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

FRONT OFFICE VOEDSEL- EN PRODUCTVEILIGHEID

RISICOBEOORDELING INZAKE VEILIGE MAXMALE RUIMTE VOOR INNAME VAN VITAMINE B_6 UIT SUPPLEMENTEN NAAST VOEDING

Risicobeoordeling aangevraagd door:	NVWA-BuRO
Risicobeoordeling opgesteld door:	RIVM
Datum aanvraag:	08-07-2015
Datum risicobeoordeling:	30-11-2015
Projectnummers:	V/090130

Onderwerp

Vrije ruimte voor vitamine B_6-inname uit supplementen naast inname uit (verrijkte) voeding

Op 20 februari 2013 is door NVWA gevraagd welke ruimte er is voor verschillende bevolkingsgroepen voor inname van vitamine B_6 als supplement naast de voeding. In grote lijnen betekent dit het berekenen van de 'vrije ruimte'. Voor supplementen en voedingsmiddelen bestaat geen maximale limiet voor toevoeging van vitamine B_6. Wel is er een "upper level" (UL; aanvaardbare bovengrens) voor de inname vastgesteld van 25 mg/dag voor volwassenen. Voor kinderen en adolescenten zijn leeftijdsspecifieke ULs vastgesteld, geëxtrapoleerd uit de UL voor volwassenen op basis van het verschil in lichaamsgewicht. Hierop is antwoord gegeven in de brief van 24 april 2013 met kenmerk 022/2013 VPZ/JS/JK/mp. Naar aanleiding van deze brief zijn additionele vragen gesteld. Deze zijn beantwoord in een Front Office beoordeling van 24 maart 2014. De NVWA heeft in 2015 nogmaals aanvullende vragen gesteld. In voorliggend document worden zowel de oorspronkelijke vraag uit 2013 en de aanvullende vragen uit 2014 en 2015 beantwoord. Dit document vervangt daarom de eerder verstuurde brief (d.d. 24 april 2013) en de Front Office beoordeling van 24 maart 2014.

Vraagstelling

Oorspronkelijke vraag:

Er zijn klachten over het gebruik van supplementen met vitamine B_6. Welke ruimte is er voor inname van vitamine B_6 uit supplementen naast inname uit (verrijkte) voeding voor de Nederlandse bevolking?

Aanvullende vragen 2014:

- T.a.v. het eerder opgeleverde document, 97,5^e percentiel van innameverdeling aanleveren, waar deze nog ontbreekt.
- Voer de berekeningen ook uit op basis van gegevens van VCP-jonge kinderen (2005-2006)
- Doe de berekeningen met een andere leeftijdsgroepindeling en neem de verschillen in biobeschikbaarheid tussen voeding en supplementen mee

Aanvullende vragen 2015:

- Voer de berekeningen ook uit op basis van gegevens van VCP-ouderen (2010-2012)
- Maak een keuze t.a.v. de gebruikte correctiefactor om verschillen in biobeschikbaarheid mee te nemen
- Doe de berekeningen voor jonge kinderen (2-6 jaar) opnieuw waarbij de UL wordt geëxtrapoleerd uit de UL voor volwassenen op basis van het lichaamsgewicht zoals gemeten in VCP-jonge kinderen (2005-2006)

Conclusie

Er is ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen naast inname uit (verrijkte) voeding.

Hoeveel ruimte er is hangt af van de leeftijd en van welk percentiel van de vitamine B_6 innameverdeling wordt uitgegaan.

Uitgaande van een hoge inname van vitamine B_6 via (verrijkte) voeding (97,5^e percentiel) is de maximale vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen voor volwassenen circa 22 mg/d, en voor kinderen en adolescenten circa 3,5-13 mg/d (loopt op met de leeftijd).

1. Inleiding

Zowel via (verrijkte) voeding als via supplementen kunnen voedingsstoffen worden ingenomen. Deze totale inname van een voedingsstof zou, om risico's op nadelige gezondheidseffecten te voorkomen, niet boven een aanvaardbare bovengrens van inname (UL) uit mogen komen. Bij innames onder deze UL worden geen gezondheidsrisico's van een te hoge inname verwacht. Zodra de inname boven de UL komt wordt de kans op nadelige gezondheidseffecten groter. Hierbij spelen een aantal factoren mee, waaronder de duur en mate van blootstelling boven de UL en de individuele gevoeligheid. De kans op nadelige gezondheidsrisico's bij overschrijding van de UL hangt ook af van de wijze waarop de UL is afgeleid.
De vrije ruimte die er is voor de inname via supplementen totdat de UL wordt bereikt hangt af van de inname van de voedingsstof(fen) uit de voeding en omgekeerd. Naar aanleiding van gezondheidsklachten na gebruik van supplementen met vitamine B_6, heeft de NVWA aan het RIVM gevraagd welke vrije ruimte er is voor inname van vitamine B_6 uit supplementen voor de Nederlandse bevolking, gegeven de inname uit (verrijkte) voeding. Hieronder wordt deze vraag beantwoord. Hiervoor wordt eerst de UL voor vitamine B_6 toegelicht en wordt een korte beschrijving van de gebruikte methodiek voor het berekenen van de inname-ruimte voor vitamine B6 uit supplementen gegeven. Vervolgens wordt de gebruikelijke (chronische) vitamine B_6 inname gepresenteerd en wordt inzicht gegeven in de ruimte die er is voor inname uit supplementen tot de UL wordt bereikt.

1.1 Aanvaardbare bovengrens van inname voor vitamine B_6

Recent heeft de Gezondheidsraad aangegeven welke voedingsnormen (inclusief UL) ad-interim (totdat de beraadsgroep Voeding de voedingsnormen die recent zijn of zullen worden vastgesteld door de "European Food Safety Authority"(EFSA) heeft getoetst) gehanteerd zullen worden (Brief Gezondheidsraad aan ministerie van VWS, 25 februari 2014 (U8087/RW/jh/535-H4) onderwerp: Ad-interim voedingsnormen). Voor de UL wordt hierin verwezen naar de normen zoals vastgesteld op Europees niveau door "Scientific Committee on Food" (SCF, dit is de voorloper van EFSA). In voorliggend onderzoek is daarom de UL voor vitamine B_6 gebruikt zoals vastgesteld door SCF/EFSA (Tabel 1) [1].

