSA; 2013.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Herziening van het advies fluor nr. 8520: Fluor(-ide) ter preventie van tandcariës. Brussel: HGR, 2011. Advies nr. 8671.

- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Beoordeling van de blootstelling aan bepaalde contaminanten aanwezig in drinkwater en hun mogelijke gezondheidsrisico's. Geval van fluor. Brussel: HGR, 2012. Advies nr. 8311.
- Lussi A, Hellwig E, Klimek J. Fluorides : mode of action and recommendations for use. Schweiz Monatsschr Zahnmed 2012; 112(11):1030- 1036.
- Moyer V. Prevention of dental caries in children from birth through age 5 years : US preventive service task force recommendation statement. Pediatrics 2014 ; 133 :1102-1111.
- NNR - Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity. Copenhagen: Nordisk Ministerråd, 2014. 627 p. ISBN 978-92-893-2670-4 <http://www.norden.org/en/publications/publikationer/2014-002>
- ten Cate JM. Contemporary perspective on the use of fluoride products in carie prevention. Brit Dental J 2013; 214(4):161-167

4.10 Boor

4.10.1 Inleiding

Boor (B) is wijd verspreid in de natuur. Het wordt ook door de mens gebruikt in verschillende materialen onder de vorm van boorzuur of boraten (waarvan het Na tetraboraat of borax) en is door de EU aanvaard als voedingsadditief in kaviaar. Daar waar B essentieel is in de plantenwereld is het niet zo voor de mens en kent men geen enkele biochemische functie die direct afhankelijk is van B. Nochtans werd medegedeeld dat de inname van B via de voeding invloed heeft op het metabolisme en op het gebruik van andere nutriënten (in het bijzonder van Ca en vitamine D) evenals van oestrogenen met mogelijks gevolgen op calcificatie en op de homeostase van het bot. Het element is als gunstig vermeld voor de botgezondheid maar studies bij dier en mens zijn niet overtuigend (Nielsen, 2014) Een teveel aan B is trouwens toxisch gebleken (EFSA, 2006).

4.10.2 Inname van boor

Boraten worden snel geabsorbeerd met een rendement van minstens 90% en nadien vooral via de nier uitgescheiden zonder evidentie van het bestaan van opstapeling van het element of van een homeostatische regulatie. In lage concentratie wordt een deel van de boraten onder de invloed van het pH van de maag omgezet in boorzuur dat dan via passieve diffusie wordt geabsorbeerd. De B zouten ondergaan geen enkele transformatie gelet op de sterke covalente B-O binding. Geen enkele autoriteit, ook de HGR (2009) niet, heeft zich ooit uitgesproken over een aanbevelen of adequate inname van B. Sommige ervan maken melding van een gemiddelde aanvaardbare inname zonder gevaren of van een hoogst toegelaten inname (EFSA, 2006).

4.10.3 Maximale toelaatbare inname voor boor

De risico's verbonden aan een hoge aanbreng van B (via de voeding of via andere bronnen) zijn beoordeeld geworden door EFSA (2006). Aangezien het niet mogelijk was te steunen op waarnemingen bij de mens heeft deze organisatie zich laten leiden door gegevens bij het dier (een verminderd lichaamsgewicht van de foetus van de rat in functie van de aanbreng van B via de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap) ; een MTI werd aldus vastgelegd op 0,16 mg B/kg lichaamsgewicht wat overeenkomt met 10 mg/dag voor volwassenen. Eenzelfde waarde wordt vastgelegd voor zwangere vrouwen en tijdens de borstvoedingsperiode. Voor kinderen wordt een MTI in functie van de leeftijd vastgelegd op 3 tot 9 mg/dag. Er wordt verduidelijkt dat deze gegevens enkel betrekking hebben op de inname van B onder de vorm van boorzuur of boraten.

4.10.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

De voornaamste bronnen van B in de voeding zijn fruit, groenten (waaronder bladgroenten), paddestoelen, noten, pinda noten, water en dranken zoals koffie, fruitsap, wijn en bier. Vlees, vis en melkproducten zijn zwakke bronnen. Vegetariërs hebben een hogere aanbreng van B dan omnivoren. Bepaalde waters waaronder minerale waters kunnen een belangrijke bron van B zijn (meestal lager dan 1 mg/l maar het kan gaan tot meerdere mg/l). De enkele cijfers over de gebruikelijke aanbreng van B via de voeding voor volwassenen zijn afkomstig uit het Verenigd Koninkrijk (ongeveer 1,5 mg/dag) en uit de USA (tussen 0,87 en 1,13 mg/dag) (EFSA, 2006;

Rainey et al., 1999). In Canada situeert de aanbreng van B voor volwassenen zich tussen 1 en 3 mg/dag (Santé Canada, 2013).

4.10.5 Praktische aanbevelingen

Er blijven heel wat onzekerheden bestaan over dit element en het ontbreken van gegevens over de gebruikelijke aanbreng van B in Europese landen maakt het moeilijk normen voor inneming van B vast te leggen. Het element is waarschijnlijk van geen groot belang voor de humane voeding en tegenover een hypothetisch tekort aan B aanbreng is de enige aanbeveling gebruik te maken van een evenwichtige aanbreng van voedingsmiddelen die rijk zijn aan dit element (fruit, groenten, noten, granen, minerale waters enz.). In Frankrijk aanziet men een aanbreng van B tussen 0,3 en 1 mg/dag als ruim voldoende voor volwassenen (AFSSA, 2001), een norm die gemakkelijk gehaald wordt. Een recent uitgebreid overzicht over B bevestigt dat het nuttig zou kunnen zijn voor de gezondheid aan een dosis van 0,5 tot 1,0 mg/dag (Nielsen, 2014). Een suppletie met B is dus overbodig. Indien dit toch wordt ingesteld dan meent de HGR dat een dagelijkse aanbreng van 1-3 mg B/dag (onder de vorm van boorzuur of van Na-tetraboraat) voor volwassenen geen probleem stelt voor de gezondheid. De waarde van 3mg/dag moet worden aanzien als een bovengrens van suppletie voor volwassenen en is van een orde van grootte die ook is weerhouden door andere landen (Santé Canada, 2013). Voedingssupplementen met B (3 tot 12 mg/dag) zijn getest geworden maar de invloed ervan op botafwijkingen (artrose, osteoporose), op neurologische en schildklierafwijkingen en op kankers zijn niet overtuigend (Nielsen, 2014). Dergelijke toepassingen behoren trouwens niet tot het domein van de voeding.

Referenties :

- AFSSA - Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments, CNERNA-CNRS. Ambroise M. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris, France : Tec et Doc Lavoisier ; 2001.
- EFSA - European Food Safety Authority. EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to boron and prevention and treatment of prostate cancer (ID 221), maintenance of normal thyroid function (ID 222) and contribution to normal cognitive function (ID 223) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011; 9(6):2209.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- Nielsen FH. Update on human health effects of Boron. J Trace Elem Med Biol 2014; (in press).
- Rainey CJ, Nyquist LA, Christensen RE, Strong PL, Culver BD, Coughlin JR. Daily boron intake from the american diet. J Am Diet Assoc 1999 ; 99(3) :335- 340.
- Santé Canada. Le bore en tant qu'ingrédient médicinal dans les produits de santé naturels à administration orale. 2013.
<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/natur/boron-bore-fra.php>

4.11 Silicium

4.11.1 Inleiding

Silicium (Si) is overvloedig aanwezig in de natuur onder de vorm van Si dioxyde (SiO_2), siliciumzuur (Si(OH)_4) en diverse silicaten waarvan de oplosbaarheid in water variabel is. Het wordt door de mens gebruikt in diverse industriële-, medicamenteuze- en voedingstoepassingen. Men heeft bij de mens nooit een essentiële rol voor Si vastgesteld en men kent geen enkele biochemische functie die direct afhankelijk is van Si. Nochtans bevindt Si zich in bindweefsels van mens en dier in bot, huid, pezen, trachea en bepaalde bloedvaten. Het zou er een rol kunnen spelen van *cross linking agent* en bijdragen tot de integriteit van deze weefsels en organen. Er bestaan gegevens bij de mens over een eventueel effect van Si op de botgezondheid (Price et al., 2013 ; Nielsen, 2014) maar ze blijven weinig overtuigend. Het element is daarentegen zeer weinig toxisch (EFSA, 2006).

4.11.2 Indicatieve waarden voor de inname van silicium

Het ingenomen Si (geschat op 20-30 mg/dag) wordt grotendeels (50 %) uitgescheiden via de urine wat een goede absorptie doet veronderstellen. Nochtans blijven gegevens over de biologische beschikbaarheid van de Si derivaten fragmentair en onderwerp van discussie en/of verwarring met name met betrekking tot vormen die een hoge biologische beschikbaarheid zouden hebben zoals het zogenaamd 'organisch' Si (Sripanyakorn et al., 2009). In het bloed circuleert Si onder de vorm van Si zuur en is het niet gebonden aan eiwitten. Geen enkele autoriteit, ook de HGR (2009) niet, heeft zich ooit uitgesproken over een dagelijkse aanbevelen of adequate inname van Si. Op basis van de waarden van aanbreng via de voeding en van de urinaire excretie ramen auteurs dat een aanbreng van 10-25 mg/dag zou moeten volstaan om de minimale behoefte aan Si te verzekeren (Robberecht et al., 2009 ; Jugdaohsingh et al., 2002 ; Nielsen, 2014). In dezelfde zin meldt AFSSA een waarde van 5 mg/dag (AFSSA, 2001).

4.11.3 Maximale toelaatbare inname voor silicium

De risico's verbonden aan een hoge aanbreng van Si (via de voeding of via andere bronnen) werd door EFSA onderzocht (EFSA, 2006) ; die verklaart zich onbekwaam om een ADH voor de mens vast te leggen. Ze verwijst naar de aanbreng via de voeding van 20-50 mg/dag wat zonder risico voor de gezondheid is. Andere autoriteiten hebben eenzelfde houding aangenomen.

4.11.4 Belangrijkste bronnen in de voeding en gebruikelijke inname

De belangrijkste bronnen van Si in de voeding zijn bier, koffie en water gevolgd door graangewassen en cerealiën. Maar de rijkdom aan Si van sommige van deze voedingsmiddelen is ook te wijten aan contaminatie door additieven op basis van Si. Voedingsmiddelen van plantaardige oorsprong zijn rijker aan Si dan die van dierlijke oorsprong. De gebruikelijke gemiddelde aanbreng van Si is van de orde van grootte van 25-30 mg/dag in de USA en van 20-50 mg/dag in het Verenigd Koninkrijk (Jugdaohsingh et al., 2002 ; EFSA, 2006) maar is hoger in China of Indië waar het van de orde van grootte van 140-200 mg/dag is (Price, 2013). De aanbreng van Si is hoger bij mannen dan bij vrouwen. In België varieert de aanbreng tussen 9 en 43 mg/dag (Price, 2013) met een gemiddelde van 19 mg/dag (Robberecht et al., 2009).

Voedingssupplementen met Si zijn beschikbaar in meerdere landen met dagdosissen van 1-75 mg Si (EFSA, 2006).

4.11.5 Praktische aanbevelingen

Aan het element is een beschermende rol toegeschreven met betrekking tot de botgezondheid (preventie van osteoporose) maar de evidentie daarvoor en de praktische modaliteiten om van dit effect te genieten zijn nog weinig duidelijk (Price et al, 2013). Een aanbreng via de voeding van 40 mg/dag en meer is in verband gebracht met een betere botdensiteit bij postmenopauzale vrouwen. Meervoudige voedingssupplementen (Ca, vitamine D en Si) zijn getest geworden via parenterale weg maar dit behoort tot het domein van de farmacologie. Er zijn ook proeven uitgevoerd met orale dosissen van 2, 6, 12 en 27,5 mg/dag maar die hebben weinig overtuigende of niet significante resultaten opgeleverd (Price et al., 2013 ; Nielsen, 2014) . Hetzelfde geldt voor andere eigenschappen die aan het element worden toegeschreven (maar niet bewezen zijn) zoals: bescherming van de hersenen tegen aluminium, cardiovasculaire gezondheid, bescherming van de maag, botfuncties, gewrichten, huid, haar en nagels (EFSA, 2011).

In de huidige stand van de kennis, geldt enkel het advies om voedingsmiddelen rijk aan Si te verkiezen (granen, fruit, dranken, groenten). Indien voedingssupplementen worden overwogen dan meent de HGR dat gegevens over de biologische beschikbaarheid van de gebruikte vormen zouden moeten gekend zijn en dat de dagdosis uitgedrukt in Si 10 mg voor volwassenen niet zou moeten overschrijden voor samenstellingen met een gemiddelde biologische beschikbaarheid (50 %).

Referenties :

- AFSSA - Agence Française pour la Sécurité Sanitaire des Aliments, CNERNA-CNRS. Ambroise M. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Paris, France : Tec et Doc Lavoisier ; 2001.
- EFSA - European Food Safety Authority. EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Parma: EFSA; 2006.
- EFSA - European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to silicon and protection against aluminium accumulation in the brain (ID 290), “cardiovascular health” (ID 289), forming a protective coat on the mucous membrane of the stomach (ID 345), neutralisation of gastric acid (ID 345), contribution to normal formation of collagen and connective tissue (ID 287, 288, 333, 334, 335, 1405, 1652, 1718, 1719, 1945), maintenance of normal bone (ID 287, 335, 1652, 1718, 1945), maintenance of normal joints (ID 1405, 1652, 1945), maintenance of normal appearance and elasticity of the skin (ID 288, 333), and contribution to normal formation of hair and nails (ID 334, 1652, 1719) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 . EFSA Journal 2011; 9(6):2259.
- HGR - Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België – herziening 2009. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- Jugdaohsingh R, Anderson SH, Tucker KL, Elliot H, Kiel DP, Thompson RP et al. Dietary silicon intake and absorption. Am J Clin Nutr 2002; 75:887-893.
- Nielsen FH. Update on the possible nutritional importance of silicon. J Trace Elem Med Biol 2014; 28(4):379-82.

- Price CT, Koval KJ, Langford JR. Silicon: a review of its potential role in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Int J Endocrinol* 2013; 2013:316783.
- Robberecht H, Van Cauwenbergh R, Van Vlaslaer V, Hermans N. Dietary silicon intake in Belgium : sources, availability from foods and human serum levels. *Sci Total Environm* 2009; 407:4777-4782.
- Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Dissayabutr W, Anderson SH, Thompson RP, Powell JJ. The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements. *Brit J Nutr* 2009 ; 102(6) :825-834.

4.12 Samenvattende tabel voor sporenelementen

In tabel 31 wordt een samenvatting gemaakt van de voedingsaanbevelingen voor de sporenelementen. Deze gelden voor normale volwassen mannen en vrouwen die geen speciale behoefte hebben. Cijfers worden gegeven voor ADH's of AI's, MTI's en voor de maximale dagdosissen die in voedingssupplementen niet moeten worden overschreden.

Tabel 31 : ADH's of AI's, MTI's en maximale dagdosissen in voedingssupplementen voor diverse sporenelementen voor volwassen mannen en vrouwen zonder speciale behoeften

Voedingsaanbevelingen betreffende sporenelementen voor volwassen mannen en vrouwen zonder speciale behoeften. Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid of Adequate inname, maximale toelaatbare inname, maximale dagdosissen in voedingssupplementen.			
Sporenelement	Aanbevolen dagelijkse hoeveelheid of adequate inname	Maximale toelaatbare inname	Maximale dagdosissen in voedingssupplement
Fe (mg)	9-15	45	5-15
Zn (mg)	8-11	25	10 (20)
Cu (mg)	1,2-1,7	5	1 (2)
Se (µg)	70	200	100
I (µg)	150	600	100
Mn (mg)	3	Niet vastgelegd (11)	1
Mo (µg)	65	600	100
Cr (µg)	Niet vastgelegd (85)	Niet vastgelegd (250)	50
F (mg)	2,9-3,4	7	1,5
B (mg)	Niet vastgelegd	10	3
Si (mg)	Niet vastgelegd (5-25)	Niet vastgelegd (50)	10

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: [samenstelling en werking](#).

Al de experten hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap van de *ad hoc* werkgroep werd waargenomen door Guy DE BACKER en het wetenschappelijk secretariaat door Michèle ULENS.

BRASSEUR Daniel	Voeding in de pediatrie	ULB
DE BACKER Guy	Preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie	UGent
DELZENNE Nathalie	Voeding, toxicologie	UCL
DE HENAUW Stefaan	<i>Public health nutrition</i>	UGent
KOLANOWSKI Jaroslaw	Fysiologie en fysiopathologie van de voeding ; fysiopathologie van obesitas, van het metabolisch syndroom en van diabetes type 2	UCL
MAINDIAUX Véronique	Diëtetiek, voeding	IPL
MULLIE Patrick	Voeding en gezondheid	VUB
NEVE Jean	Therapeutische chemie en voedingswetenschappen	ULB
VANDENPLAS YVAN	Voeding in de pediatrie, kindergastroenterologie	VUB
VANDERPAS Jean-Baptiste	Epidemiologie, voeding, klinische biologie	WIV
VANHAUWAERT Erika	Diëtetiek, voeding en gezondheid	UC Leuven-Limburg

De permanente werkgroep “Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen” (VGVV) heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door Guy DE BACKER en het wetenschappelijk secretariaat door Michèle ULENS.

DE BACKER Guy	Preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie	UGent
DESTAIN Jacqueline	Industriële microbiologie, technologie	ULg-FUSAGx
FONDU Michel	Chemie, additieven, contaminanten	ULB
KOLANOWSKI Jaroslaw	Fysiologie en fysiopathologie van de voeding ; fysiopathologie van obesitas, van het metabolisch syndroom en van diabetes type 2	UCL
HUYGHEBAERT André	Chemie, technologie	UGent
MAGHUIN-ROGISTER Guy	Levensmiddelenanalyse	ULg

MAINDIAUX Véronique	Diëtetiek, voeding	IPL
MULLIE Patrick	Voeding en gezondheid	VUB
NEVE Jean	Therapeutische chemie en voedingswetenschappen	ULB
NOIRFALISSE Alfred	Toxicologie, bromatologie	ULg
PUSSEMIER Luc	Residuen en contaminanten, chemische risico's	CODA
VANHAUWAERT Erika	Diëtetiek, voeding en gezondheid	UC Leuven-Limburg
VANSANT Greet	Voeding en gezondheid	KULeuven

De administratie werd vertegenwoordigd door:

DE PAUW Katrien	Voedingssupplementen en verrijkte voeding	FOD VVVL - DG4
POTTIER Jean	<i>Food Labelling, Nutrition and Health Claims, PARNUTS, Novel Foods</i>	FOD VVVL - DG4

Dit advies werd door de experts van de ad hoc werkgroep vertaald.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.

www.hgr-css.be



Deze publicatie mag niet worden verkocht.



federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**