



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

## **Gezondheidseffecten van hoge en lage vitamine A-inname in Nederland**

Welke kennis is beschikbaar en wat  
ontbreekt

Technische rapportage

RIVM Rapport 2017-0173

F.B.C. Vennemann et al.





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

## **Gezondheidseffecten van hoge en lage vitamine A-inname in Nederland**

Welke kennis is beschikbaar en wat ontbreekt  
Technische rapportage

RIVM Rapport 2017-0173

## Colofon

© RIVM 2018

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.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0173

F.B.C. Vennemann (auteur), RIVM  
A.A.M. van Oeffelen (auteur), RIVM  
M.E. van de Kamp (auteur), RIVM  
J. Verkaik-Kloosterman (auteur, opdrachtcoördinator), RIVM

### Contactadres:

J. Verkaik  
Volksgezondheid en Zorg\Centrum Voeding, Preventie en Zorg\Voeding  
en Gezondheid  
Janneke.Verkaik@RIVM.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van Ondersteuning beleid verrijking en suppletie, 5.4.2A

Dit is een uitgave van:  
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu**  
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven  
Nederland  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)

## Publiekssamenvatting

### **Gezondheidseffecten van hoge en lage vitamine A-inname in Nederland**

Welke kennis is beschikbaar en wat ontbreekt

In Nederland komt het voor dat mensen weinig vitamine A innemen. Sommigen krijgen er juist veel van binnen, vooral kinderen (bijvoorbeeld als zij veel smeerleverworst eten). Met de huidige stand van de wetenschap is nog niet duidelijk of dit schadelijk is voor de gezondheid. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat er een samenhang is tussen een hoge inname van vitamine A (retinol), een lagere botdichtheid en een verhoogd risico op botbreuken. Sluitend bewijs daarvoor ontbreekt. Vitamine A kan worden gegeten in de vorm van retinol, dat veel in dierlijke producten zit, en als caroteen, dat vooral in plantaardige producten zit. Bij een hoge inname gaat het om een teveel aan retinol; bij een lage inname is de totale vitamine A-inname van belang.

Dit blijkt uit literatuuronderzoek van het RIVM waarin de stand van zaken in de wetenschappelijke literatuur sinds 2008 in kaart is gebracht. Aanleiding is de aanbeveling van de Gezondheidsraad uit 2008 om te onderzoeken of een lage en hoge inname van vitamine A in Nederland daadwerkelijk een gezondheidsprobleem vormt. Een specifieke vraag betreft de relatie tussen hoge vitamine A-inname en botgezondheid.

Sinds 2008 is er geen onderzoek gepubliceerd dat deze vragen beantwoordt. De resultaten van beschikbare onderzoeken naar de inname van vitamine A betreffen situaties die niet representatief zijn voor de situatie in Nederland. De bestudeerde innames liggen namelijk ver boven of ver onder de inname van vitamine A die in Nederland voorkomt. Verder zijn de resultaten van onderzoek naar de relatie tussen vitamine A-inname en botgezondheid niet eenduidig. Er zijn verschillende methoden om de vitamine A-status te meten en de botgezondheid te bepalen. Ook worden factoren die van invloed kunnen zijn op de vitamine A-status of botgezondheid, bijvoorbeeld overgewicht of vitamine D-inname, niet altijd meegenomen.

Onderzoek naar de hoeveelheid vitamine A in het lichaam kan duidelijk maken of een lage of hoge inname daadwerkelijk problemen veroorzaakt. De hoeveelheid vitamine A is echter lastig te bepalen bij grote groepen, omdat dit niet eenvoudig in bijvoorbeeld een bloedmonster kan worden gemeten. Voor de meest geschikte methode is een stukje uit de lever (biopt) nodig. Onderzoek naar de mogelijke gezondheidseffecten van een lage of hoge vitamine A-inname in Nederland zou zich in eerste instantie kunnen richten op groepen waarvan, op basis van het voedingspatroon, een lage dan wel hoge vitamine A-inname verwacht wordt.

Kernwoorden: vitamine A, retinol, lage inname, hoge inname, gezondheidseffecten



## Synopsis

### **Health effects of high and low vitamin A intake in the Netherlands –**

What knowledge is available and what is missing

In the Netherlands, some people consume little vitamin A. On the other hand, some people, especially children, consume high amounts (for example, if they eat a lot of liver sausage). Regarding current scientific evidence, it is not yet clear whether this is harmful to health. There are indications, for example, that there is a correlation between a high intake of vitamin A (retinol) and a lower bone density and increased risk of bone fractures. The evidence, however, is not conclusive. Vitamin A can be consumed in the form of retinol, which is found at high levels in animal products, and as carotene, which is mainly found in vegetable products. When referring to high intake, this concerns too much retinol; with a low intake, the total vitamin A intake is important.

This is evident from a literature review by the National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) using the scientific literature from 2008 onwards. The reason for this research is the recommendation of the Health Council of 2008 to investigate whether a low and high intake of vitamin A in the Netherlands is actually a health problem. A specific question concerns the relationship between high vitamin A intake and bone health.

Since 2008, no research has been published that answers these questions. The results of available studies on the intake of vitamin A concern situations that are not representative of the situation in the Netherlands. The studied intakes are far above or far below the intake of vitamin A that occurs in the Netherlands. Furthermore, the results of research into the relationship between vitamin A intake and bone health are ambiguous. There are several methods to measure vitamin A status and to determine bone health. In addition, factors that may influence vitamin A status or bone health, for example being overweight or vitamin D intake, are not always included.

Research into the amount of vitamin A in the body can make clear whether a low or high intake actually causes health problems. The amount of vitamin A, however, is difficult to determine in large groups, because this cannot easily be measured in, for example, a blood sample. A piece from the liver (biopsy) is required for the most suitable method. Research into the possible health effects of a low or high vitamin A intake in the Netherlands could initially focus on groups of which, based on their dietary pattern, a low or high vitamin A intake is expected.

Keywords: vitamin A, retinol, low intake, high intake, health effects





## Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Inleiding — 9</b>
<b>2</b>	<b>Inleiding methoden voor bepaling vitamine A-voorziening en daaraan gerelateerde gezondheidseffecten — 11</b>
2.1	Bepalen van de inname — 11
2.2	Evalueren van de inname — 12
2.3	Onderzoek naar voedingsstatus — 13
2.3.1	Gouden standaard biomarker voor vitamine A-status [9, 10] — 14
2.3.2	Overige vitamine A-status biomarkers — 14
2.4	Onderzoek naar gezondheidseffecten — 20
2.4.1	Indicatoren gezondheidseffecten lage vitamine A-inname — 21
2.4.2	Indicatoren gezondheidseffecten hoge retinolinnamen — 21
<b>3</b>	<b>Inleiding vitamine A-inname/status in Nederland sinds 2008 — 23</b>
3.1	Suppletie en verrijking met vitamine A – regels/adviezen — 23
3.2	Voedingsnormen voor vitamine A — 24
3.3	Vitamine A-voorziening — 25
3.3.1	Vitamine A-inname — 25
3.3.2	Vitamine A-status — 27
<b>4</b>	<b>Stand van zaken gezondheidseffecten van lage of hoge vitamine A-inname zoals gerapporteerd in Nederland — 29</b>
4.1	Methode literatuurstudie gezondheidseffecten van lage vitamine A- dan wel hoge retinolinnamen — 29
4.2	Resultaten gezondheidseffecten van lage vitamine A-inname — 30
4.3	Resultaten gezondheidseffecten van hoge vitamine A-inname bij jonge kinderen — 30
<b>5</b>	<b>Stand van zaken relatie hoge retinolinnamen en botgezondheid — 31</b>
5.1	Methode literatuurstudie relatie hoge retinolinnamen en botgezondheid — 31
5.2	Resultaten relatie hoge retinolinnamen en botgezondheid — 32
<b>6</b>	<b>Conclusie en advies — 35</b>
6.1	Gezondheidseffecten van lage dan wel hoge vitamine A-inname in Nederland — 35
6.1.1	Lage vitamine A-inname — 35
6.1.2	Hoge retinolinnamen bij jonge kinderen — 37
6.2	Hoge retinolinnamen en botgezondheid — 37
<b>7</b>	<b>Referenties — 39</b>
	<b>Bijlage 1. Overzicht literatuuronderzoek lage vitamine A-inname — 43</b>
	<b>Bijlage 2. Overzicht literatuuronderzoek hoge retinolinnamen — 49</b>

**Bijlage 3. Overzicht literatuuronderzoek relatie hoge  
retinolname en lage botdichtheid – 53**

## 1 Inleiding

Vitamine A (zie tekstbox voor uitleg terminologie) is belangrijk voor het goed functioneren van de ogen, en daarnaast ook belangrijk voor bijvoorbeeld de huid, groei en weerstand. Maar een te hoge inname kan leverschade veroorzaken en bij zwangere vrouwen geeft het risico op een kind met een aangeboren afwijking [1].

In 2008 heeft de Gezondheidsraad het rapport 'Naar een adequate inname van vitamine A' uitgebracht [1]. Hierin geeft zij advies bij een heroverweging van het beleid op het gebied van vitamine A. Het doel van dit beleid is dat een zo groot mogelijk deel van de bevolking voldoende vitamine A binnenkrijgt en zo min mogelijk mensen het risico lopen op een te hoge inname. In haar rapport geeft de Gezondheidsraad aan dat circa een kwart van de Nederlandse bevolking mogelijk een te lage vitamine A-inname heeft en dat bijna 10% van de jonge kinderen mogelijk een te hoge retinol-inname heeft. Ook geeft zij aan dat het onduidelijk is of dit daadwerkelijk een gezondheidsprobleem oplevert en dat nader onderzoek nodig is. Verder zijn er aanwijzingen dat een hoge vitamine A-inname samenhangt met een lage botdichtheid en een hoger risico op botbreuken. Hier is onzekerheid over en dus stelt de Gezondheidsraad dat dit ook nader onderzocht zou moeten worden.

### Tekstbox

Terminologie gebruikt in deze technische rapportage:

Retinol is de actieve vorm van vitamine A, afkomstig uit dierlijke voedingsmiddelen

Provitamine A (carotenoïden) zijn stoffen die door het lichaam omgezet kunnen worden in retinol

Vitamine A is een verzamelnaam voor verschillende stoffen, namelijk retinol en provitamine A

RE = retinol equivalenten

1 retinol equivalent = 1 microgram retinol = 6 microgram  
betacaroteen = 12 microgram overige provitamine A-  
carotenoïden

RAE = retinol activiteit equivalenten

1 retinol activiteit equivalent = 1 microgram retinol = 2  
microgram all-*trans*-betacaroteen uit supplementen = 12  
microgram all-*trans*-betacaroteen uit de voeding = 24  
microgram overige provitamine A-carotenoïden uit de voeding

### Vraagstelling

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft het RIVM gevraagd om te bestuderen in hoeverre de onderzoeksvragen geformuleerd door de Gezondheidsraad op basis van de huidige stand

van de wetenschap, sinds 2008, beantwoord kunnen worden. En indien dit niet het geval is, aan te geven wat voor soort onderzoek hier voor nodig is. Het gaat om de volgende vraagstellingen:

- a. Leidt de lage inname van vitamine A in Nederland tot effecten op de gezondheid?
- b. Leidt een hoge inname van retinol bij jonge kinderen (tot 4 jaar) tot nadelige gezondheidseffecten?
- c. Wat zijn de recente inzichten in de relatie tussen hoge retinolinnname en botgezondheid, met name bij postmenopauzale vrouwen?

### **Leeswijzer**

In deze technische rapportage wordt eerst beschreven op welke manier onderzoek naar vitamine A kan worden gedaan (hoofdstuk 2).

Vervolgens wordt in hoofdstuk 3 beschreven welke gegevens beschikbaar zijn gekomen sinds 2008 en in hoeverre hiermee de verschillende vraagstellingen beantwoord zouden kunnen worden.

Hierbij wordt teruggegrepen op de informatie uit hoofdstuk 2. In de hoofdstukken 4 en 5 komen de verschillende onderzoeksvragen aan bod; gezondheidseffecten van lage dan wel hoge vitamine A-inname (hoofdstuk 4) en relatie retinol en botgezondheid (hoofdstuk 5). In hoofdstuk 6 volgt een conclusie en advies voor eventueel vervolgonderzoek.

## 2 Inleiding methoden voor bepaling vitamine A-voorziening en daaraan gerelateerde gezondheidseffecten

Om te bepalen of de voorziening van een microvoedingsstof voldoende is in een bevolkingsgroep wordt over het algemeen gewerkt met een aantal stappen:

- bepalen van de inname;
- vergelijking van de inname met de behoefte (i.e. voedingsnorm en aanvaardbare bovengrens van inname);
- bepaling van de status in het lichaam.

Hieronder worden deze stappen besproken in relatie tot vitamine A. Omdat de onderzoeksvragen zich met name richten op voedingsstatus en gezondheidseffecten zullen de eerste twee stappen beknopt worden beschreven en zal de derde stap uitgebreider toegelicht worden.

### 2.1 Bepalen van de inname

Om de inname van vitamine A te kunnen bepalen zijn gegevens nodig over het gehalte vitamine A (zowel retinol als carotenoïden) in voedingsmiddelen (bijvoorbeeld NEVO: [www.rivm.nl/nevo](http://www.rivm.nl/nevo)). Daarnaast zijn gegevens nodig over de consumptie van voedingsmiddelen. Door deze gegevens te combineren is het mogelijk om de geconsumeerde hoeveelheid vitamine A te berekenen. Het is belangrijk om hierbij ook de inname van vitamine A uit voedingssupplementen mee te nemen (bijvoorbeeld met behulp van de samenstellingsgegevens uit de supplementendatabank: [http://www.rivm.nl/Onderwerpen/N/Nederlands\\_Voedingsstoffenbestand/Organisatie/Supplementendatabank](http://www.rivm.nl/Onderwerpen/N/Nederlands_Voedingsstoffenbestand/Organisatie/Supplementendatabank)). De kwaliteit van gegevens over de concentratie van voedingsstoffen in voedingsmiddelen en supplementen is van invloed op de validiteit van de innameschatting.

Er zijn verschillende methoden om gegevens over voedselconsumptie te verzamelen. Voorbeelden zijn duplicaatvoeding, 24-uurs navraag, voedingsdagboek en voedselfrequentievragenlijst [2]. Deze methoden zijn grofweg in te delen in methoden die de consumptie vastleggen op het moment zelf en methoden die gegevens verzamelen uit het (recente) verleden. Bij deze laatste is weer een onderverdeling te maken tussen methoden die de huidige voeding navragen of de gebruikelijke voeding.