Tabel 1. Overzicht van UL voor vitamine B_6 voor verschillende leeftijdsgroepen, zoals vastgesteld door SCF/EFSA [1]

Leeftijdsgroep (jr.)	Aanvaardbare bovengrens vitamine B_6 (mg/d)
1-3*	5
4-6*	7
7-10*	10
11-14*	15
15-17*	20
≥ 18†	25

* UL geëxtrapoleerd op basis van verschil in lichaamsgewicht, waarbij gebruik is gemaakt van referentie lichaamsgewichten. Deze referentie is het gemiddelde lichaamsgewicht per leeftijdsgroep (zie Bijlage 1 voor meer details)
† UL afgeleid op basis van studies

De UL is vastgesteld op basis van het ontstaan van neurotoxiciteit bij blootstelling aan hoge doseringen vitamine B_6. Bij mensen is het ontwikkelen van deze neurotoxiciteit een langzaam proces, zelfs bij blootstelling aan hoge vitamine B_6 doseringen. Bij doseringen hoger dan 2 gram vitamine B_6 per dag kunnen neurotoxische verschijnselen in minder dan een jaar ontwikkelen. Bij doseringen tot 2 gram vitamine B_6 per dag ontstaan deze verschijnselen meestal na een blootstelling van 12 maanden of langer. Op basis van 'case-reports' is een algemeen geaccepteerde conclusie dat 500 mg pyridoxine per dag potentieel toxisch is voor volwassenen. Voor lagere doseringen is het bewijs minder sluitend, omdat er weinig goed uitgevoerde studies beschikbaar zijn (bijvoorbeeld te korte studieduur). Op basis van enkele studies lijkt er wel een lage incidentie van gezondheidseffecten te zijn van inname van 200 mg vitamine B_6 per dag gedurende 2 jaar en een mogelijk gezondheidseffect bij gebruik van 100 mg vitamine B_6 per dag gedurende 3 jaar. De neurotoxische effecten van een langdurig hoge dosering van vitamine B_6 is omkeerbaar en de klachten zullen verdwijnen als de inname wordt gestopt. De stu-

dies op basis waarvan de UL is vastgesteld zijn 'case-reports' van mensen met neurotoxiciteit gerelateerd aan een vitamine B6 inname uit supplementen en klinische studies waarbij aan deelnemers vitamine B6 supplementen zijn gegeven. Gezien de onzekerheid in de achterliggende gegevens en de benodigde lange tijd voordat de schadelijke effecten na dagelijkse blootstelling aan 100 mg vitamine B_6 optreden is een onzekerheidsfactor van 4 gebruikt om tot een UL van 25 mg/d te komen voor volwassenen. De UL voor kinderen is afgeleid van de UL voor volwassenen, rekening houdend met verschil in lichaamsgewicht tussen kinderen en volwassenen (zie ook Bijlage 1).

De SCF/EFSA stelt in haar rapport dat vitamine B_6 inname uit (verrijkte) voeding ruim onder de UL ligt. Ook de gecombineerde inname uit (verrijkte) voeding en supplementen ligt over het algemeen onder de UL. Wel zijn er aanwijzingen dat in sommige landen hoog gedoseerde supplementen te verkrijgen zijn en dat een klein deel van de bevolking in bepaalde landen een hogere inname heeft dan de UL door de combinatie van (verrijkte) voeding en supplementen [1]. Ditzelfde beeld blijkt uit de VCP. Bij ongeveer 1-2% van de volwassen vrouwen ligt de totale vitamine B_6 inname (uit (verrijkte) voeding en supplementen) boven de UL [2, 3].

1.2 Wetgeving voor vitamine B_6 in voedingsmiddelen en supplementen

De toevoeging van vitamine B_6 aan levensmiddelen is geregeld in 'Warenwetbesluit Toevoeging microvoedingsstoffen aan levensmiddelen'. Deze regeling verwijst ook naar de Europese Verordening (EG) 1925/2006 betreffende de toevoeging van vitaminen en mineralen en bepaalde andere stoffen aan levensmiddelen. Ten aanzien van de hoeveelheid vitamine B_6 die mag worden toegevoegd is echter nog niets geregeld in Europa, hoewel in de Verordening wel staat vermeld dat er maximale verrijkingsniveaus voor alle microvoedingsstoffen zullen worden vastgesteld. In het 'Warenwetbesluit Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen' staat vermeld dat microvoedingsstoffen niet aanwezig mogen zijn in hoeveelheden die schadelijk kunnen zijn voor de volksgezondheid. Bovendien staat vermeld dat vitamine B_6, net als de meeste microvoedingsstoffen, slechts in een dusdanige hoeveelheid mag worden toegevoegd aan een verrijkt levensmiddel dat het totaal aanwezige gehalte bij een redelijk geachte dagelijkse consumptie van dat voedingsmiddel maximaal 100% van de in het Warenwetbesluit opgenomen aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) mag zijn (voor vitamine B_6 is dit 1,4 mg/dag voor volwassenen).

Voor wat betreft supplementen staat in de 'Warenwetregeling Vrijstelling vitaminepreparaten' vermeld dat er geen hoeveelheden in mogen zitten die schadelijk kunnen zijn voor de volksgezondheid. In de Europese Richtlijn 2002/46/EG staat vermeld welke vitamines in voedingssupplementen mogen voorkomen en in welke vorm. Ook staat er vermeld dat er maximumniveaus worden vastgesteld, maar net als voor verrijkte levensmiddelen zijn deze maximumniveaus nog niet vastgesteld.

2. Methode

Voor de berekening van de vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen, gegeven de inname van vitamine B_6 uit (verrijkte) voeding, is gebruik gemaakt van consumptiegegevens van de Nederlandse Voedsel Consumptie Peiling (VCP) en gegevens over de samenstelling van voedingsmiddelen uit NEVO. Voor kinderen van 2-6 jaar is gerekend met VCP-jonge kinderen waarvan de data is verzameld in 2005-2006 en welke is gekoppeld met NEVO-2006. Voor personen van 7-69 jaar is gerekend met gegevens van VCP-basis, verzameld in 2007-2010 en gekoppeld met NEVO-2011. Voor ouderen (≥ 70 jaar) zijn de gegevens verzameld in 2010-2012 (VCP-ouderen) en ook gekoppeld met NEVO-2011. De details over deze gegevensverzamelingen zijn elders beschreven [3-5].

2.1 Berekening vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen gegeven de inname uit (verrijkte) voedingsmiddelen

Om de vrije ruimte voor vitamine B_6-inname via supplementen te berekenen, is gebruik gemaakt van de volgende formule:

vrije ruimte voor supplementen = UL – inname uit (verrijkte) voeding (formule a)

In eerdere studies werd bij soortgelijke berekeningen alleen gebruik gemaakt van een reëel hoge inschatting van de inname uit de voeding, bijvoorbeeld het 95^e of 97,5^e percentiel van de inname verdeling [6-9]. Dit gaf als resultaat een enkele puntschatting van de vrije ruimte voor de inname uit supplementen. Voor de berekening van de vrije ruimte is een nieuw rekenmodel ontwikkeld waarmee op basis van de berekende gebruikelijke inname en bovenstaande formule een verdeling van de vrije ruimte in de populatie wordt berekend [10]. Een groot voordeel van deze nieuwe benadering is dat het meer inzicht geeft in de spreiding binnen een populatie(groep) en dat op basis daarvan de keuze voor een eventuele veilige maximale dagdosering uit supplementen kan worden gemaakt. Een gedetailleerdere beschrijving van de gebruikte rekenmethode is te vinden in Bijlage 2.

2.2 Biobeschikbaarheid

Vitamine B_6 is een verzamelnaam van verbindingen die kwalitatief dezelfde biologische activiteit hebben als pyridoxine. De verschillende vormen hebben een andere biobeschikbaarheid. In supplementen komt vooral de vorm pyridoxine voor, in voeding is het een mix van verschillende verbindingen. Bij de vaststelling van voedingsnormen voor de behoefte aan vitamine B_6 is door de Gezondheidsraad rekening gehouden met het verschil in biobeschikbaarheid tussen vitamine B_6 uit de voeding en uit supplementen [11]. De voedingsnormen zijn vastgesteld als ware vitamine B_6 afkomstig uit voeding. Vitamine B_6 uit supplementen heeft een hogere biobeschikbaarheid dan vitamine B_6 uit de voeding. Vitamine B_6 inname uit supplementen kan worden omgerekend naar voedingsequivalenten door vermenigvuldiging met een factor 1,3. Bij de voedingsnormen die recent zijn afgeleid voor vitamine B_6 door het NORDIC Council wordt niets vermeld over dit verschil in biobeschikbaarheid (http://www.slv.se/en-gb/Startpage-NNR/Public-consultation/).

Bij de vaststelling van de UL voor vitamine B_6 wordt ook door SCF niets gemeld over het verschil in biobeschikbaarheid [1]. In suppletiestudies en 'case-reports', die de basis vormden voor de afgeleide UL (sectie 1.1), is vaak alleen het gehalte vitamine B_6 in de supplementen bekend en is geen informatie beschikbaar over de inname van vitamine B_6 uit de voeding. Zowel het NORDIC Council als de Gezondheidsraad hebben de UL van inname overgenomen van de EFSA [11] (http://www.slv.se/en-gb/Startpage-NNR/Public-consultation/).

Het 'Institute of Medicine'(IoM) uit de Verenigde Staten neemt het verschil in biobeschikbaarheid wel mee in de afleiding van zowel de voedingsnormen voor behoefte als de UL voor inname [12]. De UL die door IoM is afgeleid is uitgedrukt in eenheden pyridoxine (= supplement-equivalenten).

De UL voor volwassenen afgeleid door SCF en IoM is identiek en in beide gevallen vooral gebaseerd op suppletiestudies. Het is dus aannemelijk dat de UL afgeleid door SCF ook is uitgedrukt in supplement-equivalenten. Hiervan uitgaande is in voorliggende studie de vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen berekend in supplement-equivalenten door de inname via de (verrijkte) voeding te vermenigvuldigen met een correctiefactor van 0,75:

*vrije ruimte voor supplementen = UL – 0,75 * inname uit (verrijkte) voeding (formule b)*

Deze berekening wijkt af van de berekening gehanteerd in de VCP-rapporten. Daarin is de vitamine B_6 inname uit (verrijkte) voeding en supplementen op een gelijke manier behandeld (zonder conversie-factoren 1-op-1 opgeteld). Ter vergelijking zullen de resultaten ook op basis van deze manier worden berekend (formule a en Bijlage 3). Deze zullen iets conservatiever zijn dan de berekening op basis van supplement-equivalenten.

2.2 Gebruik van de UL

De UL voor kinderen zoals vastgesteld door SCF/EFSA is geëxtrapoleerd op basis van verschil in lichaamsgewicht uit de UL vastgesteld voor volwassenen. Hierbij is gebruikgemaakt van een gemiddeld lichaamsgewicht per leeftijdsgroep berekend op basis van gegevens uit verschillende Europese landen, waaronder Nederland.

