

© Shutterstock

Er heerst wereldwijd een hype rond vitamine D. Enerzijds wordt duidelijk dat vitamine D een veelzijdig molecule is met acties die veel verder reiken dan het bot- en het calciummetabolisme. Anderzijds stelt men vast dat het overgrote deel van de wereldbevolking lage spiegels aan circulerend vitamine D vertoont. Riskeren we ten onder te gaan aan een vitamine D-deficiëntie? We zetten de gegevens op een rijtje.

Prof. Dr. C. Mathieu,
Prof. Dr. A. Verstuyf
 Dienst Endocrinologie en Laboratorium voor Experimentele Geneeskunde en Endocrinologie (LEGENDO), KULeuven

Vitamine D

Een wondermiddel?

SAMENVATTING

Voldoende vitamine D en voldoende calcium zijn essentieel voor het calciummetabolisme en de botgezondheid. UVB-stralen op de huid zijn onze belangrijkste natuurlijke bron van vitamine D. Vitamine D wordt ook, zij het in veel mindere mate, aangebracht via de voeding. De huidige aanbevelingen worden in vraag gesteld. In sommige risicogroepen en bij bepaalde pathologieën zijn sowieso extra's aangewezen. Maar door de ligging van België wint ook de aanbeveling voor een algemene supplementatie aan belangstelling om een adequate vitamine D-bloedspiegel te kunnen handhaven. Om voldoende vitamine D in de huid aan te maken moet de zon voldoende hoog aan de hemel staan en dit is in onze contreien maar het geval vanaf de late lente tot de vroege herfst. In België blijkt niet alleen de calciuminname te laag. Ook een vitamine D-tekort is uiterst courant.

Recente onderzoeksresultaten suggereren dat vitamine D niet alleen belangrijk is voor het calciummetabolisme maar ook een cruciale rol speelt in andere systemen, zoals het immuunsysteem, en bescherming kan bieden tegen kanker. Voorlopig ontbreken nog de vereiste interventiestudies om de algemene bevolking ertoe aan te zetten om hiervoor meer vitamine D in te nemen dan wordt aanbevolen met het oog op een goede botgezondheid. Intussen is het vooral zaak om frequent voorkomende vitamine D-deficiënties te vermijden.

Vitaminen zijn essentiële voedingsstoffen. Ze moeten via de voeding worden ingenomen omdat het lichaam ze zelf niet of onvoldoende kan aanmaken. In strikte zin is vitamine D dus geen vitamine. Het lichaam kan zelf vitamine D aanmaken in de huid (figuur 1). Onder invloed van UVB-licht - dezelfde golflengtestralen als diegene die voor huidpigmentatie en veroudering zorgen - wordt 7-dehydrocholesterol in de huid omgevormd tot vitamine D₃ (1). Gezien de steroidstructuur is dit molecule niet wateroplosbaar. Transport in het bloed wordt pas mogelijk na binding met een draageiwit (vitamine D-bindend proteïne of DBP).

Vitamine D₃ is op zich weinig actief. Het moet twee extra hydroxylatiestappen ondergaan alvorens het efficiënt kan binden aan zijn receptor (nucleaire vitamine D-receptor of VDR). De hydroxylaties vinden plaats met behulp van CYP-enzymes die werken met cytochroom P450 en die zich in verschillende cellen in ons lichaam bevinden. Het grootste deel circulerend vitamine D₃ wordt in de lever gehydroxyleerd op de 25-positie door middel van verschillende 25-hydroxylase-enzymen (figuur 1). Dit proces wordt niet gereguleerd: zo goed als alle vitamine D₃ die wordt aangemaakt in de huid wordt in de lever omgevormd tot 25-hydroxyvitamine D. De tweede hydroxylatiestap gebeurt in de nieren onder impuls van het 1-alfa-hydroxylase-enzym met als resultaat het actieve molecule 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (calcitriol). In tegenstelling tot de eerste hydroxylatiestap wordt deze tweede en laatste stap zeer strikt geregeld door het parathyroidhormoon (PTH), calcium, de fibroblastgroeifactor (FGF) 23 en het 1,25-dihydroxyvitamine D₃ zelf (negatieve feedback). Ook de gehydroxyleerde vormen circuleren in het bloed gebonden aan het DBP.

Inactivatie van vitamine D3 en zijn metabolieten gebeurt eveneens via hydroxylatie door CYP-enzymes maar op andere plaatsen in het molecuule, vooral op koolstof 24. Daarnaast kunnen ook andere modificaties gebeuren. Inactieve metabolieten komen uiteindelijk in de urine terecht.

Bronnen van vitamine D

Zonlicht is onze belangrijkste natuurlijke bron van vitamine D. Vitamine D wordt ook, zij het in veel mindere mate, aangebracht via de voeding. Plantaardige bronnen, vooral fungi en schimmels, leveren vitamine D2 (ergocalciferol). Dierlijke producten, vooral vette vis zoals zalm en makreel, leveren vitamine D3 (cholecalciferol). Boter, room, kaas, lever en eigeel bevatten van nature eveneens wat vitamine D. Moedermelk en koemelk bevatten slechts kleine hoeveelheden vitamine D. De laatste jaren worden ook veel producten tijdens het productieproces "versterkt" met vitamine D (bv. gevitamineerde margarines en bak- en braadproducten, verrijkte ontbijtgranen, zuivelproducten en vruchtensappen).

Rol in het bot- en calciummetabolisme

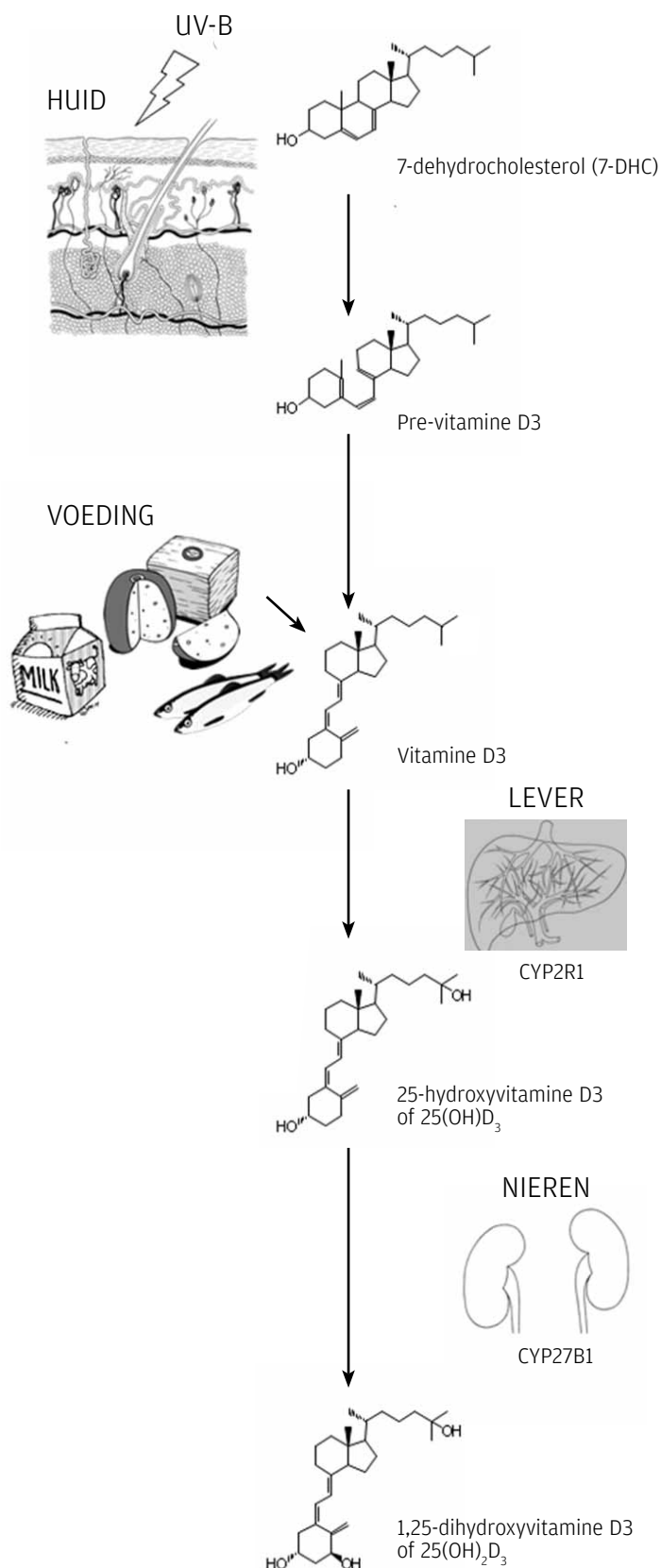
Het pathologische beeld van rachitis of de Engelse ziekte, gekenmerkt door spierzwakte, moeheid en beenderafwijkingen, werd reeds in de 17e eeuw beschreven. Pas in het begin van de 20e eeuw, na de ontdekking van vitamine D3, kon het verband worden gelegd met een tekort aan vitamine D. Latere epidemiologische studies bevestigen dat lage bloedspiegels aan vitamine D geassocieerd zijn met een slechte botkwaliteit. Uit interventiestudies blijkt dat vitamine D- en calciumsupplementen sterkere botten geven (2).

De werking van vitamine D in het bot- en het calciummetabolisme hangt nauw samen met het aanbod aan calcium. Als de voeding voldoende calcium aanbrengt (meer dan 1 g per dag) gebeurt het calciumtransport voornamelijk passief zonder tussenkomst van het actieve 1,25-dihydroxyvitamine D3. Zodra er minder calcium via de voeding wordt aangeboden, stimuleert 1,25-dihydroxyvitamine D3 het actieve calciumtransport in de darm (3). Op die manier kan er meer calcium uit de darm worden opgenomen en in het bot worden gedeponeerd.

Als er te weinig 1,25-dihydroxyvitamine D3 is, wordt er minder calcium uit de darm opgenomen en kan er minder bot worden gemineraliseerd. Als er te weinig calcium via de voeding in de darm wordt aangeboden, zal 1,25-dihydroxyvitamine D3 de botreserves aanspreken en mobiliseren om een tekort aan calcium op te vangen. Stabiele calciumbloedspiegels handhaven is de hoofdtaak van 1,25-dihydroxyvitamine D3 (samen met PTH). Vandaar ook het belang om alle aanbevelingen en studies rond vitamine D en de botgezondheid te lezen vanuit een context van voldoende calciumaanbod.

FIGUUR 1

Syntheseproces van actief vitamine D of 1,25-dihydroxyvitamine D3.



Vitamine D-status voor gezonde botten

Hoeveel vitamine D heeft men nodig om de botten gezond te houden? Voor het antwoord op deze vraag kan men zich baseren op correlaties tussen de serumspiegels van het 25-hydroxyvitamine D3 - zij geven een goed beeld van de vitamine D-status - en de PTH-spiegels. Een toename van het PTH-gehalte impliceert dat het lichaam de vitamine D-status als insufficiënt ervaart. Momenteel tast men nog enigszins in het duister over de gewenste vitamine D-spiegels. De Belgische Hoge Gezondheidsraad stelt dat het serumgehalte aan 25-hydroxyvitamine D3 minstens 20 ng/ml (of 50 nmol/l) moet bedragen (10). Een gehalte lager dan 12 ng/ml (of 30 nmol/l) wijst op een tekort. Deze eerder

conservatieve richtlijnen worden echter in vraag gesteld. Zij zouden immers pas een tekort definiëren op het ogenblik dat de waarden reeds pathologisch zijn en klinisch aanleiding geven tot rachitis of osteomalacie. De internationale consensus die aangeeft dat de serumstreefwaarden ter ondersteuning van een goede botgezondheid liggen tussen 30 en 75 ng 25-hydroxyvitamine D3/ml (of tussen 75 tot 188 nmol/l) vindt meer en meer ingang. Serumspiegels tussen 20 en 30 ng/ml (of tussen 50 en 75 nmol/l) beschouwt men als insufficiënt, serumspiegels lager dan 20 ng/ml (of 50 nmol/l) noemt men deficiënt (tabel 1).

Stabiele calciumbloedspiegels handhaven is de klassieke hoofdtaak van vitamine D.

consensus die aangeeft dat de serumstreefwaarden ter ondersteuning van een goede botgezondheid liggen tussen 30 en 75 ng 25-hydroxyvitamine D3/ml (of tussen 75 tot 188 nmol/l) vindt meer en meer ingang. Serumspiegels tussen 20 en 30 ng/ml (of tussen 50 en 75 nmol/l) beschouwt men als insufficiënt, serumspiegels lager dan 20 ng/ml (of 50 nmol/l) noemt men deficiënt (tabel 1).

Vitamine D-aanbeveling voor gezonde botten

Het gezicht en de handen gedurende 30 minuten tot 1 uur per dag blootstellen aan de zon zou naast een gezonde voeding voor de meeste mensen met een blanke huid volstaan om de vitamine D-behoefte te dekken. Voorwaarde om de huid onder invloed van de UV-stralen voldoende vitamine D te kunnen laten aanmaken, is dat de zon hoog genoeg aan de hemel staan. In onze contreien is dat maar het geval vanaf de late lente tot de vroege herfst. Voor sommige groepen volstaan de natuurlijke bronnen geenszins of zijn ze niet haalbaar. Zij hebben bijgevolg extra vitamine D nodig. Het betreft kinderen, mensen met een donkere huidskleur (meer gepigmenteerd), mensen die te weinig of enkel gesluierd buitenkomen, zwangere vrouwen en

vrouwen die borstvoeding geven en 60-plussers (met toenemende leeftijd neemt de synthese in de huid af). Er gaan ook steeds vaker stemmen op over het feit dat mensen die in meer noordelijke gebieden wonen waar de zon gedurende de helft van het jaar niet hoog genoeg staat om voor voldoende synthese van vitamine D3 in de huid te kunnen zorgen (bv. in België), extra's kunnen gebruiken.

De Belgische Hoge Gezondheidsraad raadt aan om vanaf de geboorte een suppletie te voorzien in de vorm van een voedingssupplement van 10 µg (400 IU) per dag bij kinderen en 10 tot 15 µg (400-600 IU) bij tieners tot de leeftijd van 18 jaar rekening houdend met hun blootstelling aan zonlicht (10). Bij volwassenen bedraagt de aanbevolen inname 10 µg (400 IU) per dag. Die moet oplopen tot 15 µg (600 IU) per dag bij personen met risico op osteoporose en bij 60-plussers en tot 20 µg (800 IU) per dag bij zwangerschap en tijdens de borstvoedingsperiode. Er wordt ten slotte gesteld dat het gebruik van supplementen nodig kan zijn om deze aanbevelingen te halen. Deze opnieuw eerder conservatieve houding inzake vitamine D-suppletie wordt steeds vaker in vraag gesteld in internationale fora. Veel experts suggereren de volwassen bevolking intussen om 20 µg (800 IU) vitamine D per dag te supplementeren. Deze dosis kan dagelijks of in één keer maandelijks in zijn totaliteit worden ingenomen. De internationaal aanbevolen dosis voor kinderen bedraagt eveneens 10 µg (400 IU) per dag en voor ouderen en zwangere vrouwen meer dan 20 µg (> 800 IU) per dag (11). De "Institute of Medicine" (IOM) publiceert in haar rapport van november 2010 een aanbevolen dagelijkse inname van 15 µg (600 IU) per dag vanaf de leeftijd van 1 jaar en van 20 µg (800 IU) per dag voor 70-plussers (12).

Ten slotte moet ook rekening worden gehouden met de mate van absorptie (bv. meer nodig bij patiënten met een vetdiarree of een gastric bypass), met de lichaamsamenstelling (bv. obesitas geeft lagere vitamine D3-spiegels) en met bepaalde pathologieën (bv. nierinsufficiëntie leidt tot lagere 1-alfa-hydroxylase-activiteit waardoor suppletie met het actieve 1,25-dihydroxyvitamine D3 of met het 1-alfa-gehydroxyleerd product nodig is). Voor een gunstig effect van een vitamine D-supplement blijft eveneens een adequate calciumname essentieel.

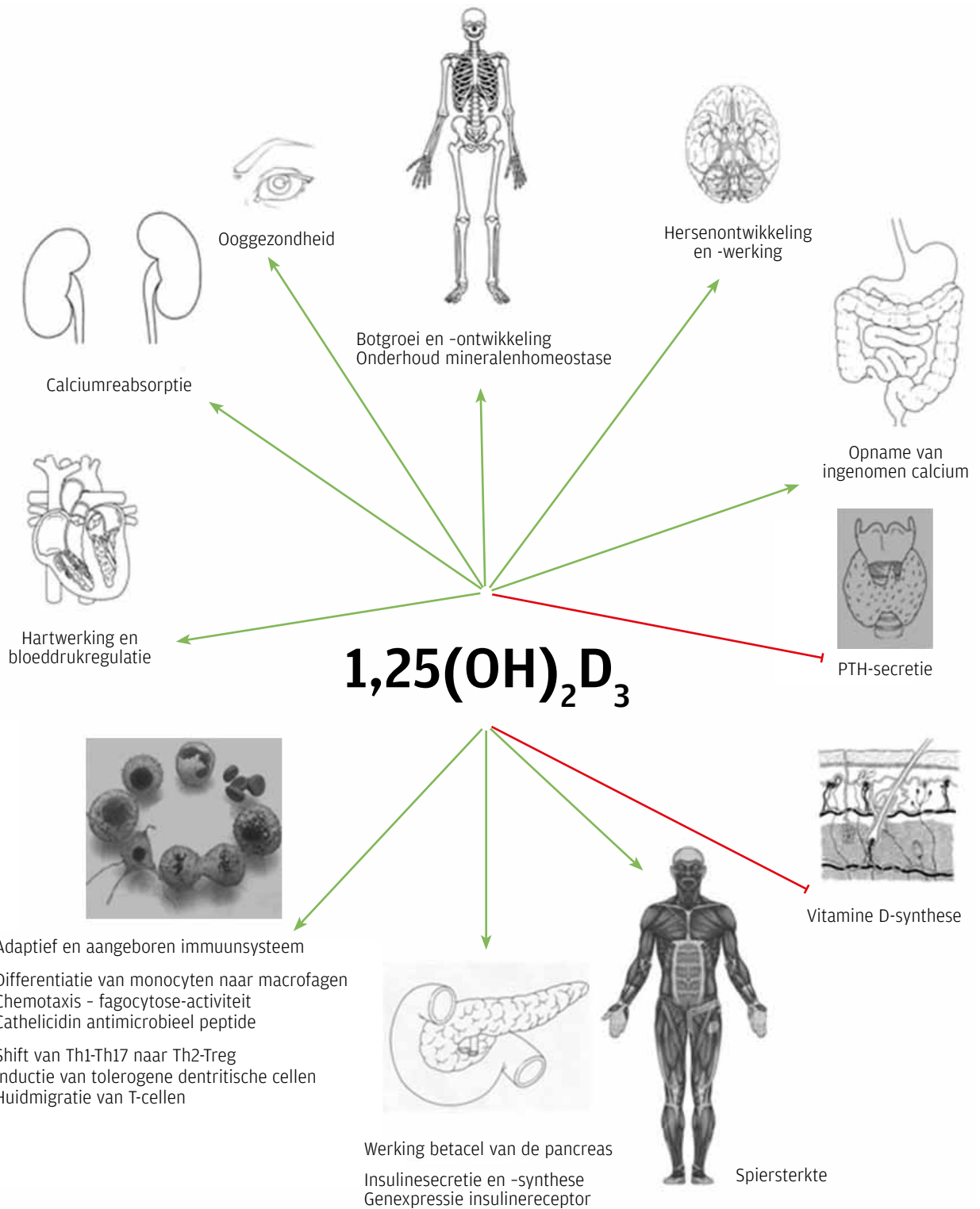
TABEL 1

25-hydroxyvitamine D-status: naar een nieuwe consensus ?

Deficiënt	Insufficiënt	Sufficiënt
< 20 ng/ml (of < 50 nmol/l)	20-30 ng/ml (of 50-75 nmol/l)	> 30 ng/ml (of > 75 nmol/l)

FIGUUR 2

Andere mogelijke functies van vitamine D behalve in het bot- en het calciummetabolisme (4,5,6).
Bijkomende interventiestudies zijn vereist alvorens hierover eenduidige conclusies te kunnen formuleren.



Waakzaamheid is geboden voor de inname van te veel vitamine D. In tegenstelling tot wateroplosbare vitaminen, is vitamine D vetoplosbaar en kan het teveel dus niet zomaar worden uitgescheiden langs de nieren. De maximaal aanvaardbare dosis bedraagt 25 µg (1000 IU) per dag bij kinderen van 0 tot 10 jaar en 50 µg (2000 IU) per dag vanaf de leeftijd van 11 jaar. Hogere dosissen toedienen gedurende een lange periode kunnen toxische verschijnselen geven zoals hypercalcemie en neurologische stoornissen en het risico op nierstenen verhogen (10). De IOM heeft de veilige bovengrens in haar advies van november 2010 vastgelegd op 100 µg (4000 IU) per dag vanaf de leeftijd van 9 jaar. Voor jongere kinderen gelden leeftijdsgebonden lagere grenzen (12).

Vitamine D, veel meer dan alleen een botvitamine

In de jaren 70 en 80 van de 20^{ste} eeuw werden er behalve in de lever en de nieren ook vitamine D-receptoren en vitamine D-activerende enzymen teruggevonden in organen die niets met het bot- en het calciummetabolisme te maken hebben. Deze vaststellingen hebben heel wat onderzoek naar mogelijke andere functies van vitamine D op gang gebracht, bijvoorbeeld in het immuunsysteem, in de insulineproducerende betacel van de pancreas, in hart- en skeletspieren en zelfs in de hersenen (figuur 2) (4,5,6). Op basis van in-vitro- en dierexperimenteel onderzoek werd zelfs gesuggereerd dat vitamine D mogelijk een regulerende rol speelt in de groei en de metastasering van kankercellen.

Vitamine D en het immuunsysteem

Epidemiologische studies hebben een correlatie gevonden tussen een vitamine D-deficiëntie en een verhoogd risico op virale en bacteriële infecties (4). De meeste studies hebben bovendien vastgesteld dat mensen die in hun vroege levensjaren, wanneer het immuunsysteem wordt “geschoold”, vitamine D-deficiënt waren een duidelijk verhoogd risico vertonen op auto-immuunziekten zoals multiple sclerose en type 1 diabetes. Mensen die in hun eerste levensjaren supplementen met vitamine D kregen, leken meer beschermd tegen auto-immuunziekten.

Deze data worden ondersteund door resultaten van in-vitrostudies die verschillende effecten van vitamine D in het immuunsysteem terugvinden: vitamine D laat macrofagen beter werken als antibacteriële en antivirale cellen terwijl hun inflammatoir karakter wordt geremd, dendritische cellen worden omgevormd tot tolerogene cellen en T-lymfocyten worden herschoold van aanvallende naar regulerende cellen. Vitamine D lijkt aan het ideale profiel voor een immunomodulator te voldoen.

Ook uit diermodellen blijkt dat een vitamine D-deficiëntie tijdens vooral de vroege levensperiode het risico op auto-immuniteit verhoogt in genetisch voorbeschikte diermodellen alsook het risico op infecties. Om het immunomodulair potentieel van vitamine D als therapeutikum te exploiteren, heeft men in diermodellen echter zeer hoge dosissen aan vitamine D nodig. Bovendien gaat de voorkeur naar de toepassing van het actief 1,25-dihydroxyvitamine D3 of zelfs van synthetische analogen van 1,25-dihydroxyvitamine D3. Deze analogen werden ontwikkeld met de bedoeling minder effect te hebben op het bot- en het calciummetabolisme en meer op bijvoorbeeld immunomodulatie.

Tot op vandaag ontbreken goede interventiestudies naar de beschermende rol van vitamine D tegen immuunaandoeningen. Dergelijke studies zijn nochtans absoluut nodig als bewijs ter ondersteuning van het gebruik van vitamine D als immunomodulator. Dergelijke onderzoeken bij mensen opzetten is echter niet eenvoudig. Uit diermodellen blijkt dat er voor de exploitatie van immunomodulaire effecten hoge dosissen vitamine D nodig zijn wat het risico op calcemische nevenwerkingen kan verhogen. Uit diermodellen blijkt eveneens dat het grootste effect wordt gezien wanneer men vroegtijdig tussenkomt, namelijk in de periode wanneer het immuunsysteem wordt gevormd. Dit impliceert interventies bij pasgeborenen.

De werkzaamheid van vitamine D als immunomodulator is vandaag alleen nog maar bewezen bij één auto-immuunaandoening, namelijk bij psoriasis. Studies hebben aangetoond dat plaatselijke applicatie van 1,25-dihydroxyvitamine D3 of van synthetische analogen de letsels kan beperken en zelfs doen verdwijnen. Intussen is hiervoor al met succes calcipotriol (Daiwonex®), een analoog van 1,25-dihydroxyvitamine D3, op de markt gebracht.

Vitamine D en kanker

De correlatie tussen lage 25-hydroxyvitamine D-spiegels en een verhoogd risico op kanker is al uitgebreid onderzocht maar zonder eenduidige resultaten.

Een recente meta-analyse vond een omgekeerd evenredig verband tussen 25-hydroxyvitamine D-spiegels en de incidentie van colonkanker (7). Voor andere kankers, zoals borst- en prostaatkanker, zijn de analyses minder duidelijk. In-vitrostudies geven aan dat kankercellen minder prolifereren en beter differentiëren in aanwezigheid van 1,25-dihydroxyvitamine D3. In diermodellen ziet men eveneens bescherming tegen verschillende kankers, maar, zoals voor de immunomodulaire effecten, is dit maar het geval bij hoge dosissen 1,25-dihydroxyvitamine D3 of analogen. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies waren tot nu toe steeds ontworpen met het oog op onderzoek naar het effect van vitamine D op het bot. Kanker als eindpunt was altijd secundair. De “Womens Health Initiative” (WHI)-studie volgde gedurende zeven jaar meer dan 36.000 postmenopauzale vrouwen die dagelijks 400 IU (10 µg) vitamine D en 1 g calcium kregen toegediend en

Behalve de botgezondheid lijden ook andere systemen, bijvoorbeeld het immuunsysteem, onder vitamine D-tekorten.

In België blijkt niet alleen de calciumname te laag. Ook een vitamine D-tekort is uiterst courant.

vergeleek ze met een placebogroep (8). Er werd geen verschil in de incidentie van coloncarcinoma opgetekend. In een andere, kleinere gerandomiseerde controlestudies waarin postmenopauzale vrouwen dagelijks 1100 IU (27,5 µg) vitamine D en 1,4-1,5 g calcium innamen, daalde het algemene risico op kanker (9). Momenteel lopen nog verschillende studies met betrekking tot prostaatkanker, colonkanker en borstkanker, waarin zowel 1,25-dihydroxyvitamine D3 als analogen in hoge dosissen worden uitgetest. De resultaten zullen over ongeveer 3 jaar bekend zijn.

Meer vitamine D innemen?

Op wereldniveau ligt de gemiddelde serumspiegel van vitamine D (gemeten als 25-hydroxyvitamine D) tussen 20 en 30 ng/ml (tabel 1). Dit betekent dat de gemiddelde wereldbevolking op de grens van de insufficiëntie balanceert maar doet ook vermoeden dat ongeveer de helft van de wereldbevolking rondvitamine D-deficiënt is. In België blijkt niet alleen de calciumname te laag. Ook een vitamine D-tekort is uiterst courant en dit zowel bij kinderen als bij volwassenen en vooral op het einde van de winter en het begin van de lente (10). Studies uit de ons omringende landen bevestigen deze problematiek, in het bijzonder bij zwangere vrouwen, adolescenten en ouderen die in een rusthuis verblijven. Ook voor andere groepen neemt de bezorgdheid toe: mensen met een donkere huidskleur, mensen die enkel gesluierd buiten komen, obesen en personen met (geïnduceerde) vetmalabsorptie, zoals na een gastric bypass.

Er zijn weinig voedingsmiddelen die kunnen zorgen voor een voldoende hoge vitamine D-status. Als blijkt dat de aanbevolen en veilige blootstelling aan natuurlijk zonlicht (dit is zonder te verbranden) in onze contreien onvoldoende soelaas kan bieden, zullen bijkomende maatregelen nodig zijn, zoals supplementen voorschrijven (zie vitamine D-behoefte voor gezonde botten).

Over bijkomende gezondheidseffecten van vitamine D zoals immunomodulatie en bescherming tegen kanker heerst nog onduidelijkheid. Er ontbreken ook nog overtuigende placebocontroleerde interventiestudies om hogere dosissen vitamine D dan aanbevolen met het oog op een goede botgezondheid aan te raden. Ten slotte mag men evenmin vergeten dat vitamine D een vetoplosbaar molecuul is, dat bij hoge dosissen aanleiding kan geven tot intoxicaties met onder meer hypercalcemie en nierstenen tot gevolg. In afwachting van bijkomende onderzoeksresultaten blijft het vooral zaak om vitamine D-deficiënties te vermijden.

LITERATUUR

1. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C and M Demay. Vitamin D and human health: Lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine Reviews* 2008; 29: 726-776
2. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, Vanderschueren D, Verschueren S, Kuchuk N, Milisen K en Boonen S. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol* 2010; 73: 277-285
3. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.* 2010;78 (2): 140-145
4. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C and C Mathieu. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 482-496
5. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R and C Mathieu. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 419-446
6. Reddy VS, Good M, Howard PA and JL Vacek. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2010; 106: 798-805
7. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007; 32: 210-216
8. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, Margolis KL, Ockene JK, Phillips L, Pottern L, Prentice RL, Robbins J, Rohan TE, Sarto GE, Sharma S, Stefanick ML, Van Horn L, Wallace RB, Whitlock E, Bassford T, Beresford SA, Black HR, Bonds DE, Brzyski RG, Caan B, Chlebowski RT, Cochrane B, Garland C, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Judd H, Kooperberg CL, Kuller LH, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Lewis CE, Limacher MC, Manson JE. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684-696
9. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586-1591
10. Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België: herziening 2009, nr. 8309. FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu - http://www.health.fgov.be/HGR_CSS/brochures
11. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005; 16 (7): 713-716
12. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. November 30, 2010 - <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>