Niet bij elke methode zijn de gegevens geschikt om vast te stellen welk deel van de mensen een te lage of te hoge inname heeft. Een voedselfrequentievragenlijst meet de gebruikelijke inname door navraag te doen over de consumptie van afgelopen periode (maand of jaar bijvoorbeeld). Hierbij wordt de consumptie nagevraagd in termen van hoe vaak iemand de afgelopen periode een bepaald product (of een bepaalde productgroep) at en als gegeten werd, hoeveel dat dan gemiddeld genomen was. Over het algemeen wordt er een beperkt aantal voedingsmiddelen nagevraagd. Hierdoor is een voedselfrequentievragenlijst wel geschikt om mensen te rangschikken van lage naar hoge inname, maar ongeschikt om een schatting te maken van hun daadwerkelijke inname. Bij een 24-uurs navraag of dagboek wordt de

geconsumeerde voeding in groot detail nagevraagd/geregistreerd. Door dit herhaald te doen is het met statistische methoden mogelijk om hieruit de gebruikelijke innameverdeling van een bevolking te berekenen (zie [www.rivm.nl/voedselconsumptiepeiling](http://www.rivm.nl/voedselconsumptiepeiling) voor innameberekeningen voor de Nederlandse bevolking).

## 2.2 Evalueren van de inname

Om uitspraken te kunnen doen over de adequaatheid van inname, zijn naast gegevens over de inname van vitamine A ook gegevens nodig over de vitamine A-behoefte en de veilige bovengrens van inname. Er zijn verschillende typen voedingsnormen die elk op hun eigen manier gebruikt kunnen worden bij de evaluatie van de inname [3]. Indien er voldoende gegevens beschikbaar zijn wordt op basis van de relatie tussen inname, biochemische parameters en/of gezondheidseffecten een voedingsnorm vastgesteld voor de behoefte, namelijk de gemiddelde behoefte. De gemiddelde behoefte is een waarde die de behoefte dekt van 50% van de bevolkingsgroep en voor de andere 50% niet. Uit de gemiddelde behoefte wordt ook de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) afgeleid, deze dekt de behoefte van 97-98% van de bevolkingsgroep. Als er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn wordt een adequate inname (AI) vastgesteld. Daarnaast worden er aanvaardbare bovengrenzen voor inname (UL) vastgesteld. Deze waarde is het hoogste niveau van inname dat langdurig dagelijks geconsumeerd kan worden waarbij nadelige gezondheidseffecten niet verwacht worden. De verschillende voedingsnormen worden vastgesteld voor verschillende leeftijdsgroepen, per geslacht en vaak ook apart voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven.

Met behulp van een grenswaardebenadering of waarschijnlijkheidsmethode kan het percentage van de bevolking worden berekend met een inname onder de gemiddelde behoefte of boven de aanvaardbare bovengrens van inname [4-6]. Naast het percentage mensen met een te lage dan wel te hoge inname, is het belangrijk om de mate van overschrijding en de sterkte van het bewijs voor een gezondheidseffect mee te wegen.

Voor microvoedingsstoffen waarvoor alleen een AI is vastgesteld kan alleen een globale kwalitatieve beoordeling van de innamegegevens worden uitgevoerd, omdat de verdeling van de behoefte onbekend is. Het is dus niet mogelijk om met een AI het percentage van de bevolking te schatten met een te lage inname. Wel kan gesteld worden dat als de mediane (gebruikelijke) inname in een groep hoger is dan de AI het risico op een te lage inname klein is [3].

Zoals ook in paragraaf 2.1 aangegeven is de kwaliteit van de gegevens van groot belang voor een juiste evaluatie van de inname. Het gaat dan om de schatting van de inname van voedingsmiddelen, de gegevens van de samenstelling van voedingsmiddelen en ook de voedingsnorm en de variatie in de behoefte binnen een bevolkingsgroep.

In Nederland stelt de Gezondheidsraad voedingsnormen vast. Op dit moment worden de voedingsnormen, waaronder die voor vitamine A, herzien. Tot die tijd geldt de voedingsnorm zoals in 2012 vastgesteld door

de Nordic Council of Ministers [7] (Tabel 2.1). De aanvaardbare bovengrens van inname is overgenomen van EFSA [8] (Tabel 2.1). De bovengrens is alleen vastgesteld voor retinol en niet voor provitamine A carotenoïden of de combinatie van retinol en provitamine A carotenoïden.

Tabel 2.1 Overzicht voedingsnormen voor vitamine A in Nederland (sept 2017) [7, 8]

Behoefte		Aanvaardbare bovengrens	
Levensfase	Norm <sup>a</sup> (µg retinol equivalenten/d)	Levensfase	Norm (µg retinol/d)
Kinderen < 6 mnd.		Kinderen 0-1 jr.	
Kinderen 6-11 mnd.	300	Kinderen 1-3 jr.	800
Kinderen 1-2 jr.	300	Kinderen 4-6 jr.	1100
Kinderen 2-5 jr.	350	Kinderen 7-10 jr.	1500
Kinderen 6-9 jr.	400	Kinderen 11-14 jr.	2000
Kinderen 10-13 jr.	600	Kinderen 15-17 jr.	2600
Mannen ≥ 14 jr.	900 (GB: 600)	Personen ≥ 18 jr.	3000
Vrouwen ≥ 14 jr.	700 (GB: 500)	Vrouwen postmenopauze	1500
Zwangere vrouwen	800		
Vrouwen die borstvoeding geven	1100		

<sup>a</sup> recommended intake, komt overeen met AI; indien gemiddelde behoefte (GB) afgeleid dan staat deze tussen haakjes; Retinol equivalent → 1 µg voorgevormd vitamine A (retinol) : 2 µg β-caroteen uit supplementen : 12 µg β-caroteen uit voeding : 24 µg andere provitamine A carotenoïden uit voeding

### 2.3 Onderzoek naar voedingsstatus

Als de evaluatie van de inname aangeeft dat er mogelijk een te lage en/of te hoge inname is, wordt idealiter voedingsstatusonderzoek ingezet om uitsluitsel te geven of er daadwerkelijk een probleem is. Als de inname te hoog/te laag is, maar onderzoek wijst uit dat de voedingsstatus in orde is, dan zal over het algemeen geadviseerd worden om de UL/voedingsnorm te herzien omdat deze niet voorspellend genoeg is gebleken (ervan uitgaande dat er kwalitatief goede gegevens over voedselconsumptie en samenstelling zijn gebruikt).

Voedingsstatusonderzoek kan worden uitgevoerd als er een goede statusparameter (biomarker) beschikbaar is en als er (consensus over) een afkapwaarde is voor deze statusparameter voor een te lage dan wel te hoge waarde. Ook kan onderzoek worden gedaan naar eventuele gezondheidseffecten die samenhangen met een te lage of te hoge inname.

### 2.3.1

#### *Gouden standaard biomarker voor vitamine A-status [9, 10]*

Er zijn verschillende biomarkers voor vitamine A-status, maar er zijn verschillen in bruikbaarheid. De mate van opslag van vitamine A in de lever wordt gezien als de gouden standaard. De lever heeft een grote opslagcapaciteit voor vitamine A en bij personen met een adequate vitamine A-status is ongeveer 90% van de vitamine A opgeslagen in speciale vetcellen in de lever (Ito-cellen). Voor het meten van de vitamine A-concentratie in lever is het nodig om een leverbiopt te nemen (Tabel 2.2). Voor tekorten wordt een grenswaarde van 0,07  $\mu\text{mol}$  retinol/g lever gebruikt, al suggereert recent onderzoek dat deze waarde wellicht iets hoger ligt, namelijk 0,1  $\mu\text{mol}$  retinol/g lever. Er is beperkte informatie beschikbaar voor het afleiden van grenswaarden voor een te hoge status. Een waarde van 0,7-1  $\mu\text{mol}$  retinol/g lever wordt beoordeeld als hoog, > 1  $\mu\text{mol}$  retinol/g lever kan tot hypervitaminose A leiden en een waarde van 10  $\mu\text{mol}$  retinol/g lever of meer wordt gezien als toxisch. Er is echter nog onduidelijkheid over nadelige gezondheidseffecten bij een hoge vitamine A-concentratie in de lever onder de 1  $\mu\text{mol}$  retinol/g lever.

*Tabel 2.2 Overzicht grenswaardes vitamine A concentratie in lever*

Biomarker	Bepaling	Grenswaarde te laag	Grenswaarde te hoog (hypervitaminose A)	Grenswaarde toxisch
Vitamine A concentratie in lever	Lever biopt	0,07 $\mu\text{mol}$ retinol/g lever	> 1 $\mu\text{mol}$ retinol/g lever (286.5 $\mu\text{g}$ )	10 $\mu\text{mol}$ retinol/g lever (2864.6 $\mu\text{g}$ )

### 2.3.2

#### *Overige vitamine A-status biomarkers*

Recent heeft het Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-initiatief een overzicht gemaakt van biomarkers voor vitamine A-status [9]. Hierbij wordt een onderverdeling gebruikt van fysiologische en biochemische biomarkers.

*Fysiologische biomarkers* van vitamine A-status meten effecten in het biologische systeem wat gevoelig is voor gebrek aan vitamine A, namelijk de ogen. Deze biomarkers kunnen alleen ernstige vitamine A-tekorten detecteren, er zijn immers al klinische verschijnselen.

Er zijn diverse *biochemische biomarkers* voor vitamine A-status (Tabel 2.3). Hieronder volgt een toelichting bij deze biomarkers.

#### **Serum retinol [9, 11-13]**

Een veel gebruikte biomarker is serum retinolconcentratie. De retinolconcentratie in het bloed staat echter onder homeostatische controle, waardoor het alleen reageert wanneer de vitamine A-voorraad in het lichaam uitgeput raakt (na langdurig lage inname). Daarnaast zijn er nog andere factoren van invloed op de retinolconcentratie, zoals aanwezigheid van infectie, eiwitstatus en inadequate status van andere microvoedingsstoffen (zoals zink). De WHO geeft aan dat de prevalentie van een serum retinolconcentratie < 0,7  $\mu\text{mol/L}$  bij kinderen van 6-71 maanden oud gebruikt kan worden als indicator voor de ernst van het volksgezondheidsprobleem: mild 2-9%; matig 10-19%; ernstig  $\geq$  20%. Een afkapwaarde van 1,05  $\mu\text{mol/L}$  wordt ook gebruikt bij kinderen en volwassenen, hoewel wordt gesuggereerd dat dit leidt tot een te hoge schatting van de prevalentie van vitamine A-tekort. BOND merkt op dat



het verstandig is om naast serum retinolconcentratie de vitamine A-status ook met een andere biomarker te bevestigen. Voor andere leeftijdsgroepen is geen eenduidige afkapwaarde gevonden om vitamine A-deficiëntie te bepalen.

Tabel 2.3 Overzicht biomarkers voor vitamine A-status

<b>Biomarker</b>	<b>Range</b>	<b>Afkapwaarde</b>	<b>Evaluatie</b>	<b>Bevolkingsgroep</b>	<b>Aandachtspunten</b>
Serum retinol	Deficiëntie	< 0,7 µmol/L	Mild - 2-9% Matig - 10-19% Ernstig - ≥ 20%	Kinderen 6-71 maanden oud (wordt ook gebruikt voor andere groepen)	Aanwezigheid infectie Lage eiwitstatus Deficiëntie andere microvoedingsstof (bijv. zink) Lagere concentratie tijdens zwangerschap: hemodilutie
Serum RBP	Deficiëntie	Geen	Subgroep in studie relatie RBP en serum retinol → relatie extrapoleren	Waar afkapwaarde is voor serum retinol	Aanwezigheid infectie Lage eiwitstatus Deficiëntie andere microvoedingsstof (bijv. zink) Lagere concentratie tijdens zwangerschap: hemodilutie
Moedermelk retinol-concentratie	Deficiëntie	≤ 1,05 µmol/L of ≤ 8 µg/g melkvet	Mild - < 10% Matig - 10-25% Ernstig - ≥ 25%	Vrouwen die borstvoeding geven, extrapolatie naar gehele bevolking	Informatie rapporteren over borstvoeding aangezien samenstelling borstvoeding varieert
Relative dose response	Deficiëntie-adequaat	Toename serum retinol ≥ 20%	Deficiënt	Kinderen (dosering 1 mg retinyl acetaat)	2 bloedmonsters nodig, vereist goede retinolbepaling, waarschijnlijk niet te gebruiken bij ernstige infecties
Modified relatieve dose response	Deficiëntie-adequaat	Ratio ≥ 0,060  Group mean ratio 0.030	Onvoldoende levervoorraad (≤ 0,1µmol retinol/g lever*) Geassocieerd met adequate status	Divers	1 bloedmonster nodig (relatief weinig bloed nodig) Sensitiever dan alleen serum retinol waarschijnlijk niet te gebruiken bij ernstige infecties

<b>Biomarker</b>	<b>Range</b>	<b>Afkapwaarde</b>	<b>Evaluatie</b>	<b>Bevolkingsgroep</b>	<b>Aandachtspunten</b>
Retinol isotoop verdunning	Deficiëntie-toxisch	zie lever vitamine A concentratie (Tabel 2.1)	m.b.v. rekenformule vitamine A-status lever te berekenen	Divers	Aanname in formules om vitamine A-voorraad in lichaam te berekenen Infectie en gebrek aan bepaalde andere microvoedingsstoffen hebben effect op de meting
Retinyl esters in serum of plasma	Te hoog/toxisch	< 244 nmol/L (7 µg/dL) retinyl esters & < 8% retinyl esters van totaal serum vitamine A  retinyl esters > 10% van totaal serum vitamine A	Normale concentratie  Overmatige vitamine A-voorraad; mogelijk toxisch	Divers	Hypertriglyceridemie, RBP genmutaties, eiwitondervoeding, leverziekten en leeftijd kunnen concentratie retinyl esters in het bloed beïnvloeden

\*Deficiëntie: < 0,1 µmol/g lever

In de praktijk wordt de afkapwaarden van 0,7 µmol/L voor kinderen ook gebruikt voor volwassenen. Binnen de klinische chemie worden referentiewaarden gebruikt voor diagnostiek, voor serum retinol zijn verschillende referentiewaarden beschreven (zie Tabel 2.4 voor een selectie).

*Tabel 2.4 Overzicht van selectie van referentiewaardes voor serum retinol gebruikt voor de evaluatie van vitamine A-status binnen de klinische chemie*

Bron	Leeftijdsgroep	Referentiewaarde (µmol/L)
NVKC		1,2-2,7
VUMC	0-16 jr. ≥ 16 jr.	0,7-2,7 1,2-3,0
Maasstad ziekenhuis		1,25-3,0
UMC Utrecht		0,6-2,6
Gelderse Vallei ziekenhuis	0-6 jr. 7-12 jr. 13-17 jr. ≥ 18 jr.	0,39-2,26 0,45-2,83 0,5-3,41 1,13-2,72
UMCG	volwassenen	0,8-2,2

### **Serum retinolbindend eiwit (RBP) [9, 11]**

Serum retinolbindend eiwit (RBP) wordt gebruikt als proxy voor serum retinol bij het meten van vitamine A-status. Hierbij gelden dezelfde aandachtspunten als bij serum retinol. RBP vormt een 1:1:1 complex met retinol en transthyretine, waardoor de serum RBP-concentratie de serum retinol-concentratie reflecteert. Er is echter geen afkapwaarde voor serum RBP vastgelegd om vitamine A-status te bepalen, omdat niet alle RBP in het bloed gebonden is aan retinol en het ongebonden deel varieert. Ook andere zaken als infectie, eiwitgebrek, acute stress en ziektes aan lever en nieren zijn van invloed op de binding van RBP aan retinol. De laboratoriummethode kan geen onderscheid maken tussen RBP waar wel of geen retinol aan gebonden is.

Serum RBP kan gebruikt worden om op populatieniveau kwalitatief iets te zeggen over de vitamine A-status, als in een subgroep van de studiepopulatie de relatie tussen serum retinol en RBP is bepaald. Een voordeel van serum RBP is dat het makkelijker te bepalen is dan serum retinol.

Er is één referentiewaarde binnen de klinische chemie gevonden van 30-60 mg/L (NVKC).

### **Moedermelk retinolconcentratie [9]**

De retinolconcentratie in moedermelk is een indicator van de vitamine A-status van de moeder en geeft ook informatie over de vitamine A-inname van het kind, indien deze voornamelijk borstvoeding krijgt. De retinolconcentratie in moedermelk kan gebruikt worden om iets te zeggen over vitamine A-deficiëntie op bevolkingsniveau. Retinolniveaus ≤ 1,05 µmol/L of ≤ 8 µg/g melkvet worden beoordeeld als onvoldoende. Bij een prevalentie van 10-25% is dit een matig volksgezondheidsprobleem.

**Relatieve dosis-responsetest [9]**

De aanmaak van retinolbindend proteïne (RBP) is onafhankelijk van de vitamine A-status. Maar de afgifte van RBP door de lever is wel afhankelijk van de vitamine A-status. Bij een onvoldoende hoge vitamine A-status en lage reserves in de lever hoopt apo-RBP op. Apo-RBP is RBP waaraan nog geen retinol gebonden is. Als vitamine A wordt geconsumeerd bindt het opgehoopt apo-RBP aan retinol (holo-RBP).

Deze snelle afgifte van holo-RBP aan het bloed na consumptie van vitamine A bij lage vitamine A-status is de basis voor de (modified) relatieve dose-response test ((M)RDR). Bij deze test wordt een dosis retinyl ester (bij de RDR) ingenomen en vlak hiervoor en na een periode van een aantal uur wordt een bloedmonster afgenomen. In het serum wordt serum retinol bepaald. Vervolgens wordt de toename van serum retinol na inname van de dosis retinyl ester berekend. Als dit percentage 20% of hoger is, dan wordt dit beoordeeld als vitamine A-deficiëntie. Omdat de RDR 2 bloedmonsters nodig heeft is de MRDR ontwikkeld. Hierbij wordt 3,4-didehydroretinyl acetaat (DRA) of vitamine A<sub>2</sub> acetaat ingenomen gevolgd door een snack met een hoog vetgehalte. DRA wordt omgezet tot 3,4-didehydroretinol (DR) wat vervolgens kan binden aan apo-RBP. Vervolgens wordt na enkele uren een bloedmonster afgenomen. Hierin wordt de verhouding DR en retinol bepaald als indicatie voor de leverreserve.

**Retinol isotoop verdunning [9]**

Isotoop verdunning is een kwantitatieve methode om de lichaamsvoorraad vitamine A te bepalen. Deze methode is technisch verfijnd en heeft speciale massa spectrometrie apparatuur nodig. Het is de meest gevoelige test om vitamine A-status te bepalen waarbij alleen een bloedmonster nodig is. Bij deze test krijgen deelnemers een dosering deuterium of <sup>13</sup>C gelabeld retinyl acetaat. Soms wordt vooraf een bloedmonster genomen om de achtergrond isotoopwaarde te bepalen. Enkele weken (twee tot drie weken voor volwassenen, twee weken voor kinderen) na het nemen van de isotopen, wordt een bloedmonster afgenomen, vervolgens wordt in het bloed de verhouding gelabeld en niet gelabeld retinol bepaald. Bij hogere lichaamsreserves zal de isotoop een hogere verdunning hebben. Uit deze verhouding kan de lichaamsvoorraad vitamine A worden berekend.

Er zijn in de loop van de tijd verschillende wiskundige formules ontstaan om de lichaamsvoorraad vitamine A te berekenen. Elk van deze formules heeft zijn eigen onderliggende aannames [14, 15]. Er is nog onduidelijkheid in een aantal van deze aannames, bijvoorbeeld de absorptie en metabolisme van de merkstof (isotoop) [15].

Net als bij andere biomarkers, hebben infectie en gebrek aan bepaalde andere microvoedingsstoffen effect op de meting, aangezien deze de absorptie van de isotoop verminderen.

Een voordeel van deze test is dat het geschikt is om de vitamine A-status over een hele range te bepalen van deficiënt tot toxisch.

**Retinyl esters [9]**

Het meten van serum of plasma retinyl esters in nuchtere toestand is een kwalitatieve maat voor hypervitaminose. Retinyl esters komen alleen in hoge concentraties voor in het bloed kort na het consumeren van een maaltijd hoog in vitamine A en vet, tenzij er sprake is van een overmatige levervoorraad. De lever haalt retinyl esters uit de circulatie. Maar bij een acute of chronische inname van te veel vitamine A kan de lever retinyl esters onvoldoende uit de circulatie halen en lekken er retinyl esters uit de leveropslag de bloedcirculatie in. Een deel van deze retinyl esters worden in het bloed omgezet tot vrij retinol (ongebonden), wat erg toxisch is voor celmembranen.

Retinyl esters kunnen gemeten worden in dezelfde HPLC-analyse als retinol, maar het bloed moet wel zijn afgenomen in nuchtere toestand.

Patiënten met hypertriglyceridemie en met RBP-genmutatie hebben een hogere concentratie retinyl esters in hun bloed. Daarnaast kunnen eiwitondervoeding en leverziekten (bijvoorbeeld hepatitis) ook leiden tot een hogere concentratie retinyl ester in het bloed, ook al is de vitamine A-status normaal. Verder heeft leeftijd invloed op de snelheid van het verwijderen van retinyl esters uit het bloed door de lever.

Veel gebruikte afkapwaarden om een normale serum retinyl ester concentratie aan te geven zijn: < 244 nmol/L (7 µg/dL) retinyl esters en een percentage van < 8% retinyl esters van het totaal aan serum vitamine A (retinol gebonden aan RBP en retinyl esters). Een percentage retinyl esters van > 10% wordt beoordeeld als een overmatige vitamine A-voorraad en mogelijk toxisch. Deze afkapwaarden zijn gebaseerd op studies met een klein aantal deelnemers [16].

**2.4 Onderzoek naar gezondheidseffecten**

Verscheidene typen onderzoek bestuderen de effecten van voeding op gezondheidsuitkomsten. Een experimenteel onderzoek wordt over het algemeen gezien als het type studie dat de sterkste bewijslast kan leveren, mits goed uitgevoerd (i.e. placebo gecontroleerd, gerandomiseerd, dubbel blind). Maar dit is niet altijd een haalbare methodiek, zeker als het gaat om een effect op de langere termijn.

Cohortonderzoek is een ander type onderzoek, waarbij net als bij experimenteel onderzoek de deelnemers over het algemeen worden gevolgd in de tijd (prospectief). Meestal worden deelnemers aan cohortonderzoek langdurig gevolgd en worden er bij aanvang en gedurende de follow-up metingen uitgevoerd (bijvoorbeeld via vragenlijsten of afname van biologisch materiaal). Hierin kunnen zowel de blootstelling of inname, als de indicator voor gezondheidseffect worden bepaald. Gezondheidseffecten kunnen ook achterhaald worden door koppeling met registraties van ziekten/aandoeningen.

Bij patiënt-controle onderzoek wordt een groep patiënten en een controlegroep geselecteerd en wordt er teruggekeken in de tijd om te achterhalen of er een verband gevonden kan worden met een bepaalde blootstelling/inname. Hoewel een patiënt-controle onderzoek ook binnen een cohort kan worden uitgevoerd, waarbij gedurende de studie

bepaalde blootstellingen zijn gemeten, kan het ook een op zichzelf staand onderzoek zijn. In dat geval moet de blootstelling retrospectief worden verzameld. Dit kan moeilijk zijn doordat de blootstelling van enige tijd geleden nagevraagd wordt en het voedingspatroon gewijzigd kan zijn als gevolg van klachten of de diagnose.

Naast het meten van de vitamine A-status kunnen er ook indicatoren van gezondheidseffecten of gezondheidseffecten zelf gemeten worden en geassocieerd worden aan een lage dan wel hoge vitamine A-inname. Hieronder volgen enkele voorbeelden.

#### 2.4.1 *Indicatoren gezondheidseffecten lage vitamine A-inname*

Klinische biomarkers voor lage vitamine A-status zijn gerelateerd aan de functie van de ogen en het zicht [9]. Dit zijn effecten van een vitamine A-deficiëntie en dus alleen zichtbaar bij een heel lage vitamine A-status. En allemaal gerelateerd aan het meten van nachtblindheid. Voorbeelden zijn de mogelijkheid om te kunnen zien bij gedimd licht (i.e. 'dark adaptation' test), elektroretinografie en het meten van de pupilreflex bij beperkte blootstelling aan licht (i.e. 'pupillary threshold' test).

#### 2.4.2 *Indicatoren gezondheidseffecten hoge retinolname*

Naast een mogelijke verhoging van serum retinol en retinyl esters door hoge vitamine A-status en stapeling van vitamine A in de lever, kunnen er ook andere veranderingen ontstaan die gemeten kunnen worden. Zo kan een verhoging van leverenzymen gebruikt worden als indicator voor leverfunctie, bijvoorbeeld het meten van alanine aminotransferase (ALAT) en aspartaat aminotransferase (ASAT) in het bloed. Hoewel verhoging van deze enzymen niet uniek is voor een hoge vitamine A-status en ook gerelateerd kan zijn aan andere aandoeningen [1, 17, 18] ([www.mlds.nl](http://www.mlds.nl) geraadpleegd 26-9-2017).





### 3 Inleiding vitamine A-inname/status in Nederland sinds 2008

In het door de Gezondheidsraad uitgebrachte rapport 'Naar een adequate inname van vitamine A' [1] staat beschreven wat er toen bekend was over de vitamine A-inname/status in Nederland tot 2008. Hieruit werd de volgende conclusie getrokken. "Innamegegevens suggereren dat 20 tot 30% van de Nederlandse bevolking een te lage vitamine A inname heeft en dat bijna 10% van de jonge kinderen een te hoge inname heeft." Er worden geen resultaten van voedingsstatusonderzoek besproken. Wel wordt vermeld, dat er geen goede status biomarkers beschikbaar zijn voor bevolkingsonderzoek.

In dit hoofdstuk wordt weergegeven welke gegevens er zijn verschenen sinds 2008 en in hoeverre deze eventueel verschillen van het overzicht van de Gezondheidsraad uit 2008. Ook zal kort de huidige Nederlandse wetgeving/beleid rondom vitamine A-suppletie en verrijking worden besproken.

#### 3.1 Suppletie en verrijking met vitamine A – regels/adviezen

Binnen Europa is er regelgeving over supplementen (richtlijn 2002/46/EG) en verrijkte voedingsmiddelen (verordening (EG) nr. 1925/2006). Een doel van deze regelgeving is harmonisatie binnen Europa om het vrije verkeer van goederen te bevorderen. Zowel voor supplementen als voor verrijkte voedingsmiddelen is in deze regelgeving vastgelegd in welke vorm vitamines en mineralen (en andere stoffen) toegevoegd mogen worden. Hoewel deze regelgeving ook beoogt om minimale en maximale niveaus van toevoeging vast te leggen, is er tot op heden nog geen overeenstemming bereikt. Daarom kunnen afzonderlijke lidstaten van de EU hun eigen beleid voeren.

In Nederland is in de Warenwet vastgelegd dat vitamine A in de vorm van retinol niet mag worden gebruikt voor de verrijking van voedingsmiddelen (Warenwetbesluit Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen; laatste wijziging 15-10-2014). Provitamine A carotenoïden mogen wel worden toegepast. Er is vastgelegd dat het totaal aanwezige gehalte vitamine A in een redelijk geachte dagconsumptie van een product minimaal 15% en maximaal 100% mag zijn van de vermelde aanbevolen dagelijkse hoeveelheid. Deze percentages zijn gelijk voor alle vitamines en mineralen die aan voedingsmiddelen toegevoegd mogen worden. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheden verschillen per stof; voor vitamine A is deze aanbevolen dagelijkse hoeveelheid 800 µg.

Voor bepaalde vetproducten en bak- en braadproducten is apart vastgelegd dat aan deze producten maximaal 8 µg retinol-equivalenten (RE) per gram product mag worden toegevoegd (Warenwetbesluit Toevoeging microvoedingsstoffen aan levensmiddelen; laatste wijziging 15-10-2014 (artikel 5a)). Hoewel de toevoeging hiervan vrijwillig is, is door middel van een convenant tussen het ministerie van VWS, de Nederlandse margarinefabrikanten en de handel geregeld dat vitamine A wordt toegevoegd aan deze producten. Een zelfde afspraak is vastgelegd door de leden van de internationale Margarine Association

van Europese landen (IMACE) in 'code of practice on vitamin A & D fortification of margarines and fat spreads' (www.mvo.nl, 31-08-2017).

Voor supplementen is in de Warenwetregeling Vrijstelling vitaminepreparaten (laatste wijziging 12-11-2015) opgenomen dat deze per dagelijks volgens de gebruiksaanwijzing te nuttigen hoeveelheid maximaal 1200 µg RE vitamine A (als retinol) mogen bevatten. Bovendien is bepaald dat op de buitenzijde van de verpakking specifieke vermeldingen moeten worden opgenomen om aan te geven dat een product niet geschikt is voor mensen in een bepaalde levensfase. Als er meer dan 600 µg RE vitamine A (als retinol) per dagdosering in zit, moet worden vermeld dat het product niet geschikt is voor kinderen tot en met drie jaar.

Naast wat er is vastgelegd in de wetgeving, zijn er ook adviezen over de inname van vitamine A voor mensen in een bepaalde levensfase. Zo geldt het advies voor zwangere vrouwen om geen supplementen te slikken met vitamine A (retinol). En wordt geadviseerd aan zwangere vrouwen en jonge kinderen om de consumptie van leverproducten te vermijden of in ieder geval te beperken, omdat deze veel retinol bevatten (www.voedingscentrum.nl 18-09-2017).

### 3.2 Voedingsnormen voor vitamine A

Na 2008 zijn de voedingsnormen voor vitamine A niet meer herzien door de Gezondheidsraad. Wel heeft de Gezondheidsraad in 2014 ad-interim voedingsnormen vastgesteld (<https://www.gezondheidsraad.nl/nl/nieuws/tijdelijke-voedingsnormen>; 31-08-2017) en is zij op dit moment bezig met een herziening van de voedingsnormen (<https://www.gezondheidsraad.nl/nl/nieuws/werkprogramma-2017>; 31-08-2017) De ad-interim voedingsnormen voor vitamine A zijn overgenomen van 'Nordic Council' die in 2012 de 'Nordic Nutrition Recommendations' heeft vastgesteld (zie Tabel 2.1). In 2015 heeft de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA) voedingsnormen voor vitamine A vastgesteld (Tabel 3.1).

Behalve dat de hoogte van de voedingsnorm voor vitamine A verschilt per organisatie die normen heeft vastgesteld, is er ook verschil in het type voedingsnorm dat is afgeleid. Bijvoorbeeld een gemiddelde behoefte met een aanbevolen dagelijkse inname of een meer kwalitatieve maat als de adequate inname. Hoewel elke organisatie weer zijn eigen terminologie gebruikt voor de voedingsnormen, zijn ze allemaal min of meer te herleiden naar deze drie typen. Een ander verschil is de wijze waarop de bijdrage van provitamine A carotenoïden wordt meegenomen in de totale vitamine A-inname. Hiervoor zijn verschillende conversiefactoren in omloop. Zo gebruikt EFSA andere conversiefactoren dan Nordic Council (zie noot bij Tabel 3.1). Door alle organisaties is de vitamine A-behoefte geschat op basis van de hoeveelheid vitamine A die nodig is voor een adequate levervoorraad en om de retinolconcentraties in het bloed op peil te houden, om zo deficiëntiesymptomen te voorkomen.

Voor de aanvaardbare bovengrens van inname (UL) heeft de Gezondheidsraad de ULs vastgesteld door EFSA geadopteerd; de meest recente daten uit 2002 [8].

Tabel 3.1 Voedingsnormen vitamine A vastgesteld door EFSA – 2015 [19]

Levensfase	Vitamine A $\mu\text{g RE}^*/\text{d}$	
	Gemiddelde behoefte	Populatie referentie-inname <sup>**</sup>
7-11 maanden	190	250
1-3 jaar	205	250
4-6 jaar	245	300
7-10 jaar	320	400
11-14 jaar	480	600
Jongens 15-17 jaar	580	750
Meisjes 15-17 jaar	490	650
Mannen $\geq$ 18 jaar	570	750
Vrouwen $\geq$ 18 jaar	490	650
Zwangere vrouwen	540	700
Vrouwen die borstvoeding geven	1020	1300

\* Retinol equivalent  $\rightarrow$  1  $\mu\text{g}$  voorgevormd vitamine A (retinol) : 6 $\mu\text{g}$   $\beta$ -caroteen: 12  $\mu\text{g}$  andere provitamine A carotenoïden; dit is niet hetzelfde als de definitie van RE van Nordic Council (i.e. Retinol equivalent  $\rightarrow$  1  $\mu\text{g}$  voorgevormd vitamine A (retinol) : 2  $\mu\text{g}$   $\beta$ -caroteen uit supplementen : 12  $\mu\text{g}$   $\beta$ -caroteen uit voeding : 24  $\mu\text{g}$  andere provitamine A carotenoïden uit voeding)

\*\* Komt overeen met aanbevolen dagelijkse hoeveelheid.

### 3.3 Vitamine A-voorziening

#### 3.3.1 Vitamine A-inname

Na 2008 zijn gegevens van twee voedselconsumptiepeilingen uitgevoerd, namelijk VCP 2007-2010 en VCP 2010-2012 [20, 21]. VCP 2007-2010 is uitgevoerd bij personen van 7 tot en met 69 jaar, VCP 2010-2012 bij ouderen van 70 jaar en ouder. Vergelijking van de gebruikelijke inname uit voedingsmiddelen met de gemiddelde behoefte laat zien dat, afhankelijk van leeftijd en geslacht, 8-40% een inname onder de gemiddelde behoefte had (Tabel 3.2). Deze percentages zijn van dezelfde orde grootte als de gegevens van voor 2008, zoals samengevat door de Gezondheidsraad [1]. Inname uit voedingsmiddelen en supplementen samen laat een iets hogere totale inname zien en een lager percentage mensen met een gebruikelijke vitamine A-inname onder de gemiddelde behoefte. Op basis van VCP 2007-2010 heeft dan 6-34% van de verschillende subgroepen van de bevolking een te lage vitamine A-inname, waarbij een te lage inname het vaakst voorkomt bij adolescenten en jong volwassenen. Bij ouderen is ook een verhoging van de vitamine A-inname te zien door supplementen. Voor mannen resulteert dit in een verlaging van het percentage met een inname onder de gemiddelde behoefte van 15% naar 12%, bij vrouwen is deze verlaging groter namelijk van 21% naar 14%.

Voor jonge kinderen zijn innamegegevens verzameld in de Eet Compleet-studie van Nutricia [22] (Tabel 3.2). Hierbij zijn alleen gegevens verzameld van kinderen die minimaal twee dagen per week een kinderdagverblijf bezoeken en bovendien was de dataverzameling alleen op dagen dat het kind naar het kinderdagverblijf ging. De resultaten zijn daarom niet representatief voor jonge kinderen in Nederland en ook niet voor de hele week. Als de mediane inname wordt vergeleken met de AI van het Nordic Council lijkt het risico op inadequate inname laag. De inname uit supplementen is niet meegenomen in deze studie.

Tabel 3.2. Gebruikelijke innameverdeling vitamine A ( $\mu\text{g RAE/d}$ ) uit voeding voor verschillende leeftijdsgroepen en percentage met inname onder de gemiddelde behoefte - Nederlandse Voedselconsumptiepeiling 2007-2010 (7-69 jaar) en 2010-2012 (70 jaar en ouder) en Eet compleet 2011 (10 mnd-3 jaar) [20-22]

		<b>Gebruikelijke vitamine A inname (<math>\mu\text{g RAE/d}</math>)</b>								
		<b>N</b>	<b>P5</b>	<b>P25</b>	<b>P50</b>	<b>P75</b>	<b>P95</b>	<b>GB</b>	<b>% inname &lt; GB</b>	<b>95% CI</b>
<b>VCP 2010-2012</b>										
$\geq 70$ jr	Mannen	373	469	709	946	1261	1907	610	15	11-23
	Vrouwen	366	371	550	772	948	1404	520	21	12-25
<b>VCP 2007-2010</b>										
7-8 jr	Mannen	153	271	416	553	730	1070	300	8	4-13
	Vrouwen	151	260	404	542	720	1066	300	9	6-11
9-13 jr	Mannen	351	311	475	629	827	1207	440	20	15-24
	Vrouwen	352	266	413	554	735	1088	440	30	25-34
14-18 jr	Mannen	352	350	531	701	917	1331	600	35	30-41
	Vrouwen	354	275	426	571	757	1119	510	40	35-45
19-30 jr	Mannen	356	388	585	770	1006	1454	620	30	25-35
	Vrouwen	347	291	450	602	797	1175	530	38	35-43
31-50 jr	Mannen	348	428	643	844	1098	1582	620	22	17-26
	Vrouwen	351	323	498	664	877	1289	530	30	26-35
51-69 jr	Mannen	351	454	680	891	1157	1661	610	17	13-22
	Vrouwen	353	365	558	742	976	1427	530	21	17-25
<b>Eet Compleet 2011</b>								<b>AI</b>	<b>Risk inadequate</b>	
Totaal		1526	357	550	743	1004	1547			
10-11 mnd		31	340	523	706	952	1466	300	low	
12-23 mnd		411	346	533	720	971	1495	300	low	
24-35 mnd		497	358	551	744	1004	1546	350	low	
$\geq 36$ mnd		410	371	571	771	1040	1601	350	low	

GB = gemiddelde behoefte, AI = adequate inname

RAE  $\rightarrow$  1  $\mu\text{g}$  voorgevormd vitamine A (retinol) : 2  $\mu\text{g}$   $\beta$ -caroteen uit supplementen : 12  $\mu\text{g}$   $\beta$ -caroteen uit voeding : 24  $\mu\text{g}$  andere provitamine A carotenoiden uit voeding

In de drie bovengenoemde studies is ook de gebruikelijke retinolinnamen gerapporteerd en vergeleken met de aanvaardbare bovengrens van inname. Hieruit blijkt dat bij personen vanaf 7 jaar vrijwel geen gebruikelijke retinolinnamen boven de UL voorkomen (0-1%) [20, 21]. Uitzondering zijn postmenopauzale vrouwen waarvoor een lagere bovengrens wordt gehanteerd. Bij vrouwen 51-69 jaar had bijna 5% een inname boven de 1500  $\mu\text{g/dag}$ . Bij vrouwen vanaf 70 jaar lag dit percentage lager, namelijk op 2%.

In de Eet Compleet-studie was het percentage jonge kinderen met een retinolinnamen boven de UL hoog, namelijk bij ongeveer een derde van de kinderen. Bijna de helft van de vitamine A-inname was afkomstig van leverproducten, vooral smeerleverworst. Het is hierbij wel de vraag of leverproducten echt dagelijks in het menu van jonge kinderen zit, of dat dit gerelateerd is aan de voedselvoorziening op het kinderdagverblijf. Dit kan de resultaten vertekenen.

### 3.3.2 *Vitamine A-status*

In de periode vanaf 2008 zijn weinig gegevens over de vitamine A-status in Nederland beschikbaar gekomen. Dit beeld komt overeen met de periode voor 2008.

Hoewel een literatuuronderzoek (Pubmed) met de zoektermen 'retinol', 'Netherlands' en 'status' resulteerde in 44 artikelen, waren er maar twee artikelen waar gegevens over vitamine A-status werden gepresenteerd van een ogenschijnlijk gezonde groep Nederlanders.

Eén artikel beschreef een validatiestudie voor het gebruik van gedroogd bloed om de vitamine A-status te bepalen. De gemiddelde plasma retinolconcentratie (n=21) was 1,71  $\mu\text{mol/L}$  (SD: 0,34) [23]. In de tweede studie werd de microvoedingsstofstatus van net gediagnosticeerde Coeliakie-patiënten vergeleken met gezonde Nederlanders (n=24). De gemiddelde serum vitamine A-concentratie voor de controlegroep was 2,5 nmol/L (SD: 0,6), met een range van 1,4-4,0 nmol/L. Niemand uit de controlegroep leek deficiënt (i.e. serum vitamine A < 1,2 nmol/L) [24]. In dit laatste artikel wordt nmol/L als eenheid gebruikt, het is de vraag of dit klopt of dat het  $\mu\text{mol/L}$  zou moeten zijn.

Deze studies geven geen inzicht in de vitamine A-status van de Nederlandse bevolking of subgroepen daarin. Daarvoor zijn de studiepopulaties te klein. In beide studies is serum retinol bepaald, een kwalitatieve indicator die gebruikt kan worden voor het opsporen van deficiëntie op populatieniveau (zie hoofdstuk 2).



## 4 Stand van zaken gezondheidseffecten van lage of hoge vitamine A-inname zoals gerapporteerd in Nederland

In 2008 concludeerde de Gezondheidsraad dat zowel te lage als te hoge inname van vitamine A voorkomt in Nederland, maar dat het onduidelijk is of dit daadwerkelijk een probleem is voor de gezondheid [1]. De gegevens vanaf 2008 laten hetzelfde beeld zien en zijn alleen gebaseerd op schattingen van de vitamine A-inname met voedselconsumptieonderzoek. Met een literatuurstudie is onderzocht of er na 2008 gegevens beschikbaar zijn gekomen die antwoord kunnen geven op de vraag of de mogelijk te lage dan wel te hoge vitamine A-inname in Nederland effecten heeft voor de gezondheid, en dus een probleem vormt. Hieronder volgt eerst een uitleg van de gebruikte methode, waarna de resultaten voor de lage inname worden weergegeven gevolgd door de resultaten voor de hoge inname. Aangezien de hoge inname vooral bij jonge kinderen wordt gezien, is het onderzoek tot die groep beperkt.

### 4.1 Methode literatuurstudie gezondheidseffecten van lage vitamine A- dan wel hoge retinoliname

Er is van uitgegaan dat de stand van de wetenschap tot 2008 beschikbaar is in het rapport 'Naar een adequate inname van vitamine A' van de Gezondheidsraad uit 2008 [1].

Tabel 4.1 Overzicht van zoektermen en aantal gevonden artikelen voor deelvragen over lage en hoge vitamine A-inname

	Deelvraag	
	a Lage inname	b Hoge inname
<i>Zoektermen</i>	vitamin A deficiency malnutrition health health status complications mortality	hypervitaminosis A toxicity preschool child adverse effects liver enzymes
<i>Aantal artikelen</i>	76/90 <sup>b</sup>	95
<i>Aantal geïncludeerde artikelen<sup>a</sup></i>	11	11

<sup>a</sup> exclusiecriteria: artikelen voor 2008, doelgroep niet representatief voor Nederland, geen relatie inname/status en gezondheidseffecten beschreven

<sup>b</sup> resultaat van twee afzonderlijke zoekacties; 1<sup>e</sup> zoekactie heeft gebruik gemaakt van de zoektermen vitamin A deficiency, malnutrition, complications en mortality, in de 2<sup>e</sup> zoekactie is gebruik gemaakt van health en health status

Om de deelvragen over gezondheidseffecten van een lage vitamine A- dan wel hoge retinoliname van vitamine A te kunnen beantwoorden is literatuuronderzoek uitgevoerd met behulp van Embase en Medline over de periode 2008 tot en met 2016 (Tabel 2.1). De gevonden abstracts zijn gescreend op relevantie. Vervolgens is van de overgebleven artikelen de volledige tekst gelezen, en artikelen die voldeden aan de volgende voorwaarden werden meegenomen in het onderzoek: artikel

van 2008 of later, doelgroep (bijvoorbeeld jonge kinderen bij hoge retinolname), relatie inname/status en gezondheidseffect beschreven. Er is hierbij specifiek gezocht naar studies naar gezondheidseffecten en niet naar studies waarin alleen vitamine A-status werd beschreven.

#### **4.2 Resultaten gezondheidseffecten van lage vitamine A-inname**

De wetenschappelijke literatuur vanaf 2008 beschrijft vitamine A deficiëntie in ontwikkelingslanden en de effecten van suppletie met vitamine A op serum retinol, hemoglobine niveaus en op het terugdringen van deficiëntie, anemie, infecties en mortaliteit (Bijlage I samenvatting van de literatuur [25-35]). Er zijn geen publicaties gevonden met studies naar gezondheidseffecten geassocieerd met lage vitamine A-inname, in de range zoals voorkomt in de Nederlandse bevolking.

#### **4.3 Resultaten gezondheidseffecten van hoge vitamine A-inname bij jonge kinderen**

De literatuur vanaf 2008 beschrijft studies naar de effecten van eenmalig of meermalig toegediende hoog gedoseerde vitamine A-supplementen op de gezondheid van baby's en jonge kinderen in ontwikkelingslanden. Hierbij worden megadoses gebruikt van 50.000 tot 200.000 Internationale Eenheden (IE), wat gelijk staat aan 15.000 tot 60.000 µg retinol. Dit is 18-75 keer hoger dan de UL die is vastgesteld door EFSA voor kinderen van 1-3 jaar; namelijk 800 µg retinol per dag [8]. Deze studies geven geen inzicht in de mogelijk nadelige gezondheidseffecten bij gebruikelijke retinolname die minder extreem boven de UL ligt, zoals het geval is bij jonge kinderen in Nederland. In Bijlage II is een samenvatting weergegeven van de literatuur [36-46].



## 5 Stand van zaken relatie hoge retinolname en botgezondheid

Vitamine A-toxiciteit is bij verschillende diersoorten geassocieerd met veranderingen in de botten, maar er is wel verschil in het tolerantieniveau [47]. Ook bij mensen met een voedingspatroon met zeer hoge retinolconcentraties, zoals in de Arctische regio, zijn effecten op de botten gevonden. Studies met celculturen laten zien dat er een verhoogde botresorptie is en een verlaagde botaanmaak, dit kan mogelijk leiden tot verlies van botmassa. Dit geeft aan dat zeer hoge retinolname een nadelig effect heeft op de botten, maar de associatie met een minder hoge retinolname en botgezondheid is nog niet duidelijk.

De Scientific Committee on Food (SCF, voorloper EFSA) heeft in 2002 voor vrouwen die de overgang hebben doorgemaakt een lagere maximale retinolname geadviseerd (i.e. 1500 µg/d) dan de UL die is vastgesteld voor volwassenen (i.e. 3000 µg/d). De achterliggende redenen zijn aanwijzingen dat het risico op botbreuken toeneemt bij deze vrouwen bij een hogere retinolname. Post-menopauzale vrouwen hebben een verhoogd risico op osteoporose en botbreuken en zouden onvoldoende beschermd zijn met de UL afgeleid voor volwassenen. In haar rapport van 2008 geeft de Gezondheidsraad aan dat er suggesties zijn voor de relatie tussen hoge retinolname en botgezondheid, maar geen hard bewijs.

Met een literatuurstudie is bestudeerd of er na 2008 gegevens beschikbaar zijn gekomen die aanvullend inzicht kunnen geven in de relatie tussen hoge retinolname en botgezondheid. Hieronder volgt een uitleg van de methode gevolgd door de resultaten van de literatuurstudie.

### 5.1 Methode literatuurstudie relatie hoge retinolname en botgezondheid

Er is van uitgegaan dat de stand van de wetenschap tot 2008 beschikbaar is in het rapport 'Naar een adequate inname van vitamine A' van de Gezondheidsraad uit 2008.

Er is een literatuuronderzoek uitgevoerd in Embase en Medline over de periode 2008 tot en met 2016 (Tabel 5.1). De gevonden abstracts zijn gescreend op relevantie. Vervolgens is van de overgebleven artikelen de volledige tekst gelezen, en artikelen die voldeden aan de volgende voorwaarden werden meegenomen in het onderzoek: artikel van 2008 of later, doelgroep representatief voor Nederland, relatie inname/status en gezondheidseffect beschreven.

Tabel 5.1 Overzicht van zoektermen en aantal artikelen voor deelvraag botgezondheid

	<b>Deelvraag c Botgezondheid</b>
<i>Zoektermen</i>	retinol retinol intake bone density fractures
<i>Aantal artikelen</i>	31
<i>Aantal geïncludeerde artikelen<sup>a</sup></i>	16

<sup>a</sup> exclusiecriteria: artikelen voor 2008, doelgroep niet representatief voor Nederland, geen relatie inname/status en gezondheidseffecten beschreven

## 5.2 Resultaten relatie hoge retinolinname en botgezondheid

Er werden in totaal één meta-analyse, twee overzichtsartikelen en dertien originele artikelen gevonden die gepubliceerd waren in de periode 2008-2016 (zie Bijlage III voor een samenvatting).

De meta-analyse bevatte gegevens van twaalf prospectieve studies. De conclusie van deze meta-analyse is dat er geen bewijs is voor een verhoogd risico op totaal botfracturen bij een hoge vitamine A/retinolinname, maar wel voor een verhoogd risico op heupfracturen [48]. Voor inname van  $\beta$ -caroteen werd geen verband gevonden. Een gepoolde analyse van de studies naar retinolstatus in het bloed en fracturen liet een U-vorm zien, waarbij zowel lage als hoge status geassocieerd was met een hoger risico op heupfracturen, maar niet met het totaal aan fracturen. Hierbij moet opgemerkt worden dat er per subonderdeel (vitamine A- of retinol- of  $\beta$ -caroteen inname/status geassocieerd met totaal aan fracturen of heupfracturen) in deze meta-analyse een beperkt aantal studies waren, namelijk twee tot vijf. De studies die geen significant effect op totaal aan fracturen lieten zien, zagen dit ook niet voor heupfracturen. De studies die wel een significant effect lieten zien bij heupfracturen, hadden het totaal aan fracturen niet bestudeerd.

Van de dertien originele studies zijn er drie [49-51] meegenomen of genoemd in de hierboven beschreven meta-analyse [48]. Deze drie studies vonden geen associatie van vitamine A/retinolinname of status met fracturen in het algemeen, één studie vond wel een verhoogd risico bij mensen met lage vitamine D-status [51]. De overige studies laten geen eenduidig resultaat zien in het verband tussen hoge inname/status van vitamine A/retinol en botgezondheid. In een aantal studies werd geen associatie gevonden [52, 53], in anderen werd een positieve associatie gevonden met botmineraaldichtheid en/of lager risico op fracturen [54-57], maar dit werd soms vooral gezien bij mensen met overgewicht [58]. Andere studies vonden juist een verhoogd risico op fracturen bij mensen met hoge retinol/vitamine A-inname/status [59], vooral bij mensen met een lage vitamine D-status [60, 61].

De twee overzichtsartikelen lijken vooral geschreven om aan te geven dat bij voeding en botgezondheid niet alleen vitamine D en calcium

belangrijk zijn, maar dat ook andere voedingsstoffen, waaronder vitamine A, een rol spelen [62, 63].

De meeste studies hierboven genoemd, zijn observationeel, cross-sectioneel of patiënt-controle onderzoek. Een gevaar van deze laatste twee typen onderzoek is 'reverse causality'. In dat geval wordt er een omgekeerd verband gevonden, wat veroorzaakt wordt door een verandering in voedingspatroon naar aanleiding van bepaalde klachten. Een ander belangrijk punt is dat de relatie vitamine A/retinol en botgezondheid mogelijk een effect op langere termijn is, waarvoor longitudinale studies nodig zijn waarin mensen langere tijd gevolgd worden. In dit literatuuronderzoek zijn vier longitudinale studies gevonden [49-52, 58], met een opvolgtijd variërend van 1 tot 16 jaar. Hierin werd, op een studie na, geen algemene associatie met fracturen of botgezondheid gevonden, maar wel voor specifieke groepen (lage vitamine D-status of overgewicht). Niet in alle studies is gecorrigeerd voor dezelfde mogelijk versturende factoren.

Hoewel de relatie tussen vitamine A/retinol en botgezondheid werd onderzocht, werd de inname van vitamine A/retinol lang niet altijd gerapporteerd en ook werd de inname uit supplementen niet altijd meegenomen. Dit laatste kan leiden tot misclassificatie. Soms werd alleen naar de inname van retinol gekeken, soms naar totaal vitamine A, waarbij dan verschillende conversiefactoren werden toegepast voor de omrekening van provitamine A. Bij onderzoeken waarbij gebruik werd gemaakt van biomarkers voor vitamine A-status, werd serum of plasma retinol gemeten en in één studie ook serum retinol bindend eiwit. Gezien de goede homeostatische regulatie, is het de vraag of serum retinol een goede biomarker is om de relatie met botgezondheid te onderzoeken. In de overzichtsartikelen wordt gesuggereerd om retinylesters als maat voor hoge vitamine A-status of retinol isotoop verdunning als maat voor vitamine A-opslag in de lever te gebruiken [62, 63].

Uit dit literatuuronderzoek kunnen geen eenduidige conclusies getrokken worden met betrekking tot de relatie tussen een hoge retinolname en botgezondheid.



## 6 Conclusie en advies

De literatuur verschenen sinds 2008 kan geen antwoord geven op de vraag of een lage inname van vitamine A dan wel een hoge retinolinnname, in de range zoals voorkomt in Nederland, leidt tot gezondheidseffecten. De consumptiegegevens van na 2008 laten een zelfde beeld zien als voor 2008, namelijk dat er zowel lage als hoge inname voor lijkt te komen. Ook is er nog geen duidelijkheid over het mogelijke effect van hoge retinolinnname op de botgezondheid. Hieronder wordt een aantal suggesties gedaan voor vervolgonderzoek dat kan helpen om een antwoord te vinden op de voorliggende vragen. Hierbij wordt nog niet concreet beschreven met welke bestaande (lopende) studies wellicht samengewerkt kan worden. Ook wordt nog niet in detail beschreven hoe een dergelijk studie eruit moet komen te zien.

### 6.1 **Gezondheidseffecten van lage dan wel hoge vitamine A-inname in Nederland**

Als voedselconsumptieonderzoek aanwijzingen geeft voor een mogelijk te lage inname, is een gebruikelijke volgende stap om dit te verifiëren met voedingsstatusonderzoek. In het geval van vitamine A is het meten van de status niet zo eenvoudig als voor andere voedingsstoffen. Er zijn verschillende biomarkers, maar deze zijn niet allemaal even specifiek. Daarnaast is er in de praktijk verschil in de uitvoering van het meten van biomarkers.

Het doel van voedingsstatusonderzoek voor vitamine A kan tweeledig zijn. Enerzijds om te bestuderen of de in voedselconsumptieonderzoek gevonden aanwijzingen voor te lage, dan wel te hoge inname bevestigd kunnen worden (monitoren). Anderzijds, om te bestuderen of er gezondheidseffecten te verwachten zijn bij een lagere dan wel hogere vitamine A-inname (etiologie). Hieronder volgt apart een beschouwing van lage vitamine A-inname (paragraaf 6.1.1) en daarna van hoge retinolinnname (paragraaf 6.1.2).

#### 6.1.1 *Lage vitamine A-inname*

Door bij een representatieve groep de vitamine A-status te meten, kan een uitspraak worden gedaan in hoeverre vitamine A-deficiëntie of te hoge inname in Nederland voorkomt.

Door het invasieve karakter lijkt de gouden standaard, het meten van de vitamine A-voorraad in de lever met behulp van een leverbiopt, geen haalbare mogelijkheid om de vitamine A-status te bepalen bij een grote groep mensen.

Een alternatief is de isotoop verdunning test. Dit is een marker voor de vitamine A-voorraad in de lever en kan deze voorraad over een groot bereik meten, van deficiëntie tot toxiciteit. Dit geeft naast inzicht in de prevalentie van tekort of teveel, ook inzicht in de verdeling van de vitamine A-levervoorraad in een populatie en hoe dit zich verhoudt tot de afkapwaarden. Omdat bij deze methode een isotoop moet worden ingenomen en de methode relatief kostbaar is, is het lastig om dit bij

een grote groep mensen uit te voeren. Het is bovendien niet mogelijk om dit te meten in biologisch materiaal dat al is verzameld in bijvoorbeeld (lopende) cohortstudies. Er zal een specifieke studie voor opgezet moeten worden.

Serum retinol wordt in veel studies gebruikt als biomarker voor de vitamine A-status. Hoewel deze biomarker een beperkter bereik heeft, zou deze gebruikt kunnen worden om in een bevolkingsgroep inzicht te krijgen in hoeverre deficiëntie voorkomt; de afkapwaarde 0,7  $\mu\text{mol/L}$  (i.e. 20  $\mu\text{g/dL}$ ) wordt veel gebruikt. Een voordeel is dat deze methode minder invasief is dan de hierboven beschreven methodes, en mits het bloed op de juiste manier is bewaard mogelijk ook nog gemeten kan worden in monsters die al zijn verzameld in eerder (lopend) onderzoek. Vanwege de homeostase is deze biomarker niet geschikt om de mate van levervoorraad te schatten.

Nachtblindheid, een symptoom van vitamine A-gebrek, komt in Nederland vrijwel niet voor. Het is mede daarom de verwachting dat een vitamine A-deficiëntie zoals bepaald kan worden met serum retinol, ook weinig voorkomt. Gegevens uit de Verenigde Staten laten zien dat hoewel een hoog percentage mensen een inname onder de gemiddelde behoefte heeft, het percentage met een laag serum retinol ( $< 20 \mu\text{g/dL}$ ) gering is [64, 65].

Om bevestiging te krijgen dat dit in Nederland ook zo is, zou met behulp van serum retinol de vitamine A-status kunnen worden bepaald in een representatieve onderzoeksgroep. Aangezien de verwachte prevalentie laag is, zal deze onderzoeksgroep groot genoeg moeten zijn om dit goed te kunnen besturen. Een andere optie is om bij personen waarvan op basis van hun voedingspatroon wordt verwacht dat zij een lage vitamine A-inname hebben serum retinol te meten. Hoewel dit geen beeld geeft van een mogelijk probleem bij de hele bevolking, geeft het wel inzicht in de voorziening bij een mogelijke risicogroep.

Bovenstaande optie voor onderzoek, geeft alleen uitsluitel over een inadequate levervoorraad, maar geen inzicht in een suboptimale levervoorraad. Dit kan met de isotoop verdunningstest worden bepaald. Dit onderzoek zou beperkt kunnen worden tot een onderzoeksgroep die op basis van het voedingspatroon een verwachte lage vitamine A-inname heeft. Nadeel is dat dit geen inzicht geeft in de spreiding van de vitamine A-levervoorraad bij verschillende inname hoeveelheden en dat de associatie tussen vitamine A-inname en -status (levervoorraad) maar over een beperkte range in kaart kan worden gebracht. Wel geeft het inzicht in hoeverre suboptimale levervoorraad vitamine A voorkomt bij een risicogroep. Mocht een suboptimale levervoorraad voorkomen, dan zou onderzoek gedaan kunnen worden of dit geassocieerd is met gezondheidseffecten, bijvoorbeeld ten aanzien van zicht/ogen of infectiegevoeligheid.

Bij elk type onderzoek is het belangrijk om rekening te houden met mogelijk versturende factoren, zoals besproken in hoofdstuk 2.

### 6.1.2 *Hoge retinoliname bij jonge kinderen*

Stapeling van vitamine A in de lever door te hoge retinoliname kan worden gemeten met behulp van een leverbiopt. Dit is een invasieve manier, zeker bij jonge kinderen, en lijkt daarom geen haalbare optie.

Met behulp van de isotoop verdunning test kan de levervoorraad vitamine A worden geschat, ook in het hoge gebied. Hoewel het minder invasief is in vergelijking met een leverbiopt, moet bij deze methode wel isotoop worden ingenomen en bloed worden afgenomen op twee verschillende momenten, bovendien is deze methode relatief kostbaar. Het is bovendien niet mogelijk om deze methode toe te passen als biologisch materiaal al is verzameld in bijvoorbeeld (lopende) cohortstudies. Er zal een specifieke studie voor opgezet moeten worden.

Serum retinyl esters kunnen ook gemeten worden als indicator van hypervitaminose A, net als leverenzymen (bijvoorbeeld ALAT, ASAT) [17, 18]. Dit is minder invasief en kostbaar in vergelijking met de hierboven beschreven opties.

Net als bij onderzoek naar lage vitamine A-status, geldt ook voor hoge status, dat er verschillende opties zijn voor onderzoek afhankelijk van de vraagstelling. Om inzicht te krijgen of er mogelijk effecten zijn van de hoge retinoliname, zouden retinyl esters en/of leverenzymen kunnen worden gemeten in het bloed van kinderen met een verwachte hoge retinoliname (risicogroep). Dit geeft dan nog geen inzicht in de eventuele gezondheidseffecten op langere termijn.

De associatie tussen retinoliname aan de hoge kant van de verdeling en stapeling van vitamine A in de lever, kan met de isotoop verdunningsmethode worden onderzocht, omdat hiermee een schatting gemaakt kan worden van de levervoorraad vitamine A.

Bij elk type onderzoek is het belangrijk om rekening te houden met mogelijk versturende factoren, zoals besproken in hoofdstuk 2. En ook met factoren die van invloed zijn op de leverenzymen.

## 6.2 **Hoge retinoliname en botgezondheid**

De relatie tussen hoge retinoliname en botgezondheid is nog onzeker. Hoewel vitamine A-toxiciteit in verband wordt gebracht met nadelige effecten op de botgezondheid [47, 66].

Een beperking van de studies naar vitamine A/retinol en botgezondheid is dat er gebruik wordt gemaakt van biomarkers voor de vitamine A-status die eigenlijk alleen bruikbaar zijn om een schifting te maken tussen te laag, voldoende en eventueel te hoog, zoals serum retinol. Er wordt dus geen biomarker gebruikt waarbij een direct en continu verband is tussen inname en status (zie hoofdstuk 5) [47], maar deze zijn ook lastiger en kostbaarder om te meten. Omdat problemen met de botgezondheid zich op lange termijn ontwikkelen, zullen kortdurende studies geen compleet beeld geven van het verband tussen vitamine A-inname en botgezondheid [63].

Doordat er een verband is tussen vitamine A-toxiciteit en botgezondheid lijkt het niet ethisch om in een langdurige interventiestudie het effect van verhoogde retinolinname op botgezondheid te bestuderen. Retrospectieve studies zijn minder ideaal omdat het voedingspatroon aangepast kan zijn naar aanleiding van gezondheidsklachten of diagnose en daarbij wordt het voedingspatroon nagevraagd van de periode voor de klachten/diagnose, wat onnauwkeurig kan zijn omdat het lastig is het voedingspatroon van enige tijd geleden te rapporteren. Prospectieve studies met een betrouwbare en langetermijnschatting van de retinolinname/status zijn nodig om uitsluitel te kunnen geven over het mogelijke verband met botgezondheid [66]. Daarbij is het ook belangrijk dat, naast retinol, andere voedingsstoffen en factoren die van belang zijn voor de botgezondheid, zoals vitamine D, calcium en overgewicht, worden meegenomen in het onderzoek. Zo kan de potentiële interactie bestudeerd worden [47, 66].

Voor onderzoek naar retinol en botgezondheid lijkt de isotoop verdunning methode een betrouwbare methode om vitamine A-status te meten, maar gezien de invasiviteit en kosten is het de vraag of dit in een langlopend prospectief onderzoek herhaald toegepast kan worden. Andere biomarkers lijken minder geschikt. Een andere optie is om gebruik te maken van de gebruikelijke retinolinname. Dit is minder invasief om te bepalen, maar doordat het eigenlijk alleen via zelfrapportage kan, is het wel gevoelig voor bias. En daarnaast is de schatting van de retinolinname ook afhankelijk van de kwaliteit van de gegevens over samenstelling van voedingsmiddelen die beschikbaar zijn.

Om de relatie goed te kunnen bestuderen, is enige spreiding in de retinolinname in de onderzoeksgroep gewenst. Waarbij vooral ook mensen deelnemen met een hoge retinolinname.

Er zijn verschillende manieren om botgezondheid te meten. Aantal en soort botfracturen is een directe maat en die kunnen in de prospectieve studie worden bijgehouden. Maar er zouden ook indicatoren voor botvorming of botsterkte kunnen worden gemeten, herhaaldelijk gedurende de studie. Wellicht dat het onderzoek zich in eerste instantie kan richten op een groep met verhoogde kans op problemen met de botgezondheid, zoals postmenopauzale vrouwen of mensen met osteoporose.

Of het mogelijk is om bij een bestaand cohort aan te sluiten met onderzoek naar dit onderwerp, hangt ervan af of de gewenste gegevens als worden verzameld of dat het mogelijk is om deze te gaan verzamelen. De mogelijkheden om aan te sluiten bij een bestaand cohort zijn verder niet uitgewerkt.



## 7 Referenties

1. Gezondheidsraad, *Naar een adequate inname van vitamine A*. 2008, Gezondheidsraad: Den Haag.
2. EFSA, *Guidance of EFSA. General principles for the collection of national food consumption data in the view of a pan-European dietary survey*. EFSA journal, 2009. **7**(12): p. 1435.
3. Gezondheidsraad, *Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D*. 2012, Gezondheidsraad: Den Haag.
4. Carriquiry, A.L., *Assessing the prevalence of nutrient inadequacy*. Public Health Nutr, 1999. **2**(1): p. 23-33.
5. Council, N.R., *Nutrient adequacy. Assessment using food consumption surveys*. 1986, National Research Council: Washington D.C.
6. Carriquiry, A.L. and G. Camano-Garcia, *Evaluation of dietary intake data using the tolerable upper intake levels*. J Nutr, 2006. **136**(2): p. 507S-513S.
7. Council, N., *Nordic Nutrition Recommendations 2012*. 2014, Nordic Council of Ministers: Copenhagen. p. 1-629.
8. EFSA, *Tolerable Upper Intake Levels for vitamine and minerals* The EFSA journal, 2006: p. 1-480.
9. Tanumihardjo, S.A., et al., *Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review*. J Nutr, 2016. **146**(9): p. 1816s-48s.
10. WHO, *Priorities in the assessment of vitamin A and iron status in populations. Panama City Panama 15-17 September 2010*. 2012, WHO: Geneva.
11. de Pee, S. and O. Dary, *Biochemical indicators of vitamin A deficiency: serum retinol and serum retinol binding protein*. J Nutr, 2002. **132**(9 Suppl): p. 2895S-2901S.
12. WHO. *Serum retinol concentrations for determining the prevalence of vitamine A deficiency in populations 2011* [cited 2016; Available from: <http://www.who.int/vmnis/indicators/retinol.pdf>].
13. WHO, *Indicators for assessing vitamin A deficiency and their application in monitoring and evaluating intervention programmes*. 1996, WHO: Geneva.
14. Gannon, B.M. and S.A. Tanumihardjo, *Comparisons among Equations Used for Retinol Isotope Dilution in the Assessment of Total Body Stores and Total Liver Reserves*. J Nutr, 2015. **145**(5): p. 847-54.
15. Lietz, G., et al., *Current Capabilities and Limitations of Stable Isotope Techniques and Applied Mathematical Equations in Determining Whole-Body Vitamin A Status*. Food Nutr Bull, 2016. **37**(2 Suppl): p. S87-s103.
16. Ballew, C., et al., *Serum retinyl esters are not associated with biochemical markers of liver dysfunction in adult participants in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994*. Am J Clin Nutr, 2001. **73**(5): p. 934-40.
17. Mondloch, S., et al., *High provitamin A carotenoid serum concentrations, elevated retinyl esters, and saturated retinol-binding protein in Zambian preschool children are consistent with the presence of high liver vitamin A stores*. Am J Clin Nutr, 2015. **102**(2): p. 497-504.

18. Farhangi, M.A., et al., *Vitamin A supplementation, serum lipids, liver enzymes and C-reactive protein concentrations in obese women of reproductive age*. *Ann Clin Biochem*, 2013. **50**(Pt 1): p. 25-30.
19. EFSA, *Scientific opinion on dietary reference values for vitamin A* The EFSA journal, 2015. **13**(3): p. 1-84.
20. Ocké, M.C., et al., *Dutch National Food Consumption Survey-Older adults 2010-2012*. 2013, RIVM: Bilthoven.
21. 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, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM): Bilthoven.
22. De Jong-Rubingh, C. and R.A. Bausche-Goldbohm, *De Eet Compleet Test: 2-daags voedselconsumptie onderzoek onder kinderen van 1-4 jaar die een kinderdagverblijf bezoeken*. 2015, TNO: Zeist. p. 52 (excl. bijlagen).
23. Fallah, E. and S.H. Peighambardoust, *Validation of the Use of Dried Blood Spot (DBS) Method to Assess Vitamin A Status*. *Health Promot Perspect*, 2012. **2**(2): p. 180-9.
24. Wierdsma, N.J., et al., *Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients*. *Nutrients*, 2013. **5**(10): p. 3975-92.
25. Benn, C.S., *Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict?* *Danish Medical Journal*, 2012. **59**(1): p. B4378.
26. Kraemer, K., et al., *Are low tolerable upper intake levels for vitamin A undermining effective food fortification efforts?* *Nutrition Reviews*, 2008. **66**(9): p. 517-25.
27. Awasthi, S., et al., *Vitamin A supplementation every 6 months with retinol in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial*. *Lancet*, 2013. **381**(9876): p. 1469-77.
28. Bezerra, D.S., et al., *Maternal supplementation with retinyl palmitate during immediate postpartum period: potential consumption by infants*. *Revista de saude publica*, 2009. **43**(4): p. 572-579.
29. Cao, J., et al., *Effects of egg and vitamin a supplementation on hemoglobin, retinol status and physical growth levels of primary and middle school students in chongqing, china*. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2013. **22**(2): p. 214-221.
30. da Silva Ribeiro, K.D., et al., *Nutritional vitamin A status in northeast Brazilian lactating mothers*. *Journal of human nutrition and dietetics : the official journal of the British Dietetic Association*, 2010. **23**(2): p. 154-161.
31. Hotz, C., et al., *Vitamin A intake and infection are associated with plasma retinol among pre-school children in rural Zambia*. *Public health nutrition*, 2012. **15**(9): p. 1688-1696.
32. Leenstra, T., et al., *The effect of weekly iron and vitamin A supplementation on hemoglobin levels and iron status in adolescent schoolgirls in western Kenya*. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2009. **63**(2): p. 173-82.
33. Zhang, X., et al., *Effect of biscuits fortified with different doses of vitamin A on indices of vitamin A status, haemoglobin and physical growth levels of pre-school children in Chongqing*. *Public health nutrition*, 2010. **13**(9): p. 1462-1471.

34. Htet, M.K., et al., *The influence of vitamin A status on iron-deficiency anaemia in anaemic adolescent schoolgirls in Myanmar*. Public Health Nutrition, 2014. **17**(10): p. 2325-32.
35. Jimenez, C., et al., *A single dose of vitamin A improves haemoglobin concentration, retinol status and phagocytic function of neutrophils in preschool children*. British Journal of Nutrition, 2010. **103**(6): p. 798-802.
36. Imdad, A., et al., *Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from 6 months to 5 years of age*. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2010. **12**: p. CD008524.
37. Imdad, A., Z. Ahmed, and Z.A. Bhutta, *Vitamin A supplementation for the prevention of morbidity and mortality in infants one to six months of age*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **9**: p. CD007480.
38. Ulbricht, C., et al., *An evidence-based systematic review of vitamin A by the natural standard research collaboration*. Journal of dietary supplements, 2012. **9**(4): p. 299-416.
39. Chen, H., et al., *Vitamin A for preventing acute lower respiratory tract infections in children up to seven years of age*. Cochrane database of systematic reviews (Online) (1); p. CD006090 /2008/.
40. Masanja, H., et al., *Effect of neonatal vitamin A supplementation on mortality in infants in Tanzania (Neovita): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. The Lancet, 2015. **385**(9975): p. 1324-1332.
41. Nante, J.E., et al., *No adverse events after simultaneous administration of 50 000 IU vitamin A and Bacille Calmette-Guerin vaccination to normal-birth-weight newborns in Guinea-Bissau*. European Journal of Clinical Nutrition, 2008. **62**(7): p. 842-8.
42. Newton, S., et al., *Vitamin A supplements are well tolerated with the pentavalent vaccine*. Vaccine, 2008. **26**(51): p. 6608-6613.
43. Aage, S., et al., *Neonatal vitamin A supplementation associated with increased atopy in girls*. Allergy, 2015. **70**(8): p. 985-94.
44. Kiraly, N., et al., *Vitamin A supplementation and risk of atopy: long-term follow-up of a randomized trial of vitamin A supplementation at six and nine months of age*. BMC Pediatrics, 2013. **13**: p. 190.
45. Hayman, R.M. and S.R. Dalziel, *Acute vitamin A toxicity: a report of three paediatric cases*. Journal of Paediatrics & Child Health, 2012. **48**(3): p. E98-100.
46. Perera, P.J., Y.S. Sandamal, and S. Randeny, *Benign intracranial hypertension following vitamin A megadose*. Ceylon Medical Journal, 2014. **59**(1): p. 31.
47. Penniston, K.L. and S.A. Tanumihardjo, *The acute and chronic toxic effects of vitamin A*. The American journal of clinical nutrition, 2006. **83**(2): p. 191-201.
48. Wu, A.M., et al., *The relationship between vitamin A and risk of fracture: meta-analysis of prospective studies*. Journal of Bone & Mineral Research, 2014. **29**(9): p. 2032-9.
49. Ambrosini, G.L., et al., *Plasma retinol and total carotenoids and fracture risk after long-term supplementation with high doses of retinol*. Nutrition, 2014. **30**(5): p. 551-6.
50. Ambrosini, G.L., et al., *No dose-dependent increase in fracture risk after long-term exposure to high doses of retinol or beta-carotene*. Osteoporosis International, 2013. **24**(4): p. 1285-93.

51. Caire-Juvera, G., et al., *Vitamin A and retinol intakes and the risk of fractures among participants of the Women's Health Initiative Observational Study*. American Journal of Clinical Nutrition, 2009. **89**(1): p. 323-30.
52. Hogstrom, M., A. Nordstrom, and P. Nordstrom, *Retinol, retinol-binding protein 4, abdominal fat mass, peak bone mineral density, and markers of bone metabolism in men: the Northern Osteoporosis and Obesity (NO2) Study*. European Journal of Endocrinology, 2008. **158**(5): p. 765-70.
53. Holvik, K., et al., *No increase in risk of hip fracture at high serum retinol concentrations in community-dwelling older Norwegians: the Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies*. American Journal of Clinical Nutrition, 2015. **102**(5): p. 1289-96.
54. Chen, G.D., et al., *Association of dietary consumption and serum levels of vitamin A and beta-carotene with bone mineral density in Chinese adults*. Bone, 2015. **79**: p. 110-5.
55. Engstrom, A., et al., *Retinol may counteract the negative effect of cadmium on bone*. Journal of Nutrition, 2011. **141**(12): p. 2198-203.
56. Park, H.M., J. Heo, and Y. Park, *Calcium from plant sources is beneficial to lowering the risk of osteoporosis in postmenopausal Korean women*. Nutrition Research, 2011. **31**(1): p. 27-32.
57. Sun, L.L., et al., *Associations between the dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of hip fracture in elderly Chinese: a case-control study*. British Journal of Nutrition, 2014. **112**(10): p. 1706-14.
58. De Jonge, E.A.L., et al., *Dietary Vitamin A intake and bone health in the elderly: The Rotterdam Study*. European Journal of Clinical Nutrition, 2015. **69**(12): p. 1360-1368.
59. De Franca, N.A., et al., *Antioxidant intake and bone status in a cross-sectional study of Brazilian women with osteoporosis*. Nutrition & Health, 2013. **22**(2): p. 133-42.
60. Joo, N.S., et al., *Vitamin A intake, serum vitamin D and bone mineral density: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES, 2008-2011)*. Nutrients, 2015. **7**(3): p. 1716-27.
61. Mata-Granados, J.M., et al., *Vitamin D insufficiency together with high serum levels of vitamin A increases the risk for osteoporosis in postmenopausal women*. Archives of Osteoporosis, 2013. **8**: p. 124.
62. Tanumihardjo, S.A., *Vitamin A and bone health: the balancing act*. Journal of Clinical Densitometry, 2013. **16**(4): p. 414-9.
63. Morgan, S.L., *Nutrition and bone: it is more than calcium and vitamin D*. Women's health, 2009. **5**(6): p. 727-37.
64. Rai, D., et al., *Nutritional status as assessed by nutrient intakes and biomarkers among women of childbearing age-is the burden of nutrient inadequacies growing in America?* Public Health Nutr, 2015. **18**(9): p. 1658-69.
65. Health, C.N.C.f.E., *Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population*. 2012.
66. SACN, *Review of dietary advice on vitamin A*. 2005, Public Health England p. 1-94.

## Bijlage 1. Overzicht literatuuronderzoek lage vitamine A-inname

<b>Study</b>	<b>Population</b>	<b>Country</b>	<b>Exposure</b>	<b>Outcome</b>	<b>Vitamin A/retinol levels</b>	<b>Conclusion</b>
<i>Review</i>						
Benn et al. 2012	6 months to 5 years of age 1995-2010 Includes 11 papers.	West Africa	Review on combining Vitamin A and vaccines: convenience or conflict.	Main outcome is mortality.	Not mentioned	They support the hypothesis that vitamin A supplements interact with vaccines with important consequences for mortality.
Kraemer et al. 2008	Not described	-	Review on the safety of vitamin A for food fortification (VAD) in undeveloped countries compared to the risk of low bone density in with an intake below the low tolerable upper intake levels in developed countries.	Safety of vitamin A supplementation and food fortification in undeveloped countries.	Not mentioned	Concern over increased risk of bone fracture associated with vitamin A intakes below the UL among populations in affluent countries conflicts with the need to increase intakes in less developed countries, where populations are at greater risk of VAD and intakes are unlikely to reach UL as diets include fewer foods containing retinol while vitamin A from carotenoids

Study	Population	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
						poses no risk of overdose.
<i>Original articles</i>						
Awasthi et al. 2013	Pre-school children aged 1 to 6 years.	North India	Vitamin A supplementation. 36 blocks were cluster randomly allocated retinol supplementation every 6 months for 5 years and 36 open control. 1: usual care; 2: 6-monthly vitamin A, 3: 6-monthly albendazole; 4: both. Dosage was independent of age.	Effect of vitamin A allocation on any category of mortality.	Not mentioned	DEVTA contradicts the Expectation from other trials that vitamin A supplementation would reduce child mortality by 20-30%, but cannot rule out some more modest effect. Meta-analysis of DEVTA plus eight previous randomised trials of supplementation yielded a weighted average mortality reduction of 11%, reliably contradicting the hypothesis of no effect.
Bezerra et al. 2009	85 women and their infants.	Brazil	Retinol measures in milk were quantified using high performance liquid chromatography. Based on the retinol concentrations obtained in breast milk and through	Retinol concentration in the breastfeeding women's milk and daily consumption of retinol by infants.	The daily provision of retinol to newborns was 1.63 $\mu\text{mol}$ for the controls and 2.9 $\mu\text{mol}$ for the experimental group. Thirty days postpartum, these values were 0.64 $\mu\text{mol/day}$ (controls) and 0.89 $\mu\text{mol/day}$	Maternal supplementation with 200,000 IU of retinyl palmitate during the immediate postpartum period, and promotion of breastfeeding practices, are efficient

Study	Population	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
			simulations, vitamin A consumption among infants 24 hours and 30 days postpartum was calculated.		(experimental group), corresponding to a 39% increase in retinol concentration in the experimental group, in relation to the control group.	for increasing the nutritional status of vitamin A for the mother-child pair.
Cao MD et al. 2013	288 students from four boarding schools aged 10 to 18 years.	China	Vitamin A supplementation and egg consumption.	The effect of egg and vitamin A on improving haemoglobin (Hb) and serum retinol status and physical growth.	The supplementation increased the mean hemoglobin concentration by 7.13 g/L compared with 1.38 g/L in control group ( $p < 0.001$ ), the mean serum retinol concentration by 0.31 $\mu\text{mol/L}$ compared with 0.09 $\mu\text{mol/L}$ in control group ( $p = 0.005$ ).	Results revealed that egg and vitamin A supplementation is an effective and practical method to improve the levels of hemoglobin, serum retinol and prevent the deterioration of growth in terms of weight for primary and middle school students from outlying poverty-stricken areas.
Da Silva Ribeiro 2010	86 lactating mothers aged 18 to 40 years.	Brazil	Serum retinol and vitamin A dietary intake. Women were separated into 2 groups. group A: >50% preformed vitamin A ( $n = 37$ ) and group B: >50% pro-vitamin A carotenoids ( $n = 49$ ).	Relation of serum retinol and CRP concentrations. A comparison of dietary vitamin A, retinol serum and milk in two groups of women.	Serum retinol and total vitamin A ingestion (mean and SD) were higher in group A than in group B ( $1.4 \pm 0.4 \mu\text{mol/L}$ and $2072 \pm 1465.9 \text{ ug RAE}$ versus $1.2 \pm 0.6 \mu\text{mol}$ and $1051.6 \pm 920 \text{ ug RAE}$ , respectively. But colostrum retinol was	On the basis of the intake of pro-vitamin A carotenoids, some women may be at risk of vitamin A deficiency. However, their status is currently normal as indicated by serum and milk

Study	Population	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
					similar in both groups. In group B, 36.7% of the nursing mothers presented a risk of developing vitamin A deficiency, based on their dietary intake.	concentrations.
Hotz et al. 2012	2 to 5 years.	Zambia	Blood samples, modified retinol dose-response test, 24-hr dietary recall, vitamin A content of sugar.	Prevalence of low plasma retinol and prevalence of inadequate vitamin A intake.	The prevalence of vitamin A deficiency was 56% by plasma retinol, 48% with infection-adjusted plasma retinol and 22% by the modified relative dose-response test. The majority of the children (61%) had a current infection. Vitamin A intakes were relatively high (331 to 585 ug RAE) and the prevalence of inadequate intakes was <1% when compared with the EAR (210 and 275 ug RAE) for children aged 1-3 and 4-8 years.	Infection and vitamin A intakes were significantly determinants of plasma retinol. We cannot conclude which indicator more accurately represents the true vitamin A status of the population. Reasons for the persistent high prevalence of vitamin A deficiency in the presence of adequate vitamin A intakes are unclear, but the high rates of infection may play a role.
Leenstra et al. 2009	279 schoolgirls aged 12 to 18 years.	Kenya	4 groups of supplementation 1) iron and vitamin A; 2) iron and vitamin A placebo;	Hemoglobin level.	The effect of iron was independent of vitamin A. The baseline prevalence of vitamin A deficiency was low (6.7%) and no	Because of the low prevalence of VAD at baseline there was insufficient power to assess whether



Study	Population	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
			3) vitamin A and iron placebo; 4) iron placebo and vitamin A placebo. Hemoglobin level was the main outcome measured by a finger-prick blood sample monthly.		sustained increase in hemoglobin was seen with weekly vitamin A (-0.007 g dl (-0.38, -0.35)).	effects of iron or vitamin A supplementation were modified by baseline vitamin A status. Vitamin A supplementation did not have an effect on ferritin concentrations, RBP concentrations, or the risk of malaria.
Zhang et al. 2010	580 pre-school children.	China	4 groups. Group 1 and 2 were given biscuits fortified with vitamin A at 30% of the RAD and 100% of the RDA once a day for 9 months and 3 months, respectively. Group 3 received biscuits containing 20,000 IU vitamin A once a week for 3 months. Group 4 received a 200,000 IU vitamin A capsule just once.	Effects of biscuits fortified with different doses of vitamin A on indices of vitamin A status, haemoglobin and physical growth levels of pre-school children in China.	Not described	Data indicated that consuming vitamin A-fortified biscuits with daily 100% RDA for 3 months has the same effect on the improvement of VAD, anaemia and physical growth as did the weekly 20,000 IU and single 200,000 IU administration in pre-school children.
Htet et al. 2013	Schoolgirls (4 years and older).	Myanmar	Iron and vitamin A status and anthropometry	Serum retinol concentration and RBP was	Not described	Iron deficiency was not the main cause of anaemia in the

<b>Study</b>	<b>Population</b>	<b>Country</b>	<b>Exposure</b>	<b>Outcome</b>	<b>Vitamin A/retinol levels</b>	<b>Conclusion</b>
			among anaemic adolescent schoolgirls from Myanmar and the influence of vitamin A on Fe-deficiency anaemia (IDA).	used as an indicator for vitamin A status.		present population. The role of vitamin A as well other micronutrients should be taken into account in addressing the problem of anaemia.
<i>Short communication</i>						
Jimenez et al. 2010	86 pre-school children.	Venezuela	Vitamin A supplementation: a single dose or 200,000 IU (60 mg) vitamin A.	Effect on Fe and vitamin A nutritional status, anaemia, phagocytic function of neutrophils and cytokine production, 30 days after supplementation.	Not described	Supplementation of pre-school children with 200,000 IU vitamin A as a single oral dose increased serum retinol and Hb concentrations and could help to decrease vitamin A deficiency and anaemia prevalence in this vulnerable population group.

## Bijlage 2. Overzicht literatuuronderzoek hoge retinolinname

<b>Study</b>	<b>Population</b>	<b>Country</b>	<b>Exposure</b>	<b>Outcome</b>	<b>Vitamin A/retinol levels</b>	<b>Conclusion</b>
<i>Meta-analyses</i>						
Imdad 2010	6 m to 5 years of age at time of recruitment N=43 trials	Asia, Africa, Latin-America, Australia	Vit. A supplementation in different dosages and frequencies vs. placebo	Cause-specific morbidity and side effects.	Not mentioned	Vit. A supplementation reduces incidence of diarrhoea, measles, night blindness and precursors to blindness, and increases risk on vomiting in first 48 hours after supplementation.
Imdad 2016	1-6 months of age at intervention N=12 studies in 22 publications	Bangladesh, Nepal, Turkey, Indonesia, Ghana, Kenya, Peru	Vit. A supplementation ranging from 25,000 IU to 100,000 IU given 1 to 3 times vs. placebo or no supplementation.	Cause-specific morbidity and adverse effects.	Not mentioned	Three times increased risk of bulging fontanelle in the vit. A supplemented group.
<i>Reviews</i>						
Ulbrich 2012	All populations, no selection.	No selection	No selection	No selection	No selection	Vit. A supplementation should be used cautiously in children and infants, as high dose vit. A has been

Study	Population	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
						shown to increase the risk of respiratory infection in preschool aged children and infants less than 1 month of age.
Chen 2008	Children up to 7 yrs of age N=10 studies	-	Vit. A supplementation in megadoses (100,000-200,000 IU) or in lower doses but more frequently (10,000 weekly).	Lower respiratory tract infection and related symptoms.	Not mentioned	Some studies reported an elevated incidence of acute LRTI and symptoms of LRTI in the vit. A group, others did not. Some only found this effect in normal-weight children and not in underweight children.
<i>Original articles</i>						
Masanja 2015	Newborn babies in the first three days of life N=31,999	Tanzania	Vit. A supplementation single dose 50,000 IU vs. placebo.	Adverse events within 3 days of supplementation.	Mean serum retinol age 2 weeks $\mu\text{mol/L}$ : vit. A 0.69 (0.20); placebo 0.69 (0.22). Mean serum retinol-binding protein age 2 weeks $\mu\text{mol/L}$ : vit. A 0.79 (0.20); placebo 0.80 (0.23).	No association with immediate adverse events.
Nante 2008	Newborn babies N=2,145	Guinea-Bissau, West-Africa	Vit. A supplementation single dose 50,000 IU vs. placebo.	Adverse events in first 3 days and in first month after supplementation.	Not mentioned	No association with adverse events within 3 days and within 1 month.

<b>Study</b>	<b>Population</b>	<b>Country</b>	<b>Exposure</b>	<b>Outcome</b>	<b>Vitamin A/retinol levels</b>	<b>Conclusion</b>
Newton 2008	Newborn babies N=1,077	Ghana	Vit. A supplementation 15 mg RE (50,000 IU) 3 times (6, 10 and 14 weeks after birth) vs. no supplementation.	Adverse events within 24 hours and within 1 month.	Not mentioned	Fewer reports of illnesses and fever within 24 hours in the supplementation group. However, 5 of 6 deaths were in the supplementation group.
Aage 2015	Newborn babies, follow-up until 8-11 years of age N=1,430	Guinea-Bissau, West-Africa	Vit. A supplementation single dose 50,000 IU vs. placebo.	Atopy and parent-reported symptoms of atopic disease.	Not mentioned	Vit. A supplementation was associated with significantly increased risk of atopy (1.78) and wheezing in females (1.80), but not in males.
Kiraly 2013	Infants 6-9 months of age, followed until 4-7 years of age N=462; 274 skin prick test	Guinea-Bissau, West-Africa	Vit. A supplementation 100,000 IU once or twice vs. placebo.	Atopy	Not mentioned	No association with atopy.
<i>Case studies</i>						
Hayman 2012	23-month old girl	New Zealand	Consumption of four pieces of fish liver.	-	-	Symptoms: vomiting, irritability, sore eyes and red peeling rash on face.

<b>Study</b>	<b>Population</b>	<b>Country</b>	<b>Exposure</b>	<b>Outcome</b>	<b>Vitamin A/retinol levels</b>	<b>Conclusion</b>
Perera 2014	Two six-month old boys and one seven-month old boy.	Sri Lanka	Megadose of vit. A.	-	-	Vomiting, bulging fontanelle, bilateral early papilloedema.

## Bijlage 3. Overzicht literatuuronderzoek relatie hoge retinolname en lage botdichtheid

Rood: Negatief effect op botgezondheid; Grijs: Slechts in sommige groepen een negatief effect op botgezondheid, niet in hele populatie;  
Groen: Positief effect op botgezondheid; Wit: Geen effect op botgezondheid

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
<i>Meta-analyses</i>							
Wu 2014	N.a.	12 prospective studies. Age range 15-95 yrs. 7 studies with women, 1 with men, 4 with both men and women.	No selection	8 vitamin A intake studies, 4 blood retinol level studies.	Hip fracture and total fracture.	<u>Intake studies retinol</u> Lowest group: <200 - <600 µg/d. Highest group: ≥1000 - ≥2103 µg/d. <u>Serum retinol studies</u> Lowest group: <1.58-<1.95 µmol/L. Highest group: ≥2.34-2.64 µmol/L. <u>Plasma retinol study</u> <0.3 - ≥3.4 µmol/L.	There is no evidence that high intake of vitamin A or retinol will increase the risk of total fracture; however, it will increase the risk of hip fracture.
<i>Reviews</i>							
Morgan 2009	N.a.	Not mentioned	No selection	Intake studies and blood retinol/retinyl ester studies	Different outcomes related to bone health.	Not mentioned	There is mixed evidence related to the effect of vitamin A on

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
				both.			bone health. The selection of the vitamin A metabolite is likely responsible for much inconsistency. Serum retinol is a poor measure of excessive intake. Further studies using improved methodology related to vitamin A analysis should be completed.
Tanumihardjo 2013	N.a.	Not mentioned	No selection	Not mentioned	Different outcomes related to bone health.	Not mentioned	Studies that link vitamin A intake with poor bone health are observational in nature, and not all studies have demonstrated a link between high vitamin A intake and bone fractures. Actual



Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
							vitamin A status needs to be measured in people with low BMD or fracture incidence by total body vitamin A stores with sensitive biomarkers of liver stores, such as stable isotope methods.
<i>Original articles young men</i>							
Hogstrom 2008	Longitudinal study with 2 years follow-up.	78 men aged 22.6 +/- 0.7 yrs at baseline, 73 men at follow-up after 2 years.	Sweden	Serum retinol and serum retinol-binding protein (RBP-4).	Total body BMD, hip BMD, lumbar spine BMD, bone metabolism markers.	Serum retinol: 1.4-4.4 µmol/L; 2.43 +/- 0.49 RBP-4: 36-139 mg/L; 74.0 +/- 19.6.	Serum retinol and RBP-4 did not have significant associations with BMD at 23 yrs of age or with changes in BMD between 23 and 25 yrs. There was a negative association between serum retinol, RBP-4 and osteocalcin,

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
							but this disappeared after adjustment for abdominal fat mass.
<i>Original articles postmenopausal women intake data</i>							
De Franca 2013	Cross-sectional study.	150 postmenopausal women who were undergoing osteoporosis follow-up for at least 3 months.	Brazil	RAE intake (preformed vitamin A and beta-carotene) using a 3-day food diary over non-consecutive days.	Lumbar spine BMD, total body BMD, total femur BMD, femoral neck BMD.	Range: 68.5-5209 µg RAE/day Mean (sd): 698.6 (652.3).	There was an inverse relation between vitamin A intake and lumbar spine BMD. There was no relation with other BMD.
Park 2011	Case-control study.	144 postmenopausal women between 50 and 70 years (72 with first time diagnosis of osteoporosis, 72 age-matched controls).	South-Korea	Vitamin A intake (not sure if this only incorporated retinol, or also beta-carotene) by means of an FFQ with 117 food items.	Lumbar spine BMD, femoral neck BMD, femoral total BMD, osteoporosis.	Q1: ≤814 µg vitamin A Q5: ≥1683 µg vitamin A	Higher intakes of vitamin A are associated with a lower risk of osteoporosis. Significant positive association between vitamin A intake and lumbar spine, femoral neck and femoral total BMD.

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
Caire-Juvera 2009	Longitudinal study with 7 to 12 years of follow-up.	75,747 postmenopausal women aged 50-79 yrs. Follow-up from 1993-1998 until 2005.	USA	Total vitamin A and retinol intake from diet and supplements by means of an FFQ at baseline and 3 yrs after follow-up (mean of the two time-points).	Total fracture, hip fracture.	Retinol (mean (sd)): Q1: 412 +/- 187 µg/d Q5: 1968 +/-1266 µg/d Vitamin A: Q1: <5055 µg RE/d Q5: ≥7508 µg RE/d	No association between retinol or total vitamin A intake and the risk of hip or total fractures. Only an increased total fracture incidence was observed in women with high retinol or total vitamin A intakes and low vitamin D intakes (≤11 µg) (retinol high vs. low: 1.15 (1.03-1.29)).
<i>Original articles postmenopausal women status data</i>							
Mata-Granados 2013	Cross-sectional study.	232 healthy postmenopausal women. Cross-sectional.	Spain	Serum retinol.	Osteoporosis and BMD.	Total group Q1: 33.5-56.6 µgram/dL Q5: 96.1-161.6 µgram/dL Vitamin D deficient group (<20 ng/mL) Q1: 41.8-68.4 µgram/dL	Osteoporosis risk was higher among postmenopausal women with the highest serum retinol levels. This association became stronger in the

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
						Q5: 115.3-201.9 µgram/dL	women with vitamin D deficiency (serum <20 ng/mL).
<i>Original articles older people intake data</i>							
Joo 2015	Cross-sectional study.	6,481 persons aged 50 yrs and over, 2907 men and 3574 women. Women were partially postmenopausal, not mentioned what part.	Korea	Vitamin A intake (RE, retinol and beta-carotene combined) by means of 24 hour dietary recall questionnaire administered by a trained dietician.	Total hip BMD, lumbar spine BMD, femoral neck BMD.	<u>Men</u> T1: ≤379 µg RE, mean 218 T3: 801-2990 µg RE, mean 1353 <u>Women</u> T1: mean 156 µg RE T3: mean 1164 µg RE	A high vitamin A intake was associated with lower BMD in vitamin D deficient men (<50 nmol/L) and with higher BMD in vitamin D sufficient men (>75 nmol/L). In those with adequate vitamin D levels (50-75 nmol/L) vitamin A intake did not affect BMD.
Sun 2014	Case-control study.	1098 women (549 with hip fracture, 549 controls) aged	China	RE intake (preformed vitamin A and beta-carotene)	Hip fracture.	<u>Women</u> Q1 mean: 226 µg RE/d. Q4 mean: 673 µg	A moderate to high dietary intake of RE was associated with

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
		71 yrs +/-7, 354 men (177 with hip fracture, 177 controls) aged 70 yrs +/- 7. Matched by age and sex. Postmenopausal status was not mentioned.		by means of a modified semi-quantitative FFQ.		RE/d <u>Men</u> Q1 mean: 216 µg RE/d Q4 mean:678 µg RE/d	a reduced risk of hip fracture. There was no interaction for sex, so no stratification was performed.
De Jonge 2015	Longitudinal study with mean follow-up of 13.9 years.	2172 male and 3116 female subjects ≥ 55 years of age at baseline (1990-1993). Median age (IQR): 67 (61-73). Women were probably postmenopausal, but is not mentioned specifically. Follow-up 4 times between 1989 and 2004.	The Netherlands	Retinol, beta-carotene and total vitamin A (RE/RAE) by means of an FFQ at baseline with 170 food items.	Femoral neck BMD at 4 visits, fractures reported by GPs in the research areas.	<u>Retinol µg/d median (IQR)</u> Q1: 194 (135-289) Q5: 1021 (594-1518) <u>Vitamin A RAE µg/d median (IQR)</u> Q1: 404 (333-491) Q5: 1417 (1096-1916)	High vitamin A intake was associated with higher BMD, but this association disappeared after adjustment for BMI. High vitamin A intake (mainly retinol) was associated with lower fracture risk, but only in overweight subjects. There was no effect modification by vitamin D intake or status.

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
Ambrosini 2013	Single blinded randomized trial in part 1. One type of intervention in part 2. In both parts no control group.	2322 (664 females and 1658 males) persons with mean age 55 yrs at baseline. All women were probably postmenopausal, but this was not specifically mentioned. Follow-up 1-16 years.	Australia	Retinol and beta-carotene supplementation. Between 1990-1996: 30 mg beta-carotene or 0.75 mg beta-carotene or 7.5 mg RE/d. Between 1997-2005: Everyone received 7.5 mg RE/d.	Fracture at osteoporotic site (spine, hip, femur, arm, ribs, wrist), any fracture. Fractures were determined in hospital database and by questionnaires.	Background vitamin A/retinol intake/status was not presented.	There were no associations between duration of supplementation with high doses of retinyl palmitate and fracture risk, for up to 16 yrs.
<i>Original articles older people status data</i>							
Holvik 2015	Multicenter case-cohort using baseline data from 4 population-based studies combined with registers. All cases and a random sample of controls. Maximum of 10.7 years follow-up.	1154 cases with hip fracture and 1333 controls, aged 65-79 yrs. Distribution men/women not mentioned. Postmenopausal status not mentioned.	Norway	Serum retinol	Hip fractures obtained from the hip fracture register.	<u>Men</u> Q1: $\leq 2.24$ $\mu\text{mol/L}$ Q5: $> 3.80$ $\mu\text{mol/L}$ <u>Women</u> Q1: $\leq 2.08$ $\mu\text{mol/L}$ Q5: $> 3.60$ $\mu\text{mol/L}$	No evidence of an increased hip fracture risk at high retinol concentrations. No evidence that protective effect of vitamin D levels was counteracted by high retinol concentrations.
Ambrosini	Single blinded	2322 (664	Australia	Plasma retinol	Fracture at an	<u>Plasma retinol</u>	Higher retinol

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
2014	randomized trial in part 1. One type of intervention in part 2. In both parts no control group.	females and 1658 males) persons with mean age 55 yrs at baseline. All women were probably postmenopausal, but this was not specifically mentioned. Follow-up 1-16 years.		and total carotene. Retinol and beta-carotene supplementation. Between 1990-1996: 30 mg beta-carotene or 0.75 mg beta-carotene or 7.5 mg RE/d. Between 1997-2005: Everyone received 7.5 mg RE/d.	osteoporotic site (spine, hip, femur, arm, ribs, wrist), any fracture. All fractures were self-reported in questionnaires.	T1: 0.3-2.8 $\mu\text{mol/L}$ T3: 3.4-19.3 $\mu\text{mol/L}$	plasma levels were not associated with an increase in fracture risk.
Engstrom 2011	Observational population-based cohort study (Women's health in the Lund area). However, exposure and outcome were measured at the same time for this study.	606 women aged 54-64 yrs, 39.4% premenopausal, 60.6% postmenopausal. Exposure and outcome were measure at same time.	Sweden	Serum retinol	BMD at the distal forearm and biochemical markers of bone turnover (PTH, bALP and osteocalcin in serum, DPD in urine).	T1: <1.7 $\mu\text{mol/L}$ . mean (sd): 1.5 (0.17) T3: $\geq 2.1$ $\mu\text{mol/L}$ . mean (sd): 2.5 (0.38)	Higher serum retinol was associated with higher BMD at the distal forearm, but in never smokers only. Higher serum retinol was associated with lower osteocalcin and bALP, which may lead to impaired bone

Study	Design	Study sample	Country	Exposure	Outcome	Vitamin A/retinol levels	Conclusion
							formation.
<i>Original articles older people intake and status data</i>							
Chen 2015	Observational, partially prospective cohort (3-5 years follow-up), partially cross-sectional.	2101 women and 1053 men aged 40-75 yrs. 95% of women was postmenopausal.	China	Serum retinol Average dietary intake of vitamin A in RE (retinol and beta-carotene combined) and retinol in past 12 months by means of an FFQ.	BMD of whole body, lumbar spine, total hip and femur neck.	<u>Serum retinol, mean (SD)</u> Q1: 1.16 (0.17) µmol/L Q4: 2.20 (0.43) µmol/L <u>Retinol intake, mean (SD)</u> Q1: 117 (47) µgram/d Q4: 422 (260) µgram/d <u>Vitamin A RE intake, mean (SD)</u> Q1: 405 (114) µgram/d Q4: 929 (526) µgram/d	Higher levels of vitamin A (circulating or dietary in RE) showed a significant protective effect on BMD, especially at the hip site. Retinol intake had no relation with BMD.





**RIVM**

*De zorg voor morgen begint vandaag*