Bij de dataverzameling van VCP-jonge kinderen is het lichaamsgewicht van deze kinderen gemeten. Om inzicht te krijgen in hoeverre het meenemen van het gemeten lichaamsgewicht de uitkomsten van de berekening van de vrije ruimte voor inname van vitamine B6 uit supplementen beïnvloed zijn de berekeningen ook uitgevoerd met een UL die opnieuw is geëxtrapoleerd op basis van het gemeten lichaamsgewicht. Hierbij speelde ook mee dat de UL is vastgesteld door SCF/EFSA voor kinderen van 1-3 jaar op basis van een gemiddeld gewicht voor deze leeftijdsgroep. In VCP-jonge kinderen is geen leeftijdsgroep 1-3 jaar, maar 2-3 jaar beschikbaar, welke waarschijnlijk een ander gemiddeld lichaamsgewicht heeft. Daarnaast is het mogelijk dat Nederlandse kinderen een ander lichaamsgewicht hebben dan het gemiddelde Europese kind. De berekeningen voor jonge kinderen zijn daarom op drie manieren uitgevoerd, namelijk uitgaande van a) de UL zoals vastgesteld door SCF/EFSA (Tabel 1), b) een UL berekend op basis van het gemiddelde lichaamsgewicht per leeftijdsgroep (2-3 jaar en 4-6 jaar) in VCP-jonge kinderen en c) een UL berekend op basis van het individuele lichaamsgewicht per deelnemer in VCP-jonge kinderen. De resultaten van optie a staan beschreven in dit rapport, de resultaten van optie b en c staan weergegeven in Bijlage 1, samen met wat extra achtergrondinformatie over dit onderwerp.

3. Resultaten

3.1 Gebruikelijke vitamine B_6 inname uit (verrijkte) voeding

De mediane (P50) gebruikelijke vitamine B_6-inname uit de (verrijkte) voeding varieerde van 1,0 mg/d voor jonge kinderen 2-3 jaar tot 2,4 mg/d voor mannen van 19-30 jaar (Tabel 2). Bij de hoge percentielen van de innameverdeling bleef de vitamine B_6 inname ver onder de leeftijdsspecifieke UL, zoals vastgesteld door SCF/EFSA (Tabel 1). De vitamine B_6 inname is ook apart berekend voor personen die in de VCP aan hebben gegeven supplementen te slikken met vitamine B_6 en voor personen die dit niet doen. Over het algemeen waren er geen statistisch significante verschillen in de gebruikelijke vitamine B_6 inname uit de voeding tussen gebruikers en niet gebruikers van vitamine B_6-houdende supplementen.

Tabel 2. Verdeling van de gebruikelijke vitamine B_6 inname (mg/d)* uit (verrijkte) voeding (zonder conversiefactoren voor biobeschikbaarheid), exclusief supplementen op basis van VCP-basis (2007-2010), VCP-jonge kinderen (2005-2006) en VCP-ouderen (2010-2012) voor verschillende leeftijdsgroepen

		gebruikelijke vitamine B6 inneming uit voeding (mg/d)						
leeftijd (jr.)		**P5**	**P25**	**P50**	**P75**	**P95**	**P97,5**	**P99**
jongens	2-3	0,6 (0,1)	0,8 (0,1)	1,0 (0,0)	1,2 (0,1)	1,7 (0,2)	2,0 (0,2)	2,3 (0,4)
meisjes	2-3	0,6 (0,0)	0,8 (0,0)	1,0 (0,0)	1,2 (0,1)	1,5 (0,1)	1,7 (0,2)	2,0 (0,3)
jongens	4-6	0,7 (0,0)	0,9 (0,0)	1,2 (0,0)	1,5 (0,1)	2,0 (0,1)	2,3 (0,2)	2,6 (0,2)
meisjes	4-6	0,8 (0,1)	1,0 (0,1)	1,0 (0,0)	1,1 (0,1)	1,4 (0,2)	1,5 (0,2)	1,6 (0,2)
kinderen	7-8	1,3 (0,1)	1,3 (0,1)	1,3 (0,1)	1,5 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)
jongens	9-13	1,0 (0,1)	1,4 (0,1)	1,8 (0,1)	2,2 (0,1)	3,3 (0,4)	3,9 (0,6)	4,7 (0,8)
meisjes	9-13	1,0 (0,1)	1,4 (0,1)	1,6 (0,1)	1,9 (0,1)	2,5 (0,2)	2,8 (0,2)	3,2 (0,3)
jongens	14-18	1,1 (0,2)	1,7 (0,2)	2,1 (0,1)	2,6 (0,2)	3,4 (0,4)	3,8 (0,5)	4,3 (0,6)
meisjes	14-18	1,2 (0,1)	1,5 (0,1)	1,8 (0,1)	2,1 (0,2)	2,7 (0,2)	2,9 (0,3)	3,1 (0,3)
mannen	19-30	1,3 (0,1)	1,9 (0,1)	2,4 (0,1)	3,1 (0,3)	4,3 (0,4)	4,8 (0,6)	5,5 (0,8)
vrouwen	19-30	1,3 (0,2)	1,7 (0,1)	2,0 (0,1)	2,3 (0,1)	2,9 (0,2)	3,2 (0,3)	3,5 (0,4)
mannen	31-50	1,4 (0,1)	1,9 (0,1)	2,2 (0,1)	2,6 (0,2)	3,5 (0,3)	3,9 (0,4)	4,3 (0,5)
vrouwen	31-50	1,0 (0,1)	1,4 (0,1)	1,8 (0,1)	2,2 (0,1)	3,0 (0,1)	3,3 (0,2)	3,7 (0,2)
mannen	51-69	1,4 (0,1)	1,8 (0,1)	2,1 (0,1)	2,4 (0,1)	3,0 (0,2)	3,3 (0,2)	3,6 (0,3)
vrouwen	51-69	1,0 (0,1)	1,4 (0,1)	1,7 (0,1)	2,0 (0,1)	2,7 (0,3)	3,1 (0,4)	3,5 (0,6)
mannen	≥ 70	1,3 (0,1)	1,7 (0,1)	2,0 (0,1)	2,4 (0,1)	3,0 (0,1)	3,3 (0,1)	3,6 (0,2)
vrouwen	≥ 70	1,0 (0,0)	1,4 (0,1)	1,6 (0,0)	1,9 (0,1)	2,4 (0,1)	2,6 (0,1)	2,9 (0,2)

* gepresenteerd als gemiddelde (SD) over 25 bootstrap trekkingen

3.2 Gebruikelijke vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen

Op basis van de gebruikelijke vitamine B_6-inname uit de voeding is de vrije ruimte voor vitamine B_6 inname uit supplementen berekend met behulp formule b (sectie 2.2). Logischerwijs zal de beschikbare ruimte voor inname uit supplementen het laagst zijn bij de hoogste inname uit de (verrijkte) voeding, en vice versa. Dit wil zeggen dat de hoge percentielen van de gebruikelijke vitamine B_6-innameverdeling gekoppeld zijn aan de lage percentielen van de verdeling van de vrije ruimte voor vitamine B_6 inname uit supplementen.

Als wordt uitgegaan van het 2,5^e percentiel van de vrije ruimte verdeling, horend bij het 97,5^e percentiel van de gebruikelijke innameverdeling, dan varieert die ruimte van 3,5 mg/d (± 2*SD: 3,1-3,9) voor jongens van 2-3 jaar tot 23,0 mg/d (± 2*SD: 22,8-23,2) voor vrouwen van 70 jaar en ouder (Tabel 3, Figuur 1). Als wordt uitgegaan van een hoger percentiel, bijvoorbeeld het 5^e, dan neemt de vrije ruimte toe tot respectievelijk 3,7 mg/d (± 2*SD: 3,5-3,9) en 23,2 mg/d (± 2*SD: 23.0-23,4) (Tabel 3, Figuur 1). Het verschil in uitkomst tussen het 2,5^e en 5^e percentiel van de verdeling is klein en niet statistisch significant. De ruimte voor kinderen ligt lager dan voor volwassenen door de lagere

UL voor vitamine B_6 voor kinderen. Bij kinderen neemt de ruimte toe met de leeftijd en is de ruimte over het algemeen groter voor meisjes dan jongens. Bij volwassenen is de ruimte ongeveer gelijk in elke leeftijdsgroep, maar wel iets groter voor vrouwen dan mannen. Bij volwassenen hebben mannen van 19-30 jaar de kleinste ruimte, namelijk 21,4 mg/d (± 2*SD: 21,0-21,8) bij het 2,5^e percentiel.

De vrije ruimte het kleinst is voor de jongste leeftijdsgroep (Tabel 3 en Figuur 1). Ook is te zien dat het verschil in de vrije ruimte voor inname van vitamine B6 uit supplementen tussen het 5^e en 95^e percentiel over het algemeen gering is (≤ 1,5 mg/d). Bij twee leeftijdsgroepen (9-13 jaar en 14-18 jaar) is het verschil groter en is er een grotere spreiding in de vrije ruimte (wijdere verdeling). Dit wordt veroorzaakt doordat er binnen deze leeftijdsgroepen 2 of 3 UL's zijn gebruikt, dit is ook te zien aan de verspringende curves (Figuur 1, Tabel 1 en Bijlage 2).

Tabel 3. Verdeling van gebruikelijke vrije ruimte voor vitamine B_6 inname uit supplementen (mg/d)* naast inname uit voeding totdat de UL wordt bereikt. Berekening op basis van een UL uitgedrukt in supplement-equivalenten

		gebruikelijke vrije ruimte voor vitamine B_6 uit supplementen (mg/d)						
leeftijd (jr.)		**P1**	**P2,5**	**P5**	**P25**	**P50**	**P75**	**P95**
jongens	2-3	3,3 (0,3)	3,5 (0,2)	3,7 (0,1)	4,1 (0,1)	4,2 (0,0)	4,4 (0,0)	4,5 (0,1)
meisjes	2-3	3,5 (0,2)	3,7 (0,2)	3,8 (0,1)	4,1 (0,1)	4,3 (0,0)	4,4 (0,0)	4,6 (0,0)
jongens	4-6	5,1 (0,2)	5,3 (0,1)	5,5 (0,1)	5,9 (0,0)	6,1 (0,0)	6,3 (0,0)	6,5 (0,0)
meisjes	4-6	5,8 (0,2)	5,9 (0,1)	6,0 (0,1)	6,1 (0,1)	6,2 (0,0)	6,3 (0,1)	6,4 (0,1)
kinderen	7-8	8,7 (0,1)	8,8 (0,1)	8,8 (0,1)	8,8 (0,1)	9,0 (0,1)	9,0 (0,1)	9,0 (0,1)
jongens	9-13	6,9 (0,5)	7,5 (0,3)	7,9 (0,2)	8,7 (0,1)	13,1 (0,3)	13,7 (0,1)	14,1 (0,1)
meisjes	9-13	7,9 (0,2)	8,2 (0,1)	8,4 (0,1)	8,9 (0,1)	13,6 (0,1)	13,9 (0,1)	14,2 (0,1)
jongens	14-18	12,4 (0,3)	12,8 (0,2)	13,1 (0,1)	17,3 (1,0)	18,4 (0,1)	18,9 (0,1)	23,6 (0,1)
meisjes	14-18	13,0 (0,2)	13,2 (0,1)	13,4 (0,1)	17,7 (1,1)	18,6 (0,1)	19,0 (0,1)	23,8 (0,1)
mannen	19-30	20,9 (0,6)	21,4 (0,4)	21,7 (0,3)	22,7 (0,2)	23,2 (0,1)	23,6 (0,1)	24,0 (0,1)
vrouwen	19-30	22,4 (0,3)	22,6 (0,2)	22,8 (0,2)	23,3 (0,1)	23,5 (0,0)	23,7 (0,1)	24,1 (0,1)
mannen	31-50	21,8 (0,4)	22,1 (0,3)	22,4 (0,2)	23,0 (0,1)	23,3 (0,1)	23,6 (0,1)	23,9 (0,1)
vrouwen	31-50	22,2 (0,2)	22,5 (0,1)	22,7 (0,1)	23,3 (0,1)	23,6 (0,1)	23,9 (0,1)	24,2 (0,0)
mannen	51-69	22,3 (0,2)	22,5 (0,2)	22,7 (0,2)	23,2 (0,1)	23,4 (0,0)	23,6 (0,1)	23,9 (0,1)
vrouwen	51-69	22,3 (0,4)	22,7 (0,3)	23,0 (0,2)	23,5 (0,1)	23,8 (0,1)	24,0 (0,1)	24,3 (0,1)
mannen	≥ 70	22,3 (0,1)	22,5 (0,1)	22,7 (0,1)	23,2 (0,0)	23,5 (0,0)	23,7 (0,0)	24,0 (0,1)
vrouwen	≥ 70	22,8 (0,1)	23,0 (0,1)	23,2 (0,1)	23,6 (0,0)	23,8 (0,0)	24,0 (0,0)	24,2 (0,0)

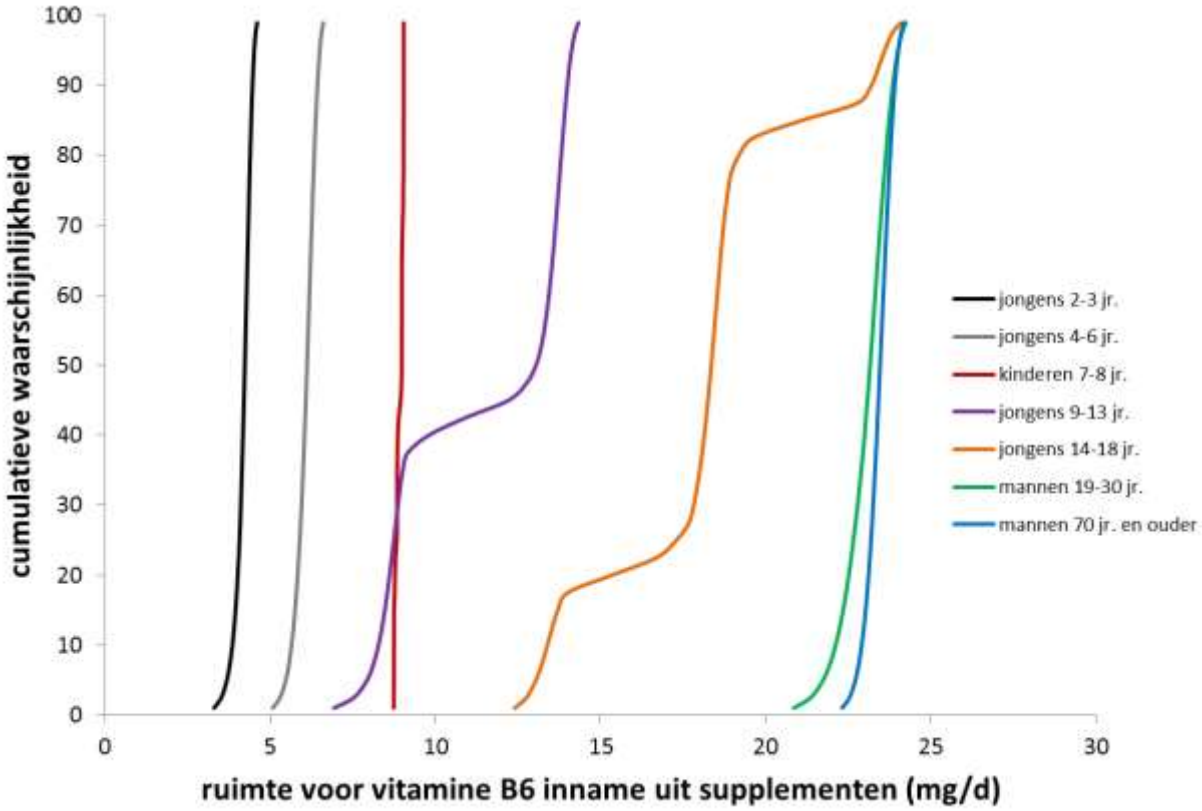
* gepresenteerd als gemiddelde (SD) over 25 bootstrap trekkingen

3.2.1 Vergelijking berekeningen t.a.v biobeschikbaarheid

In Bijlage 3 is de vrije ruimte voor vitamine B6 inname uit supplementen weergegeven als geen rekening wordt gehouden met verschillen in biobeschikbaarheid tussen voeding en supplementen. Bij het 2,5e percentiel van de vrije ruimte verdeling varieert de vrije ruimte van 3,0 mg/d (± 2*SD: 2,6-3,4) voor jongens 2-3 jaar tot 22,4 mg/d (± 2*SD: 22,2-22,6) voor vrouwen van 70 jaar en ouder. Zoals verwacht zijn deze resultaten iets lager, en over het algemeen niet statistisch significant verschillend, in vergelijking met de resultaten in supplement-equivalenten (Tabel 3).

3.2.2 Vergelijking berekeningen t.a.v. UL voor jonge kinderen

In Bijlage 1 is te zien dat het gemiddelde lichaamsgewicht van jonge kinderen gemeten in VCP-jonge kinderen gemiddeld hoger lag dan het referentie lichaamsgewicht gebruikt door SCF/ EFSA. Als de UL voor jonge kinderen opnieuw berekend werd op basis van het gemiddelde lichaamsgewicht van kin deren van 2-3 jaar en 4-6 jaar zoals gemeten in VCP-jonge kinderen, dan ligt de gebruikelijke vrije ruimte voor vitamine B6 inname uit supplementen hoger dan op basis van de UL vastgesteld door



Figuur 1. Verdeling van de vrije ruimte beschikbaar voor vitamine B_6 inname uit supplementen voor verschillende leeftijdsgroepen (jongens/mannen), uitgaand van een UL uitgedrukt in supplement-equivalenten. Sommige curves verspringen. Dit komt doordat de UL binnen sommige leeftijdsgroepen verspringt doordat de indeling van leeftijdsgroepen in VCP en die gehanteerd bij de vaststelling van de ULs niet gelijk zijn.

SCF; namelijk 4,2 mg/d (± 2*SD: 3,8-4,6) voor jongens 2-3 jaar, 4,3 mg/d (± 2*SD: 3,9-4,7) voor meisjes 2-3 jaar, 6,1 mg/d (± 2*SD: 5,9-6,3) voor jongens 4-6 jaar en 6,6 mg/d (± 2*SD: 6,4-6,8) voor meisjes 4-6 jaar.

Omdat voor elk kind in VCP-jonge kinderen het lichaamsgewicht is gemeten, is ook een berekening uitgevoerd waarbij de UL op individueel-niveau is geëxtrapoleerd uit de UL van volwassenen (Bijlage 1). Dit resulteert in een wijdere verdeling van de vrije ruimte dan berekend met een gemiddeld gewicht per leeftijdscategorie door de spreiding in gemeten lichaamsgewicht. Bij het 2,5e percentiel van de vrije ruimte verdeling ligt deze ruimte voor kinderen van 2-6 jaar lager dan als wordt uitgegaan van de UL zoals vastgesteld door SCF; namelijk 3,3 mg/d (± 2*SD: 3,1-3,5) voor jongens 2-3 jaar, 3,2 mg/d (± 2*SD: 3,0-3,4) voor meisjes 2-3 jaar, 4,6 mg/d (± 2*SD: 4,4-4,8) voor jongens 4-6 jaar en 4,4 mg/d (± 2*SD: 4,0-4,8) voor meisjes 4-6 jaar.

3.2 Vitamine B_6 inname uit supplementen

In Tabel 4 is de acute inname van vitamine B6 uit supplementen weergegeven voor personen die in de VCP op één of beide onderzoeksdagen vitamine B6-houdende supplementen hebben geslikt, uitgedrukt in supplement-equivalenten. Bij personen die op 1 van de onderzoeksdagen een vitamine B6-houdend supplement hebben geslikt is alleen deze dag meegenomen. Deze analyse geeft een beeld van de dagdoseringen die personen, als zij vitamine B6 supplementen slikken, gebruiken. Voor kinderen was de hoogste dagdosering 96 mg vitamine B6. Bij volwassenen kwamen dagdoseringen hoger dan 10 mg vitamine B6 voor vanaf het 90ste percentiel van de verdeling. De maximale dagdosering bij volwassenen was 102,8 mg vitamine B_6 (vrouwen 70 jaar en ouder). In beide gevallen gaat het om een enkele persoon die deze hoogste geobserveerde dagdosering heeft geslikt.

Tabel 4. Verdeling van vitamine B_6 inname uit supplementen (mg/d), voor gebruikers van vitamine B_6-houdende supplementen op één of beide* onderzoeksdagen van VCP-basis, VCP-jonge kinderen en VCP-ouderen

		acute vitamine B6 inname uit supplementen (mg/d)						
leeftijd (jr.)		**P5**	**P25**	**P50**	**P75**	**P95**	**P97,5**	**P99**
jongens	2-3	0,5	0,5	1,0	1,0	2,0	2,0	2,0
meisjes	2-3	0,5	0,5	0,5	1,0	2,0	2,0	2,0
jongens	4-6	0,5	0,5	0,5	1,0	1,0	3,3	25
meisjes	4-6	0,5	0,5	0,6	1,0	1,0	3,0	12
kinderen	7-8	0,5	0,5	0,5	1,0	3,0	4,0	96,0
jongens	9-13	0,5	0,5	1,0	1,0	3,0	4,0	6,0
meisjes	9-13	0,5	0,5	1,0	1,0	2,0	2,0	8,3
jongens	14-18	1,0	1,0	2,0	2,0	6,0	6,0	6,0
meisjes	14-18	0,9	1,0	2,0	2,0	25,0	26,0	75,0
mannen	19-30	1,0	2,0	2,0	2,0	6,0	6,0	13,0
vrouwen	19-30	0,4	1,0	2,0	2,0	50,0	75,0	75,0
mannen	31-50	1,0	1,5	2,0	2,0	6,1	10,0	12,0
vrouwen	31-50	1,0	2,0	2,0	5,0	20,0	25,0	50,0
mannen	51-69	1,0	1,0	2,0	2,5	15,0	15,0	20,0
vrouwen	51-69	1,0	1,0	2,0	3,0	20,0	25,0	37,5
mannen	≥ 70	1,0	1,0	2,0	5,0	20,0	25,0	44,0
vrouwen	≥ 70	1,0	2,0	2,1	6,0	50,0	51,0	52,1

* beide waarnemingen zijn afzonderlijk meegenomen in de verdeling

In totaal gebruikte 7-27% van de deelnemers aan VCP-ouderen, VCP-basis en VCP jonge kinderen vitamine B_6-houdende supplementen op minimaal één van de twee onderzoeksdagen (Tabel 5). Dit percentage was het laagst voor adolescenten en jong volwassen mannen. Bij kinderen was er geen duidelijk onderscheid tussen jongens en meisjes. Bij volwassenen lag het percentage gebruikers hoger bij vrouwen dan mannen. Het percentage dat vitamine B_6-houdende supplementen op beide onderzoeksdagen gebruikte lag lager, namelijk 3-17%. Dit percentage was het hoogst onder jonge kinderen (2-6 jaar) en volwassen vrouwen (51 jaar en ouder).

Tabel 5. Percentage gebruikers van vitamine B_6-houdende supplementen op één of beide onderzoeksdagen in VCP-basis, VCP-jonge kinderen, VCP-ouderen op basis van de 24-uurs navraag

leeftijd (jr.)		**N**	**Gebruik op minimaal 1 dag**	**Gebruik op beide dagen**
jongens	2-3	327	22%	13%
meisjes	2-3	313	19%	13%
jongens	4-6	327	24%	17%
meisjes	4-6	312	22%	15%
kinderen	7-8	304	17%	8%
jongens	9-13	351	16%	8%
meisjes	9-13	352	11%	6%
jongens	14-18	352	7%	3%
meisjes	14-18	354	11%	5%
mannen	19-30	356	10%	4%
vrouwen	19-30	347	22%	10%
mannen	31-50	348	16%	11%
vrouwen	31-50	351	27%	14%
mannen	51-69	351	14%	10%
vrouwen	51-69	353	26%	17%

4. Discussie en conclusie

In deze studie is de beschikbare vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen naast (verrijkte) voeding berekend totdat de aanvaardbare bovengrens voor inname (UL) wordt bereikt. Dit is berekend door de gebruikelijke vitamine B_6 inname uit de voeding af te trekken van de UL. Hierbij is gebruik gemaakt van voedselconsumptiegegevens van de Nederlandse bevolking vanaf 2 jaar (VCP-jonge kinderen (2005-2006); VCP-basis (2007-2010); VCP-ouderen (2010-2012)). Voor volwassenen ligt de berekende vrije ruimte tussen 21-23 mg/d. Voor kinderen is deze ruimte kleiner en varieert van 3,5 tot ruim 13 mg/d, waarbij de ruimte stijgt met de leeftijd. In VCP hebben enkele personen een dagdosering vitamine B_6 uit supplementen die ruim hoger ligt dan de berekende ruimte. De hoogste vitamine B_6 dagdoseringen uit supplementen gerapporteerd in VCP waren 96 en 102,8 mg/d. Het is echter niet bekend of deze hoge doseringen vitamine B_6 op dagelijkse basis en/of voor langere tijd worden genomen. Een snelle zoektocht in internetwinkels laat zien dat vitamine B_6 supplementen met een dosering ruim boven de UL (bijvoorbeeld 100 en 125 mg per supplement) beschikbaar zijn.

Biobeschikbaarheid
Er zijn verschillen in biobeschikbaarheid tussen vitamine B_6 uit de voeding en uit supplementen, maar het is onduidelijk of en hoe dit verschil is meegenomen in vaststelling van de UL door SCF [1]. Aangezien de meeste studies waarop de UL is gebaseerd suppletiestudies zijn, de afgeleide UL voor vitamine B_6 van het IoM hetzelfde is als van die van SCF/EFSA en het IoM bij de afleiding van de UL wel duidelijk heeft aangegeven dat het om inname uit supplementen gaat, is in voorliggende studie de ruimte berekend in supplement-equivalenten. Hierbij is de vitamine B_6 inname uit de (verrijkte) voeding met een conversiefactor uitgedrukt in supplement-equivalenten. Dit leidt tot een iets hogere vrije ruimte dan als de vitamine B_6 inname uit (verrijkte) voeding en supplementen zonder conversiefactor 1-op-1 wordt opgeteld (Bijlage 3). Deze laatste methode, wordt tot op heden meestal toegepast voor de berekening van de inname van vitamine B_6 in voedselconsumptieonderzoek en ook in de VCP-rapporten [3-5]. Het is belangrijk dat bij de afleiding van voedingsnormen, waaronder de UL, duidelijk vermeld wordt of en op welke wijze eventuele verschillen in biobeschikbaarheid van een voedingsstof worden meegenomen bij de beoordeling van de inname ten opzichte van die norm.

UL geëxtrapoleerd op basis van lichaamsgewicht
Bij gebrek aan studies om een UL af te leiden voor kinderen, is de UL voor volwassenen geëxtrapoleerd op basis van lichaamsgewicht. Hierbij is gebruikgemaakt van referentielichaamsgewichten in verschillende leeftijdscategorieën. Voor jonge kinderen was de leeftijdscategorie in VCP (2-3 jaar) niet gelijk aan de leeftijdsgroep van de UL (1-3 jaar). Als de spreiding in gemeten lichaamsgewicht wordt meegenomen in de berekening, resulteerde dit in een grotere spreiding in de vrije ruimte voor vitamine B_6 inname uit supplementen voor jonge kinderen. Bij het $2,5^e$ percentiel wordt deze vrije ruimte daardoor iets lager dan als wordt uitgegaan van de UL van SCF. Er zijn verschillende onzekerheden bij het vaststellen van een UL. SCF heeft daarom bij de afleiding van de UL een onzekerheidsfactor van 4 toegepast en heeft bij de extrapolatie van de UL naar andere leeftijdsgroepen een afronding gebruikt. Door deze grote onzekerheden kan het gebruik van individuele lichaamsgewichten om een verdeling van UL's in de populatie te berekenen leiden tot schijnzekerheid of schijnprecisie.

SCF heeft als referentielichaamsgewicht een gemiddeld lichaamsgewicht gebruikt berekend op basis van gegevens uit verschillende Europese landen, waaronder Nederland, van vóór 1993. Het lichaamsgewicht gemeten in VCP-jonge kinderen was gemiddeld hoger dan het referentielichaamsgewicht gebruikt door SCF. Gebruik van het gemiddelde lichaamsgewicht van VCP-jonge kinderen, resulteert daardoor in een hogere UL dan afgeleid door de SCF en tevens in een hogere vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen. Het is wellicht realistischer om uit te gaan van recent gemeten lichaamsgewichten in een populatie en de UL op basis daarvan opnieuw te extrapoleren. Het is dan wel belangrijk dat de formule van de extrapolatie goed beschreven staat. In de formule gebruikt door de SCF is het niet exact duidelijk welke referentielichaamsgewichten er zijn gebruikt. De methode die in voorliggend rapport is gebruikt, gaat uit van het gemiddelde gewicht van jongens en meisjes en het gemiddelde gewicht van volwassen mannen en vrouwen samen. Bij de extrapolatie van de UL is dus behalve het lichaamsgewicht van jonge kinderen ook een referentiegewicht gebruikt voor volwassenen. In onze studie zijn we uitgegaan van het referentiegewicht voor volwassenen gebruikt door SCF, enerzijds omdat in VCP geen lichaamsgewicht is gemeten bij volwassenen, en anderzijds omdat bij de

afleiding van de UL voor volwassenen ook geen rekening is gehouden met eventueel verschil in schadelijke effecten bij mensen met een verschillend gewicht.

Het zou bediscussieerd en verder bestudeerd moeten worden in hoeverre Europees afgeleide UL's direct toepasbaar zijn op nationale data, zeker als gebruikte referentiematen (in dit geval lichaamsgewicht) mogelijk niet representatief zijn voor het individuele land. En aanvullend daarop, op welke manier Europees afgeleide ULs het best omgerekend kunnen worden met behulp van nationale referentiematen. Hierbij zou ook bestudeerd moeten worden in hoeverre gebruik van referentiematen per persoon de voorkeur heeft boven gemiddelde waarden. Gezien de grote onzekerheden in de afleiding van de UL voor vitamine B_6, vooral bij kinderen, en de relatief kleine verschillen in uitkomst bij gebruik van de SCF/EFSA UL of de UL op basis van individueel lichaamsgewicht, hebben we gekozen om in dit rapport de resultaten op basis van individueel lichaamsgewicht in de bijlage te presenteren (Bijlage 1). