



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Veilige maximale dagdosering retinol in vitaminepreparaten

RIVM Briefrapport 2015-0049
J. Verkaik-Kloosterman



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Veilige maximale dagdosering retinol in vitaminepreparaten

RIVM Briefrapport 2015-0049
J. Verkaik-Kloosterman

Colofon

© RIVM 2015

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

J. Verkaik-Kloosterman

Contact:

Janneke Verkaik-Kloosterman
Preventie en Voeding
Janneke.Verkaik@RIVM.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van VWS, in het kader van in het kader van kennisvraag 5.4.2A Beleid verrijking en suppletie

Dit is een uitgave van:

**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**

Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven

www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Veilige maximale dagdosering retinol in vitaminepreparaten

Mensen die te veel retinol (de actieve vorm van vitamine A) binnenkrijgen, kunnen problemen krijgen aan hun lever. Zwangere vrouwen lopen het risico dat er problemen ontstaan bij de ontwikkeling van hun ongeboren kind. Daarom is voor verschillende leeftijdsgroepen een maximum bepaald voor de hoeveelheid retinol die ze mogen binnenkrijgen, de zogeheten aanvaardbare bovengrens. Retinol zit in bepaalde voedingsmiddelen, zoals producten die lever bevatten, maar kan ook via supplementen worden ingenomen. Het RIVM heeft voor de verschillende leeftijdsgroepen berekend hoeveel retinol zij via voeding binnenkrijgen. Op basis hiervan is vervolgens geschat hoeveel retinol deze leeftijdsgroepen maximaal via supplementen kunnen innemen totdat de aanvaardbare bovengrens wordt bereikt.

Afhankelijk van de leeftijd ligt bij 5 tot 33 procent van de kinderen tot en met 3 jaar de retinolname boven de aanvaardbare bovengrens; zij eten vaak producten die veel retinol bevatten, zoals smeerleverworst. Bij meer dan 95 procent van de kinderen van 4 tot en met 14 jaar blijft de retinolname uit de voeding onder de bovengrens. Zij zouden, afhankelijk van de leeftijd, naast de voeding nog circa 100 tot 950 microgram retinol per dag kunnen binnenkrijgen uit supplementen totdat de bovengrens wordt bereikt.

Voor jongens en mannen vanaf 15 jaar is deze 'ruimte' circa 1450 microgram per dag. Voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt, is een lagere maximale inname vastgesteld vanwege het risico op botontkalking. Hun veilige maximale 'ruimte' uit supplementen komt op circa 400 microgram per dag. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is er 'ruimte' voor maximaal 1200 microgram per dag.

Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven zijn te weinig voedselconsumptiegegevens bekend om deze 'ruimte' vast te stellen. Aanbevolen wordt om deze gegevens ook voor deze groepen regelmatig te verzamelen. Hetzelfde geldt voor kinderen onder de twee jaar, waarvoor geen recente voedselconsumptiegegevens beschikbaar zijn.

Kernwoorden: retinol, supplementen, vitamine A, veilige maximale dagdosering

Abstract

Safe maximum daily dosage retinol in dietary supplements

Too high intake of vitamin A (retinol) may result in toxicity of liver and during pregnancy, in problems in the development of an unborn child. Therefore a tolerable upper intake limit has been set. Vitamin A is present in foods, but also in some dietary supplements. The RIVM calculated the vitamin A intake from food sources in the Dutch population. Based on this information the maximum amount that can be consumed from dietary supplements was estimated.

About 5-33% of the children aged 0-3 years old had retinol intakes above the tolerable upper intake level. They often consume foods with a relatively high retinol level, like liver sausage. For children aged 4-14 years old more than 95% had retinol intakes below the upper intake limit. Depending on age, their maximum daily dosage is circa 100 to 950 microgram retinol, besides the intake from food.

For boys and men aged 15 years and older the safe maximum is circa 1450-1500 microgram retinol per day. For postmenopausal women there is a lower advised maximum intake due to the risk of osteoporosis. Their safe maximum daily dosage retinol from supplements is circa 400 microgram. For women of childbearing age the safe maximum is circa 1200 microgram per day.

Too little food consumption data are available for pregnant and breastfeeding women to calculate a specific safe maximum daily dosage. It is recommended to collect these data regularly for these groups. Similar is recommended for young children aged 2 years or younger, as no recent food consumption data is available in the Netherlands.

Key words: retinol, dietary supplements, vitamin A, safe maximum daily dosage

Inhoudsopgave

Abstract — 5

Inhoudsopgave — 7

Samenvatting — 9

Summary — 11

1 Inleiding — 13

1.1 Behoeftte en aanvaardbare bovengrens — 13

1.2 Bronnen van vitamine A en wetgeving — 13

1.3 Vraagstelling — 14

2 Methoden — 15

2.1 Aanvaardbare bovengrens van inname (UL) — 15

2.2 Voedselconsumptiegegevens — 18

3 Resultaten — 21

3.1 Retinoliname uit de voeding — 21

3.2 Ruimte voor retinoliname uit supplementen — 22

4 Discussie — 25

4.1 Zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd — 25

4.2 Jonge kinderen — 28

4.3 Vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt — 28

4.4 Vitamine A inname — 29

5 Conclusie — 31

6 Dankwoord — 33

7 Literatuurlijst — 35

Samenvatting

Een te hoge retinolname kan leiden tot hepatotoxische effecten (d.w.z. levertoxiciteit). Voor volwassen mannen en kinderen is een aanvaardbare bovengrens van inname vastgesteld voor retinol op basis van hepatotoxische effecten. Voor volwassen mannen is dit 3000 microgram per dag, voor kinderen varieert dit van 600-2600 microgram per dag afhankelijk van de leeftijd.

Daarnaast kan een te hoge retinolname leiden tot teratogene effecten (d.w.z. problemen in de ontwikkeling van het ongeboren kind). Dit effect is gebruikt om een aanvaardbare bovengrens vast te stellen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Deze bovengrens is vastgesteld op 3000 microgram per dag. Dit is een acute inname grens, aangezien een enkele hoge inname al nadelige gevolgen kan hebben voor het ongeboren kind. Daarom zou voor deze leeftijdsgroep de acute inname en niet de gebruikelijke inname met deze bovengrens vergeleken moeten worden. Zwangere vrouwen en vrouwen met een zwangerschapswens wordt afgeraden om leverproducten en supplementen met retinol te gebruiken. Vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt hebben een hoger risico op osteoporose en botbreuken. Een hoge retinolname heeft daar een verband mee en daarom is voor deze groep een lagere maximale dagelijkse inname aanbevolen in vergelijking met vrouwen in de vruchtbare leeftijd, namelijk 1500 microgram per dag.

Lever en vette vis zijn rijk aan retinol. Ook wordt retinol toegevoegd aan bepaalde vetproducten, zoals margarine en halvarine. Dit is geregeld via het convenant 'vitaminering van smeerbare vetproducten'. Toevoeging van retinol aan andere voedingsmiddelen is in Nederland niet toegestaan. Via de Warenwetregeling Vrijstelling Vitaminepreparaten is geregeld dat vitaminepreparaten retinol mogen bevatten tot een bepaald maximum. Per dagdosering¹ mag een vitaminepreparaat maximaal 1200 microgram retinol bevatten. Als een supplement meer dan 650 microgram retinol bevat, moet op de verpakking vermeldt staan dat het product niet geschikt is voor kinderen tot en met 1 jaar.

Binnenkort wordt de Warenwetregeling Vrijstelling Vitaminepreparaten herzien in verband met een verhoging van de aanvaardbare bovengrens voor vitamine D door de European Food Safety Authority (EFSA) in 2012. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) is door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) gevraagd om op basis van de meest recente gegevens over de vitamine A inname een veiligheidsnorm voor retinol in supplementen te berekenen. Op basis hiervan kan het ministerie van VWS overwegen of de huidige regeling voor retinol ook herzien zal worden. Hierbij is ook gevraagd of er nog steeds differentiatie nodig is voor de maximale dagdosering voor personen tot en vanaf 1 jaar en of er nog andere risicogroepen zijn waar rekening mee gehouden moet worden, bijvoorbeeld zwangere vrouwen en vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt.

¹ Dagelijks volgens de gebruiksaanwijzing te gebruiken hoeveelheid

Op basis van gegevens over de retinolname van Nederlanders uit de Voedselconsumptiepeiling (VCP; vanaf 2 jaar) en uit het Voedingsstoffen Inname Onderzoek (VIO; 6, 12, 18 maanden) is voor verschillende leeftijdsgroepen berekend hoeveel ruimte er nog is voor inname van retinol uit supplementen zonder dat de aanvaardbare bovengrens wordt overschreden.

Waar mogelijk is de retinolname overgenomen uit bestaande rapporten. Het 95^{ste} percentiel van de retinolnameverdeling is afgetrokken van de aanvaardbare bovengrens om te bepalen hoeveel ruimte er nog maximaal is voordat de aanvaardbare bovengrens van inname wordt bereikt. Deze ruimte is de berekende veilige maximale dagdosering voor supplementen. Deze berekening is uitgevoerd voor verschillende leeftijd-geslachtgroepen. Deze groepen zijn bepaald op basis van de leeftijdsgroepen van de aanvaardbare bovengrens en de leeftijdsgroepindeling van de voedselconsumptiedata.

Voor een deel van de kinderen tot en met 3 jaar ligt de retinolname boven de aanvaardbare bovengrens; zij eten vaak producten die veel retinol bevatten, zoals smeerleverworst. Voor kinderen vanaf 4 tot en met 14 jaar is er, afhankelijk van de leeftijd, ruimte voor circa 100-950 microgram retinol per dag naast inname uit de voeding. Voor jongens en mannen vanaf 15 jaar is de ruimte circa 1450 microgram per dag. Voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt, is veilige maximale dagdosering circa 400 microgram.

Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven zijn te weinig voedselconsumptiegegevens bekend om een specifieke veilige maximale dosering vast te stellen. Het wordt aanbevolen om voor deze groepen ook regelmatig deze gegevens te verzamelen. Hetzelfde geldt voor kinderen onder de twee jaar, waarvoor geen recente voedselconsumptiegegevens beschikbaar zijn.

Summary

A too high retinol intake may result in hepatotoxic effects (i.e. toxicity of the liver). The tolerable upper intake level for adult men and children is based on the risk on hepatotoxic effects. For adult men the tolerable upper intake level is set at 3000 micrograms per day. For children this is 600-2600 microgram per day depending on age.

In addition, high retinol intake can result in teratogenic effects (i.e. problems in development of an unborn child). Therefore pregnant women and women with a pregnancy wish are advised to avoid the consumption of liver products and supplements with retinol. The tolerable upper intake level for women of childbearing age is based on this effect and set on 3000 micrograms per day. As one exposure to high levels may already result in teratogenic effects, this tolerable upper intake level should be compared with the acute retinol intake rather than the habitual intake. Postmenopausal women are at risk of osteoporosis and bone fractures. A high retinol intake is associated with osteoporosis, therefore for these women a lower daily maximum retinol intake is proposed, namely 1500 microgram per day.

Liver and fatty fish are rich in retinol. Retinol is also added to specific fat products, like margarine. This is regulated with the covenant 'adding vitamins to spreadable fats'. Addition of retinol to other foods is not allowed in the Netherlands. Dietary supplements may contain retinol with a maximum of 1200 microgram per daily dosage. If a supplement contains more than 650 microgram per daily dosage, it should be stated on the label that the product is not suitable for children under the age of 1 year.

Shortly, the regulation regarding maximum vitamin D levels in dietary supplements will be revised, due to a higher tolerable upper intake level set by EFSA in 2012. This is the same regulation as where the maxima for retinol are stated. The National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) is asked by the Ministry of public health, welfare and sports to estimate the safe maximum daily dosage for retinol, based on the most recent data on retinol intake in the Netherlands. Based on these results, the Ministry will consider if the current legislation regarding retinol in dietary supplements will also be revised. It was requested to study if different maxima are needed for different age groups and life stages, e.g. pregnant and postmenopausal women.

The retinol intake in the Netherlands is calculated based on data from the Dutch National Food Consumption Survey (from 2 years old) and the nutrient intake study (children aged 9, 12, 18 months). Where possible, retinol intake data from existing reports were used. The 95th percentile of the retinol intake distribution was subtracted from the tolerable upper intake level to estimate the 'free space' until the tolerable upper intake level is reached. This 'free space' is the calculated safe maximum daily dosage for dietary supplements, in addition to retinol intake from the diet. The calculation was performed for several age-gender categories, which were based on the categories of the tolerable upper intake level and the food consumption surveys.

Part of the children aged 0-3 years old have retinol intakes above the tolerable upper intake level. They often consume foods with a relatively high retinol level, like liver sausage. For children aged 4-14 years old the age-specific safe maximum daily dosage is circa 100-950 microgram retinol, besides the intake from food. For boys and men aged 15 years and over the safe maximum is circa 1450microgram retinol per day. For postmenopausal women their safe maximum daily dosage retinol from supplements is circa 400 microgram.

Too little food consumption data are available for pregnant and breastfeeding women to calculate a specific safe maximum daily dosage. It is recommended to collect these data regularly for these groups. Similar is recommended for young children aged 2 years or younger, as no recent food consumption data is available in the Netherlands.

1 Inleiding

Vitamine A, ook wel retinol genoemd, is een vetoplosbaar vitamine. Retinol kan in het lichaam worden aangemaakt uit sommige carotenoïden (bijvoorbeeld beta-caroteen), daarom worden deze stoffen ook wel provitamine A genoemd. In het vervolg van dit rapport wordt vitamine A gebruikt voor de verzameling retinol en provitamine A. Als alleen de actieve vorm van vitamine A wordt bedoeld dan wordt dat in dit rapport aangeduid met retinol.

1.1 Behoefte en aanvaardbare bovengrens

Vitamine A is nodig voor zicht bij lage lichtintensiteit, genexpressie, voortplanting, ontwikkeling van het embryo, immuniteit en groei. Vitamine A gebrek kan leiden tot nachtblindheid, verhoogde gevoeligheid voor infecties, bloedarmoede en veranderingen in de huid (bijvoorbeeld hyperkeratose). Als het tekort langdurig en ernstig is kan dit leiden tot blindheid. Gebrek aan vitamine A is vooral een probleem in ontwikkelingslanden [1].

Een te hoge retinol inname kan leiden tot teratogene effecten (i.e. problemen bij de ontwikkeling van het ongeboren kind) [2]. Zwangere vrouwen en vrouwen met een zwangerschapswens wordt daarom afgeraden lever(producten) en supplementen met retinol te consumeren [1, 3]. Daarnaast kan een te hoge retinol inname leiden tot hepatoxische effecten (i.e. levertoxiciteit). Op basis van deze gezondheidseffecten is voor verschillende leeftijdsgroepen een aanvaardbare bovengrens van inname (UL) vastgesteld door de Scientific Committee on Food (SCF, voorloper van EFSA). Voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt wordt een lagere maximale dagelijkse inname aanbevolen dan voor andere volwassenen, in verband met een verhoogd risico op osteoporose en botbreuken. Voor provitamine A carotenoïden is geen aanvaardbare bovengrens vastgesteld [2].

1.2 Bronnen van vitamine A en wetgeving

Lever en vette vis zijn rijk aan vitamine A en daarnaast zijn ook melk, boter, kaas en eidooier belangrijke bronnen. Over het algemeen bevatten deze producten retinol [1]. Retinol wordt toegevoegd aan bepaalde vetproducten, bijvoorbeeld margarine en halvarine; dit is geregeld via het convenant 'vitaminering van smeerbare vetproducten' [4, 5]. Oorspronkelijk is dit gestart om deze producten een substituuut voor boter te laten zijn, waar van nature vitamine A in zit. Toevoeging van retinol aan andere voedingsmiddelen is niet toegestaan in Nederland, behalve voor substitutie of restauratie [6]. Belangrijke bronnen van provitamine A zijn donkergroene bladgroente, sommige gele en oranje vruchten en groenten [1].

Via de Warenwetregeling Vrijstelling Vitaminepreparaten is geregeld dat vitaminepreparaten retinol mogen bevatten tot een bepaald maximum

[7]. Per dagdosering^{II} mag een vitaminepreparaat maximaal 1200 microgram retinol bevatten. Als een supplement meer dan 650 microgram retinol bevat, moet op de verpakking vermeldt staan dat het product niet geschikt is voor kinderen tot en met 1 jaar.

1.3 Vraagstelling

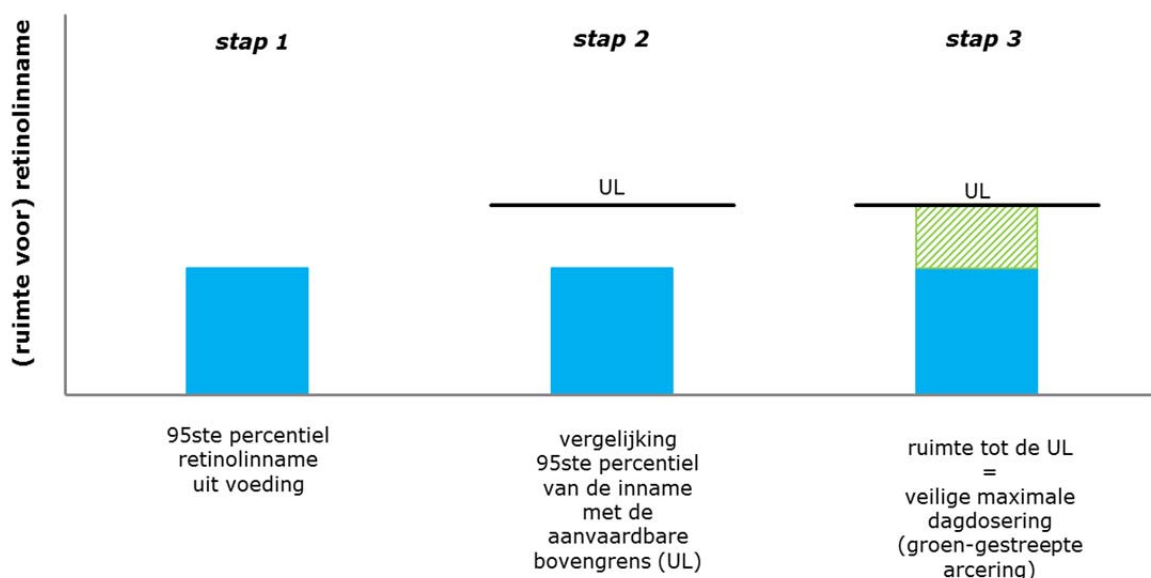
Binnenkort wordt de Warenwetregeling Vrijstelling Vitaminepreparaten herzien in verband met een verhoging van de aanvaardbare bovengrens voor vitamine D door de EFSA in 2012 [8]. Dit is dezelfde regeling als waar de maximale dagdosering van retinol in supplementen is vastgelegd. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) is door het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) gevraagd om op basis van de meest recente gegevens over de vitamine A inname een veiligheidsnorm voor retinol in supplementen te berekenen. Op basis hiervan kan het ministerie van VWS overwegen of de huidige regeling voor retinol ook herzien dient te worden. Hierbij is ook gevraagd of er nog steeds differentiatie nodig is voor de maximale dagdosering op leeftijd en of er nog andere risicogroepen zijn waar rekening mee gehouden moet worden, bijvoorbeeld zwangere vrouwen en vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt.

Op basis van gegevens over de retinolinname van Nederlanders uit de Voedselconsumptiepeiling (VCP; vanaf 2 jaar) en uit het Voedingsstoffen Inname Onderzoek (VIO; 6, 12, 18 maanden) is voor verschillende leeftijdsgroepen berekend hoeveel ruimte er nog is voor inname van retinol uit supplementen zonder dat de aanvaardbare bovengrens wordt overschreden. De bevindingen staan beschreven in dit rapport.

^{II} Dagelijks volgens de gebruiksaanwijzing te gebruiken hoeveelheid

2 Methoden

Retinol kan worden ingenomen via de voeding en via supplementen. Om de veilige maximale dagdosering uit supplementen te berekenen is gebruik gemaakt van een rekenmodel (gebaseerd op [9]). De essentie van dit model is (Figuur 1): *aanvaardbare bovengrens (UL) – retinolinname uit voeding = veilige maximale dagdosering uit supplementen*



Figuur 1. Schematisch overzicht van het model dat is toegepast om de veilige maximale dagdosering uit supplementen te berekenen

De retinolinname uit de voeding is berekend met behulp van gegevens uit voedselconsumptieonderzoek (zie onder in paragraaf 2.2). Om er voor te zorgen dat het grootste deel van de bevolking geen risico heeft op een te hoge retinolinname, is het 95^{ste} percentiel van de (gebruikelijke) inname verdeling gebruikt in bovenstaande formule. Het 95^{ste} percentiel wordt vaak gebruikt bij risicobeoordeling van voedingsstoffen en is ook gebruikt in de modellen die ten grondslag liggen aan het model hierboven beschreven [9-12]. Dit is berekend voor verschillende leeftijdsgroepen en apart voor mannen en vrouwen. Deze leeftijdsgroepen zijn gekozen op basis van de beschikbare voedselconsumptiegegevens en de leeftijdsklassen waarvoor een UL is afgeleid.

Hieronder volgt een toelichting op de aanvaardbare bovengrens en een beschrijving van de voedselconsumptiegegevens die zijn gebruikt. Waar mogelijk zijn de gegevens niet opnieuw berekend, maar overgenomen uit bestaande rapportages.

2.1 Aanvaardbare bovengrens van inname (UL)

De UL is het hoogste innameniveau van een voedingsstof waarbij risico op nadelige gezondheidseffecten onwaarschijnlijk wordt geacht [2]. De

UL is dus geen aanbevolen hoeveelheid. De UL wordt in principe vastgesteld voor de algemene bevolking.

Bij de berekening van de veilige maximale dagdosering wordt gerekend met de UL als maximale hoeveelheid die dagelijks ingenomen kan worden [9-12]. Hoewel een (tijdelijke) inname boven de UL niet direct hoeft te leiden tot nadelige gezondheidseffecten, is er wel risico om deze effecten te krijgen. Of er nadelige gezondheidseffecten ontstaan, hangt onder andere af van de individuele gevoeligheid, mate en duur van de hoge blootstelling. Zolang de inname onder de UL blijft is er nagenoeg geen risico op nadelige gezondheidseffecten, mits de inname wel aan de behoefte voldoet.

In 2000 heeft de 'Scientific Committee on Food' (SCF; voorloper van EFSA) geconcludeerd dat er te weinig wetenschappelijke basis is om een UL voor beta-caroteen (provitamine A) vast te stellen [2]. De SCF heeft in 2002 wel een UL voor retinol (incl. retinyl esters) vastgesteld (Tabel 1) [2]. SCF geeft in haar opinie aan dat het lastig is om een UL voor retinol vast te stellen, omdat de behoefte en het niveau van hoge inname dat geassocieerd is met nadelige gezondheidseffecten dichtbij elkaar liggen.

Op basis van levertoxiciteit is voor volwassen mannen een UL van 3000 microgram per dag afgeleid ('Lowest Observed Adverse Effect Level' (LOAEL) 7500 microgram/d en onzekerheidsfactor van 2,5). Voor kinderen is de UL afgeleid van de UL voor volwassen mannen waarbij rekening is gehouden met het verschil in lichaamsomvang [2]. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is de UL ook vastgesteld op 3000 microgram per dag, deze is echter niet gebaseerd op levertoxiciteit, maar op teratogeniteit (i.e. problemen bij ontwikkeling van ongeboren kind) [2]. Dit is een ernstig en onomkeerbaar effect, met een veronderstelde drempelwaarde bij een inname van 3000 microgram per dag. Omdat veranderingen in de embryogenese al kunnen optreden bij één of enkele te hoge doseringen, adviseert SCF om deze UL te vergelijken met de acute (korte termijn) inname, in plaats van de gebruikelijke (lange termijn gemiddelde) inname.

Voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt geldt de UL die is afgeleid voor volwassen mannen of vrouwen in de vruchtbare leeftijd niet. Deze groep heeft een vergroot risico op botfracturen. De UL van 3000 microgram per dag geeft mogelijk onvoldoende bescherming tegen de mogelijke effecten van retinol op het verlies van botdichtheid en het daarmee gepaard gaande risico op botfracturen. Voor deze groep vrouwen adviseert de SCF om de retinolinnname te beperken tot 1500 microgram per dag [2].

Eind 2014 heeft EFSA een conceptopinie over de voedingsnormen voor de behoefte van vitamine A uitgebracht voor publieksconsultatie [13]. Hierin staat vermeld dat EFSA, na evaluatie van gegevens die beschikbaar zijn gekomen na 2002, haar conclusie ten aanzien van de associatie tussen retinol en risico op botfracturen bij vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt niet wijzigt.

2.1.1 Aanvaardbare bovengrens vastgesteld door andere organisaties dan SCF

Naast SCF/EFSA hebben ook andere organisaties een UL voor retinol vastgesteld. De UL voor volwassenen vastgesteld door het Amerikaanse 'Institute of Medicine' (IoM) en het 'Nordic Council' komen overeen met de 3000 microgram per dag die SCF heeft vastgesteld [14, 15]. Er zijn wel verschillen tussen deze organisaties in de UL die zij hebben vastgesteld voor kinderen en vrouwen (die de overgang hebben doorgemaakt) (Tabel 1).

Het 'Nordic Council' heeft geen aparte UL vastgesteld voor kinderen. Het IoM heeft dit net als SCF wel gedaan. De UL voor jonge kinderen vastgesteld door IoM is lager dan die door SCF vastgesteld, terwijl de UL voor oudere kinderen hoger is in vergelijking met SCF. In tegenstelling tot SCF heeft IoM ook een UL vastgesteld voor kinderen onder de 1 jaar, namelijk 600 microgram retinol per dag. Deze UL is gebaseerd op het risico op hypervitaminose A met symptomen als een uitpuilende fontanel, achterhoofdoedeem en huidletsel.

Tabel 1. Overzicht van aanvaardbare bovengrens (UL) of geadviseerde maximale inname voor retinol ($\mu\text{g}/\text{d}$) vastgesteld door verschillende organisaties

leeftijd	SCF ^a (2002)	leeftijd	IoM ^a (2001)	leeftijd	Nordic Council (2012)	leeftijd	SACN ^a (2005)
		0-6 mnd.	600	kinderen	3000		
		6-12 mnd.	600				
1-3 jr.	800	1-3 jr.	600				
4-6 jr.	1100	4-8 jr.	900				
7-10 jr.	1500	9-13 jr.	1700				
11-14 jr.	2000						
15-17 jr.	2600	14-18 jr.	2800				
18+ jr.	3000**	19+ jr.	3000	volwassenen	3000		
Vrouwen na de overgang	1500*			Vrouwen na de overgang	1500	mensen met risico op osteoporose (bijvoorbeeld vrouwen na de overgang en ouderen)	1500*

^a SCF: Scientific Committee on Food, voorloper EFSA (European Food Safety Authority); IoM: Institute of Medicine; SACN: Scientific Advisory Committee on Nutrition

* geadviseerd maximum, geen UL vastgesteld

** voor vrouwen in vruchtbare leeftijd (en zwanger) korte termijn inname (acute inname) vergelijken met norm i.p.v. lange termijn (gebruikelijke inname)

Het IoM heeft het risico op verlaagde botdichtheid en botbreuken niet meegenomen en voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt is dezelfde UL vastgesteld als voor de andere volwassenen, namelijk 3000 microgram per dag. Hierbij moet wel vermeld worden dat de beoordeling van IoM uit 2001 komt en de andere hier genoemde rapporten van latere datum zijn. Voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt heeft het Nordic Council een lagere UL vastgesteld in vergelijking met andere volwassenen, namelijk 1500 microgram retinol per dag. Dit komt overeen met de door SCF geadviseerde maximum hoeveelheid. In 2005

heeft het Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN, Verenigd Koninkrijk) een review gemaakt van het voedingsadvies over vitamine A. Hierin geven zij aan dat er te weinig gegevens zijn om op basis van de relatie tussen retinol en botgezondheid een UL voor de hele bevolking vast te stellen. Wel geven zij aan dat groepen met een verhoogd risico op osteoporose, zoals vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt en ouderen geadviseerd zouden kunnen worden om niet meer dan 1500 microgram retinol per dag te consumeren (Tabel 1); bijvoorbeeld door de inname van lever en supplementen met retinol te beperken. Ze waarschuwen er wel voor dat de totale vitamine A inname voldoende hoogt moet zijn om de behoefte te dekken, omdat dit ook van belang is voor een goede gezondheid [16].

2.1.2 *Aanvaardbare bovengrens gebruikt in deze studie*

Bij de berekeningen in dit rapport gaan we uit van de UL zoals vastgesteld door SCF [2]. Dit is conform de ad-interim voedingsnormen, zoals dit begin 2014 door de Gezondheidsraad is gecommuniceerd aan het ministerie van VWS [17]. Voor kinderen jonger dan 1 jaar heeft SCF geen UL vastgesteld, daarom wordt voor hen de UL gebruikt zoals vastgesteld door IoM [14]. Zie Tabel 2 voor een overzicht van de in dit rapport toegepaste bovengrenzen.

2.2 **Voedselconsumptiegegevens**

De inname van retinol is bepaald voor verschillende leeftijdsgroepen op basis van gegevens van de VCP (vanaf 2 jaar) [18-21] en VIO (6, 12 en 18 maanden) [22, 23]. Een overzicht van de methoden van de gebruikte studies is gegeven in Tabel 2. In Tabel 3 is een overzicht gegeven van de data die zijn gebruikt voor dit rapport. Voor alle leeftijdsgroepen, behalve vrouwen in de vruchtbare leeftijd, is uitgegaan van de gebruikelijke inname. Dit wil zeggen dat retinolinname gemeten op 2 dagen is gecorrigeerd voor binnenpersoonsvariatie (i.e. dag-tot-dag variatie). Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is, conform het advies van SCF, uitgegaan van de acute inname. In dit rapport is hiervoor de retinolinname per dag zoals gemeten, zonder beide nagevraagde dagen te middelen of te corrigeren voor binnenpersoonsvariatie, gebruikt. Voor dit rapport is waar mogelijk gebruik gemaakt van gepubliceerde gegevens van de gebruikelijke retinolinname bij het 95^{ste} percentiel. Als dit niet mogelijk was, is de gebruikelijke retinolinname opnieuw berekend met behulp van SPADE ('Statistical Program to Assess Dietary Exposure', ontwikkeld door RIVM) [24].

Tabel 2. *Overzicht van methoden gebruikt bij de verschillende voedselconsumptiepeilingen*

studie	periode	leeftijd	methode	dagen	samenstelling van voedingsmiddelen	Gebruikelijke inname
VIO	2002	9, 12, 18 maanden	dagboek	2, onafhankelijk (alg. 1 week, 1 weekenddag)	NEVO 2001	-
VCP-jonge kinderen	2005-2006	2-6 jaar	dagboek	2, onafhankelijk	NEVO-2006	SIDE & C-SIDE [25, 26]
VCP-basis	2007-2010	7-69 jaar	24-uurs navraag	2, onafhankelijk	NEVO-2011	SPADE [24]
VCP-ouderen	2010-2012	≥ 70 jaar	24-uurs navraag (dagboek ter ondersteuning)	2, onafhankelijk	NEVO-2011	SPADE [24]
VCP-3	1997-1998	1-97 jaar	dagboek	2, aaneengesloten	NEVO-1996	-

Tabel 3. *Overzicht van de, in deze studie, gebruikte voedselconsumptiegegevens en aanvaardbare bovengrenzen*

leeftijd	voedselconsumptiedata			
	studie ^a	acut/ gebruikelijk	over- genomen ^b	UL ^c (µg/d)
6 maanden	VIO (2002) [22, 23]	gebruikelijk ^e	nee	600
12 maanden	VIO (2002) [22, 23]	gebruikelijk ^e	nee	800
18 maanden	VIO (2002) [22, 23]	gebruikelijk ^e	nee	800
2-3 jaar	VCP-jonge kinderen (2005-2006) [18]	gebruikelijk	ja	800
4-6 jaar	VCP-jonge kinderen (2005-2006) [18]	gebruikelijk	ja	1100
7-8 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	gebruikelijk	ja	1500
9-10 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	gebruikelijk	nee	1500
11-14 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	gebruikelijk	nee	2000
15-17 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	gebruikelijk	nee	2600
♂ 18-30 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	gebruikelijk	nee	3000
♀ 18-30 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	acut	nee	3000
♂ 31-50 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	gebruikelijk	ja	3000
♀ 31-50 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	acut	nee	3000
♂ 51-69 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	gebruikelijk	ja	3000
♀ 51-69 jaar	VCP-basis (2007-2010) [19]	gebruikelijk	ja	1500 ^d
♂ ≥ 70 jaar	VCP-ouderen (2010-2012) [20]	gebruikelijk	ja	3000
♀ ≥ 70 jaar	VCP-ouderen (2010-2012) [20]	gebruikelijk	ja	1500 ^d
♀ zwanger	VCP-3 (1997-1998) [21]	acut	nee	3000
♀ borstvoeding	VCP-3 (1997-1998) [21]	acut	nee	3000

^a VIO: voedingsstoffen innameonderzoek; VCP: voedselconsumptiepeiling

^b ja: overgenomen uit de in deze tabel genoemde referenties; nee: opnieuw berekend

^c tot 1 jaar [14], vanaf 1 jaar [2]

^d geadviseerd maximum, geen UL

^e i.v.m. studieopzet geen leeftijdsafhankelijke modelering met SPADE

3 Resultaten

3.1 Retinolinname uit de voeding

De inname van retinol bij het 95^{ste} percentiel van de innameverdeling lag in de range van 779 microgram/d voor meisjes van 4-6 jaar tot 1557 microgram/d voor mannen van 70 jaar en ouder (Figuur 2 en Tabel 4). Over het algemeen was de gebruikelijke retinolinname van jongens en mannen hoger dan van meisjes en vrouwen van dezelfde leeftijd. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is de acute retinolinname berekend. Deze acute inname was bij het 95^{ste} percentiel van de verdeling hoger dan de gebruikelijke inname (resultaten niet laten zien), omdat de verdeling van de acute inname nog dag-tot-dag variatie bevat en die van de gebruikelijke inname niet.

Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd, die niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, lag het 95^{ste} percentiel van de acute retinolinname op 1042-1805 microgram per dag, afhankelijk van de leeftijd.

Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven zijn beperkte voedselconsumptiegegevens beschikbaar. Deze gegevens zijn gedateerd (1997-1998) en de studiepopulaties zijn klein, namelijk 50 zwangere vrouwen en 19 vrouwen die borstvoeding geven. De resultaten die voor deze groepen worden beschreven, moeten daarom met enige voorzichtigheid worden beschouwd. De acute retinolinname van zwangere vrouwen was 2101 microgram per dag op het 95^{ste} percentiel van de verdeling. Voor vrouwen die borstvoeding geven lag dit hoger, namelijk op 3349 microgram per dag. De twee vrouwen met de hoogste retinolinname hadden leverproducten geconsumeerd.

3.1.1 *Retinolinname boven de UL*

Vooraf bij jonge kinderen kwam een gebruikelijke retinolinname hoger dan de UL voor (Tabel 4 en Figuur 2). Dit komt waarschijnlijk door een relatief frequent gebruik van leverproducten, zoals smeerleverworst, die rijk zijn aan retinol. Afhankelijk van de leeftijd heeft 5-33% van de kinderen tot en met 3 jaar een retinolinname boven de UL. Voor kinderen van 4-6 jaar is dit percentage 1-3%. Vanaf een leeftijd van 7 jaar kwam een gebruikelijke retinolinname hoger dan de UL niet meer voor.

Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is de acute retinolinname vergeleken met de UL. Op 1-2% van de nagevraagde dagen lag de acute inname boven de UL.

Voor zwangere vrouwen lag dit percentage in dezelfde orde van grootte (namelijk 1%) en voor vrouwen die borstvoeding geven was het percentage 5%.

Voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt is geen UL vastgesteld maar een geadviseerde maximale dagelijkse dosering van 1500 microgram per dag. Als we vrouwen van 50 jaar en ouder nemen als proxy voor deze groep, dan had 1-2% gebruikelijk een hogere inname dan dit geadviseerde maximum.

3.2 Ruimte voor retinolinnamen uit supplementen

Op basis van de UL vastgesteld door SCF en een realistisch hoge retinolinnamen uit de voeding (95^{ste} percentiel van de innameverdeling) is de ruimte voor retinolinnamen uit supplementen berekend. Voor jonge kinderen tot en met 3 jaar ligt het 95^{ste} percentiel van retinolinnamen hoger dan de leeftijdspecifieke UL (Tabel 4, Figuur 2). Dit geeft aan dat er geen ruimte meer is voor extra retinolinnamen via supplementen naast de gebruikelijke inname via de voeding (Figuur 4a, 4b).

Tabel 4. Retinolinnamen (95^{ste} percentiel), aanvaardbare bovengrens, percentage met een inname boven de aanvaardbare bovengrens en ruimte die er is tot de aanvaardbare bovengrens voor personen vanaf 9 maanden in Nederland

Leeftijd	geslacht	UL ^a (µg/d)	% met inname boven UL	retinolinnamen uit voeding (µg/d; P95)	Ruimte ^d (i.e. UL- P95; µg/d)
9 mnd.	m	600	33	1248	0
	v	600	27	1175	0
12 mnd.	m	800	14	1102	0
	v	800	14	1051	0
18 mnd.	m	800	15	1161	0
	v	800	5	814	0
2-3 jr.	m	800	8	907	0
	v	800	11	1019	0
4-6 jr.	m	1100	3	970	130
	v	1100	1	779	321
7-8 jr.	m	1500	0	907	593
	v	1500	0	860	640
9-10 jr.	m	1500	0	954	546
	v	1500	0	868	632
11-14 jr.	m	2000	0	1012	988
	v	2000	0	881	1119
15-17 jr.	m	2600	0	1066	1534
	v	2600	0	896	1704
18-30 jr.	m	3000	0	1160	1840
	v	3000	1	1042 ^b	1958
31-50 jr.	m	3000	0	1296	1704
	v	3000	2	1805 ^b	1195
51-69 jr.	m	3000	0	1398	1602
	v	1500 ^c	1	1102	398
≥ 70 jr.	m	3000	0	1557	1443
	v	1500 ^c	2	1004	496
Zwanger ^e		3000	1	2101 ^b	899
Borstvoeding ^e		3000	5	3349 ^b	0

^a tot 1 jaar [14], vanaf 1 jaar [2]

^b resultaten in deze tabel op basis van de acute inname

^c geen UL, maar door SCF geadviseerd maximum inname

^d indien P95 > UL dan is hier 0 weergegeven en geen negatief getal

^e resultaten gebaseerd op VCP3 (1997-1998) en geringe studiepopulatie: 50 zwangere vrouwen en 19 vrouwen die borstvoeding geven

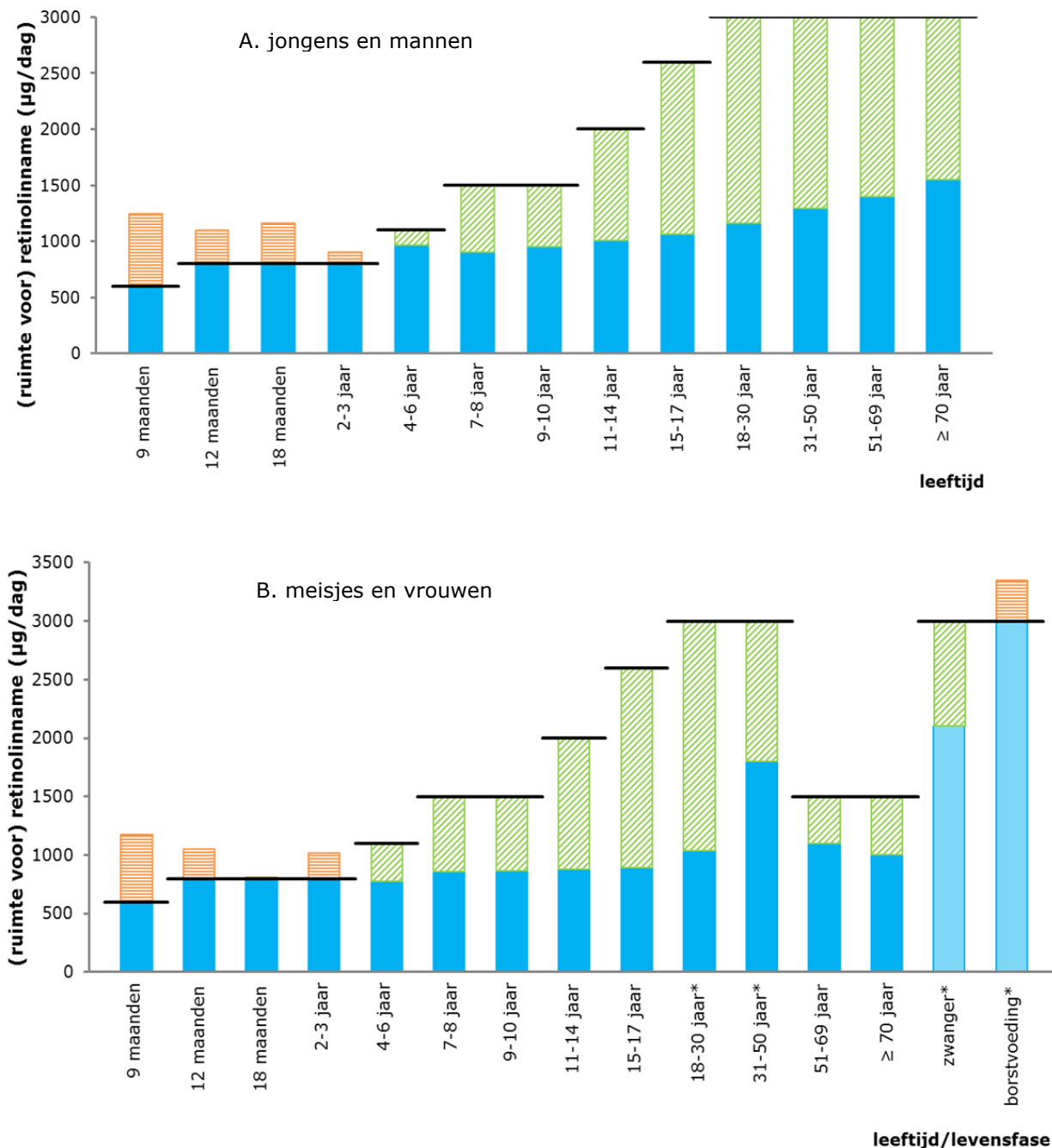
Voor kinderen van 4-6 jaar ligt de retinolinnamen op het 95^{ste} percentiel van de gebruikelijke innameverdeling dichtbij de UL (Tabel 4, Figuur 3a, 3b), er is nog 130-321 microgram ruimte per dag (Figuur 4a, 4b). Wel

heeft 1-3% van deze kinderen een gebruikelijke retinolinname boven de UL.

Voor kinderen van 7-10 jaar is er ruimte voor een additionele retinolinname uit supplementen van 546-640 microgram/dag afhankelijk van leeftijd en geslacht (Tabel 4 en Figuur 4a, 4b). Voor adolescenten van 11-14 jaar is de ruimte iets groter, namelijk 988-1119 microgram/dag en voor die van 15-17 jaar 1534-1704 microgram/d.

Voor volwassen mannen is de ruimte voor extra retinolinname uit supplementen 1443-1840 microgram/d. Deze ruimte neemt af met de leeftijd, omdat de gebruikelijke retinolinname toeneemt met de leeftijd (Tabel 4, Figuur 4a). Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd is de ruimte 1195-1958 microgram/d, waarbij de ruimte het kleinst is voor de oudere leeftijdsgroep (31-50 jaar).

Op basis van de beperkte gegevens die beschikbaar zijn, lijkt de ruimte voor zwangere vrouwen kleiner te zijn, namelijk 899 microgram/d. En voor vrouwen die borstvoeding geven lijkt er geen ruimte te zijn, aangezien de inname op het 95^{ste} percentiel boven de UL ligt (Tabel 4 en Figuur 2).



Figuur 2. Retinolname bij 95^{ste} percentiel van de inname verdeling in vergelijking met de aanvaardbare bovengrens [2, 14] voor A. jongens en mannen en B. meisjes en vrouwen vanaf 9 maanden in Nederland. Liggende zwarte streep is de leeftijdsspecifieke bovengrens, blauwe balk is P95 van de gebruikelijke inname, het deel van de inname dat boven de bovengrens ligt is oranje-gestreept gearceerd, groen gearceerde deel is de berekende veilige maximale dagdosering.

* voor deze leeftijdsgroepen is de acute retinolname weergegeven.

4 Discussie

In deze studie is de veilige maximale dagdosering uit supplementen berekend voor retinol. Voor jonge kinderen is de retinolname uit de voeding hoog in vergelijking met de leeftijdsspecifieke aanvaardbare bovengrens van inname waardoor er geen ruimte is voor additionele inname uit supplementen. Voor andere groepen in de Nederlandse bevolking is er mogelijk wel ruimte voor extra retinolname uit supplementen. De ruimte is echter niet voor elke groep even groot (Tabel 5).

In de huidige wetgeving zijn maxima vastgelegd van 1200 microgram per dag vanaf een leeftijd van 1 jaar en 650 microgram per dag tot een leeftijd van 1 jaar. Zoals in Tabel 5 te zien, lijken deze maxima te hoog voor de meeste leeftijdsgroepen. Alleen voor adolescenten en volwassen mannen zou een veilige maximale dagdosering vastgesteld kunnen worden die hoger ligt dan het huidige maximum van 1200 microgram per dag. Het is de auteur niet duidelijk waar de maxima die in de huidige wetgeving zijn opgenomen op gebaseerd zijn.

Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven zijn te weinig voedselconsumptiegegevens beschikbaar om een veilige maximale dagdosering op te baseren. Hieronder volgt een uitgebreidere discussie en een aantal afwegingen ten aanzien van deze groepen.

Tabel 5. Overzicht van berekende veilige maximale dagdosering retinol uit supplementen ($\mu\text{g}/\text{d}$) voor de Nederlandse bevolking.

Bevolkingsgroep	Veilige maximale dagdosering (μg) retinol ^a
0-3 jaar	0
4-6 jaar	100
7-10 jaar	550
11-14 jaar	950
15-17 jaar	1500
Volwassen mannen	1450
Volwassen vrouwen in vruchtbare leeftijd ^b	1200
Vrouwen die overgang hebben doorgemaakt	400
Zwangere vrouwen ^b	900 ^c
Vrouwen die borstvoeding geven ^b	- ^c

^a naar beneden afgerond op 50-tallen, tenzij < 10 microgram onder een 50-tal dan naar boven afgerond; - betekend dat er geen veilige maximale dagdosering is afgeleid i.v.m. onzekerheden in de data en discussiepunten

^b vrouwen met een zwangerschapswens en zwangere vrouwen wordt geadviseerd om leverproducten en supplementen met retinol te mijden in verband met risico's voor het ongeboren kind [1, 2]

^c te weinig voedselconsumptiegegevens beschikbaar om een veilige maximale dagdosering op te baseren.

4.1 Zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger willen worden, wordt geadviseerd om de consumptie van lever, leverproducten en

supplementen met retinol te mijden om zo een te hoge retinolname te voorkomen [1, 2]. Op de website van het Voedingscentrum staat het advies om maximaal 1 boterham met lever bevattende vleeswaren per dag te eten tijdens de zwangerschap [3]. Er zijn geen recente gegevens bekend over de voedselconsumptie van zwangere vrouwen in Nederland. Het is ook niet bekend in hoeverre het advies om de retinolname te beperken wordt opgevolgd. De gedetailleerde voedselconsumptiegegevens die er zijn van zwangere vrouwen, zijn afkomstig uit 1997-1998 en beschikbaar van een zeer beperkt aantal vrouwen, namelijk 50. Eventuele verschillen in inname gedurende de verschillende trimesters in de zwangerschap waren daardoor niet te bestuderen. Vergelijking van de energie- en retinolname van zwangere vrouwen en niet-zwangere vrouwen van dezelfde leeftijd in VCP-3 suggereert dat er mogelijk geen grote verschillen zijn tussen deze groepen (resultaten niet laten zien). Hierdoor zou gesuggereerd kunnen worden dat Nederlandse zwangere vrouwen een vergelijkbare inname hebben als niet-zwangere vrouwen. Uit een studie uit het Verenigd Koninkrijk bleek dat zwangere vrouwen gemiddeld een hogere energie-inname hadden in vergelijking met niet-zwangere vrouwen, maar dat de inname van voedingsstoffen die geen sterke correlatie hebben met de energie-inname over het algemeen in een zelfde orde van grootte lagen [27]. In een Zweedse studie verschilde het voedingspatroon van vrouwen vroeg in de zwangerschap op sommige punten van dat van niet-zwangere referenten [28]. Waarbij de zwangere vrouwen een lagere inname hadden van groente, aardappel/pasta/rijst, vlees/vis en alcohol en juist vaker supplementen gebruikten. Er is meer onderzoek nodig naar de voedselconsumptie van zwangere vrouwen en de mogelijke verschillen met niet-zwangere vrouwen van dezelfde leeftijd, voordat het voedingspatroon van deze laatste groep zondermeer als leidraad voor de eerste gebruikt wordt.

De acute retinolname van vrouwen in de vruchtbare leeftijd van VCP-basis is lager dan van VCP-3; namelijk 1057-1805 microgram/dag (19-30 jaar en 31-50 jaar) en 1938 microgram per dag (19-40 jaar) respectievelijk. Hierbij is het verschil tussen 19-30 jarigen en 31-50 jarigen uit VCP-basis groot. En komt de inname van 31-50 jarigen vrijwel overeen met die van 19-40 jarige vrouwen uit VCP3. Aangezien zowel 19-30 jarigen als 31-50 jarigen tot de groep vrouwen in de vruchtbare leeftijd horen, ligt de veilige maximale ruimte voor inname uit supplementen iets hoger (circa 100 microgram) in vergelijking met VCP3. Verschillen in de inname kunnen diverse oorzaken hebben, zoals een verschuiving in het voedingspatroon tussen 1997-1998 en 2007-2010. Ook kan de andere manier van dataverzameling van invloed zijn.

SCF raadt aan om de acute retinolname met de UL te vergelijken voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De acute retinolname is bij het 95^{ste} percentiel van de verdeling hoger dan de gebruikelijke inname. Reden hiervoor is dat de gebruikelijke inname is gecorrigeerd voor de dag tot dag variatie, waardoor een deel van de variatie in de inname eruit wordt gehaald en de innameverdeling smaller wordt [29]. SCF adviseert dit, omdat veranderingen in de embryogenese al bij één of enkele te hoge retinol doseringen kunnen optreden. Gezien dit advies van SCF, is het realistisch om voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd de veilige maximale dagdosering retinol uit supplementen te baseren op de acute

inname in plaats van de gebruikelijke inname. Doordat het 95^{ste} percentiel van de acute innameverdeling hoger is dan van de gebruikelijke innameverdeling, zorgt dit voor een lager maximum.

Voor vrouwen die zwanger willen worden en die zwanger zijn geldt het advies om lever(producten) en supplementen met retinol te mijden. Om zo het risico op een te hoge retinolname te voorkomen. In tegenstelling tot andere aanvaardbare bovengrenzen gaat het in dit geval om een acuut effect, dat al kan optreden bij één of enkele hoge innames, en niet pas bij een meer langdurige hoge inname. Onze studie suggereert dat er naast inname uit de voeding mogelijk nog ruimte is voor enige retinolname uit supplementen voor zwangere vrouwen. Dit is echter gebaseerd op voedselconsumptieonderzoek van beperkte omvang. Er is echter een klein percentage (1-5%) vrouwen in de vruchtbare leeftijd (incl. zwanger en borstvoeding gevend) dat een acute retinolname heeft boven de UL. Het is te overwegen om voor zwangere vrouwen en vrouwen die zwanger willen worden geen supplementen met retinol toe te staan, conform het advies van de Gezondheidsraad om deze producten te mijden. En dus op retinol bevattende supplementen een waarschuwing te zetten dat deze ongeschikt zijn voor zwangere vrouwen en vrouwen met een zwangerschapswens in verband met risico's voor het nog ongeboren kind.

Vrouwen die borstvoeding geven vallen ook onder de groep vrouwen in de vruchtbare leeftijd en daarom wordt voor hen ook uitgegaan van het risico op teratogeniteit en de acute retinolname. In onze studie lijken vrouwen die borstvoeding geven een hogere retinolname te hebben in vergelijking met zwangere vrouwen en andere vrouwen van dezelfde leeftijd. Dit is echter gebaseerd op voedselconsumptie-onderzoek van zeer geringe omvang (n=19). Ook de energie-inname was hoger in deze groep (resultaten niet laten zien). Binnen deze groep van 19 vrouwen hadden 2 vrouwen op één van de nagevraagde dagen een retinolname boven 3000 microgram per dag. Het is de vraag of deze hoge innames inderdaad zo frequent (circa 5%) voorkomen in deze groep, of dat dit toeval is. Het is aan te bevelen om de voedselconsumptie van vrouwen die borstvoeding geven te bestuderen, om zo beter inzicht te krijgen in hun werkelijke inname en mogelijke risico's van te hoge retinolname.

De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om een veilige maximale dagdosering voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven op te baseren. De inname van deze groepen vrouwen is mogelijk hoger in vergelijking met andere vrouwen van dezelfde leeftijd, in verband met de hogere energiebehoefte. Het is daarom af te raden om gegevens van vrouwen in de vruchtbare leeftijd zonder meer als proxy voor deze groepen te gebruiken, dit zou mogelijk leiden tot een te hoog geschat veilige maximum dagdosering. Daarnaast heeft een klein percentage van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd een acute retinolname boven de UL. Inzicht in het voedingspatroon van zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven is van groot belang om goed in te kunnen schatten in hoeverre zij aan de behoefte voldoen en/of risico lopen op te hoge innames. Zowel het niet voldoen aan de behoefte als een te hoge inname kan een risico voor het nog ongeboren kind zijn. Het wordt aanbevolen om de voedselconsumptie

van vrouwen gedurende de zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode te meten.

4.2 Jonge kinderen

Jonge kinderen lopen risico op overschrijding van de UL door hun relatief hoge retinolname uit de voeding. Kinderen tot 12 jaar wordt geadviseerd om een beperkt aantal boterhammen met leverproducten, zoals leverworst, smeerleverworst en paté, te eten. Voor kinderen van 6-12 maanden is het advies maximaal 1-2 boterhammen per week, voor kinderen van 1-3 jaar 2-3 boterhammen per week en voor kinderen van 4-12 jaar maximaal 1 boterham per dag (<https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/vleeswaren.aspx>).

In haar rapport uit 2008 beveelt de Gezondheidsraad aan om te onderzoeken of de hoge retinolname bij kinderen tot 4 jaar schadelijk is [1]. Voor zover bekend is dit onderzoek nog niet uitgevoerd. Gezien het frequente gebruik van leverproducten bij jonge kinderen en de daarmee gepaard gaande hoge retinolname wordt aanbevolen om dit te onderzoeken. Het meeste onderzoek over vitamine A richt zich op deficiëntie en ontwikkelingslanden. Gezien de hoge retinolnames onder kinderen in Nederland is het nog steeds aan te bevelen om te onderzoeken in hoeverre dit leidt tot nadelige gezondheidseffecten op langere of kortere termijn. Bovendien is het aan te raden om in de aankomende voedselconsumptiepeilingen de retinolname van jonge kinderen te monitoren, om te zien of de inname nog steeds hoog is. Voor kinderen vanaf 1 jaar loopt er op dit moment een dataverzameling (www.rivm.nl/vcp). Voor kinderen jonger dan 1 jaar zijn de meeste recente gegevens uit de VIO-studie (2002). Echter gegevens over kinderen jonger dan 9 maanden ontbreken. Het is aan te bevelen om de voedselconsumptie van kinderen jonger dan 1 jaar te meten, zodat ook voor deze groep het huidige risico op overschrijding van de UL voor retinol kan worden bepaald.

Op basis van de gegevens die voor deze studie zijn gebruikt, is er voor jonge kinderen tot 4 jaar geen ruimte voor extra retinol uit supplementen naast de retinolname uit de voeding. Het is aan te bevelen om op de verpakking van retinolhoudende supplementen te vermelden dat deze ongeschikt zijn voor jonge kinderen. Bij kinderen vanaf 4 jaar tot en met 6 jaar heeft een klein percentage (1-3%) een gebruikelijke retinolname boven de UL. In de berekening van de veilige maximale dagdosering is uitgegaan van het 95^{ste} percentiel, waardoor er wel een kleine ruimte is voor extra inname uit retinol. Aangezien de ruimte beperkt is en deel van de kinderen de UL overschrijdt, is het te overwegen om de leeftijdsgrens waarvoor retinolsupplementen niet geschikt zijn op te rekken van tot en met 3, naar tot en met 6.

4.3 Vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt

Aangezien SCF geen UL heeft vastgesteld voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt is er gerekend met het door SCF aanbevolen maximum van 1500 microgram per dag. Daarom is de ruimte voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt veel kleiner in vergelijking met mannen van dezelfde leeftijd.

Andere instanties steunen dit maximum [15, 16], IoM hanteert voor deze vrouwen dezelfde UL als voor mannen, welke met 3000 microgram per dag twee keer zo hoog is als het door SCF voorgestelde maximum [14]. Hierbij moet wel opgemerkt worden dat de voedingsnormen van IoM van iets eerdere datum zijn dan die van SCF. Op dit moment is er nog niet voldoende bewijs om een UL vast te stellen op basis van botgezondheid. Aanvullend onderzoek naar de relatie tussen hoge retinolinname en botgezondheid wordt daarom aanbevolen.

4.4 Vitamine A inname

Zowel een te hoge als een te lage vitamine A inname kan leiden tot negatieve gezondheidseffecten. Op basis van voedselconsumptie-onderzoek lijken beiden voor te komen in Nederland. Het is echter niet duidelijk in hoeverre een inname onder de voedingsnorm leidt tot gezondheidseffecten. De Gezondheidsraad heeft in 2008 geadviseerd om onderzoek te doen naar de vitamine A status [1, 19, 20]. Voor zover bekend is dit onderzoek nog niet uitgevoerd. Een ernstig vitamine A gebrek lijkt geen groot probleem te zijn in Nederland. Zoals vermeld in paragraaf 4.2, is ook voor de inname boven de UL van jonge kinderen niet duidelijk of dit leidt tot nadelige gezondheidseffecten. Er is meer onderzoek nodig naar de gezondheidseffecten op langere en kortere termijn van zowel een inname boven de UL als een inname onder de huidige norm voor vitamine A behoefte.

Voor vitamine A is er een kleine ruimte tussen de hoeveelheid die nodig is om in de behoefte te voorzien en de hoeveelheid die als te hoog is aangemerkt. De risico's van te lage inname zouden kunnen worden afgewogen tegen de risico's van een te hoge inname. Daar zou het hierboven voorgestelde onderzoek door de Gezondheidsraad aan vooraf moeten gaan, om daadwerkelijk inzicht in de eventuele gezondheidsproblemen te krijgen. Hierbij moet opgemerkt worden dat vitamine A ook kan worden ingenomen als provitamine A. Echter voor beta-caroteen A is door SCF geen UL vastgesteld, omdat er te weinig wetenschappelijke basis is om een precies getal vast te stellen. Voor andere carotenoïden is de mogelijkheid om een UL af te leiden niet bestudeerd door SCF of EFSA. Het aan te bevelen om de mogelijke nadelige gezondheidseffecten van hogere vitamine A inname via carotenoïden te onderzoeken.

Op dit moment is verrijking met retinol niet toegestaan in Nederland, behalve voor substitutie en restauratie. Uitzondering is de toevoeging van retinol aan bepaalde vetten die ooit als substitutie is begonnen. SCF is van mening dat verrijking van voedingsmiddelen met retinol en ook toevoeging van retinol aan diervoer zorgvuldig afgewogen moet worden, omdat in veel Europese landen de huidige retinolinname de UL al kan overschrijden.

5 Conclusie

De veilige maximale dagdosering retinol uit supplementen hangt af van leeftijd, geslacht en levensfase (Tabel 5).

Voor kinderen tot en met 3 jaar is er *geen* ruimte voor extra retinolname uit supplementen naast inname uit de voeding.

Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven zijn te weinig voedselconsumptiegegevens beschikbaar om een veilige maximale dagdosering op te baseren. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd kunnen niet zonder meer als proxy voor deze groepen worden gebruikt.

Voor de overige groepen er wel ruimte, deze varieert van 100 microgram per dag voor kinderen van 4-6 jaar tot 1500 microgram per dag voor adolescenten van 15-17 jaar. Voor volwassen mannen is de berekende ruimte 1450 microgram per dag. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd (niet zwanger, geen borstvoeding) is de berekende ruimte 1200 microgram per dag, voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt is deze 400 microgram per dag.

Het wordt aanbevolen om bij de vaststelling van de wettelijke maximale dagdosering voor retinol in supplementen te differentiëren naar leeftijd/levensfase en daarbij uit te gaan van de gevoeligste groep (berekende kleinste veilige maximale dagdosering).

Bij de vaststelling van de wettelijke maximale dagdosering voor retinol zou overwogen kunnen worden:

- Het op de verpakking laten vermelden van het advies voor zwangere vrouwen en vrouwen met een zwangerschapswens om naast lever(producten) ook supplementen met retinol te mijden.
- De hierboven genoemde leeftijdsgrens (0-3 jaar) waar geen ruimte is voor extra retinolname uit supplementen op te hogen naar 0-6 jaar, in verband met de beperkte ruimte die er is voor extra retinolname uit supplementen en omdat een deel van de kinderen de UL overschrijdt met inname uit de voeding alleen.

-

6 Dankwoord

De auteur wil Marjolein Geurts, Suzanne Jeurissen en Marije Seves hartelijk danken voor hun waardevolle commentaar op concepten van dit rapport.

7 Literatuurlijst

1. Health Council of the Netherlands, *Towards an adequate intake of vitamin A*. 2008, Health Council of the Netherlands: The Hague.
2. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. 2006: European Food Safety Authority.
3. Voedingscentrum. *Factsheet: Voeding en Zwangerschap*. 2015 [cited 2015 9 February]; Available from: <http://www.voedingscentrum.nl/Assets/Uploads/voedingscentrum/Documents/Professionals/Pers/Factsheets/Factsheet%20Voeding%20en%20zwangerschap.pdf>.
4. Anonymous. *Convenant Vitaminering van Smeerbare vetproducten (GZB/VVB/997542)*. 1999 2006/07/25; Available from: www.mvo.nl.
5. Kraak, H., *Convenant verlengd. Fabrikanten blijven vrijwillig vitamine A en D toevoegen aan smeervetten*. Voeding Nu, 2004. **6**(2): p. 14-15.
6. Anonymous, *Warenwetbesluit Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen*. Staatsblad, 1996. **311**: p. 1-18.
7. Anonymous, *Wijziging Warenwetregeling Vrijstelling vitaminepreparaten*. Staatscourant, 2003. **67**: p. 18.
8. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies, *Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D*. EFSA Journal, 2012. **10**(7): p. 1-45.
9. Kloosterman, J., et al., *Safe addition of vitamins and minerals to foods: setting maximum levels for fortification in the Netherlands*. Eur J Nutr, 2007. **46**(4): p. 220-9.
10. Flynn, A., et al., *Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods*. European Journal of Nutrition, 2003. **42**(2): p. 118-130.
11. Domke, A., et al., *Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxicologische und ernährungsphysiologische Aspekte*. 2004: Berlin.
12. Rasmussen, S.E., et al., *A safe strategy for addition of vitamins and minerals to foods*. European Journal of Nutrition, 2006. **45**(3): p. 123-135.
13. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *Draft scientific opinion on dietary reference values for vitamin A*. 2014 [cited 2015 12 February]; Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/consultationsclosed/call/141117.pdf>.
14. Institute of Medicine, *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. 2001, Washington D.C.: National Academy Press.
15. The Nordic Council of Ministers, *Nordic Nutrition Recommendations 2012. Integrating nutrition and physical activity*. 5th ed. 2014, Copenhagen, Denmark: Narayana Press.
16. (SACN), S.a.c.o.N., *Review of dietary advice on vitamin A*. 2005: London.

17. Kromhout, D., *Ad-interim voedingsnormen - brief aan Drs. M. Sonnema Ministerie van VWS*. 2014.
18. Ocké, M.C., et al., *Dutch National Food Consumption Survey - Young Children 2005/2006*. 2008, RIVM: Bilthoven.
19. Van Rossum, C.T.M., et al., *Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. Diet of children and adults aged 7 to 69 years*. 2011, RIVM: Bilthoven.
20. Ocké, M.C., et al., *Diet of community-dwelling older adults: Dutch national food consumption survey older adults 2010-2012*. 2013, RIVM: Bilthoven.
21. Anonymous, *Zo eet Nederland 1998. Resultaten van de Voedselconsumptiepeiling 1998*. 1998, The Hague: The Netherlands Nutrition Centre.
22. De Boer, E.J., K.F.A.M. Hulshof, and D. ter Doest, *Voedselconsumptie van jonge peuters*. 2006, TNO: Zeist.
23. Breedveld, B.C. and K. Hulshof, *Zo eten jonge peuters in Nederland. Resultaten van het Voedingsstoffen Inneming Onderzoek 2002*. 2002, Den Haag & Zeist: Voedingscentrum & TNO.
24. Dekkers, A.L., et al., *SPADE, a new statistical program to estimate habitual dietary intake from multiple food sources and dietary supplements*. *J Nutr*, 2014. **144**(12): p. 2083-91.
25. Department of Statistics and Center for Agricultural and Rural Development (CARD), *A user's guide to SIDE*. 1996, Iowa State University Statistical Laboratory: Ames.
26. Dodd, K.W., *A technical guide to C-SIDE. Software for intake distribution estimation*. 1996, IOWA State University.
27. Mathews, F. and H.A.W. Neil, *Nutrient intakes during pregnancy in a cohort of nulliparous women*. *Journal of human nutrition and dietetics*, 1998. **11**: p. 151-161.
28. Lundqvist, A., et al., *Reported dietary intake in early pregnant compared to non-pregnant women - a cross-sectional study*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2014. **14**: p. 373.
29. Dodd, K.W., et al., *Statistical methods for estimating usual intake of nutrients and foods: a review of the theory*. *J Am Diet Assoc*, 2006. **106**(10): p. 1640-50.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag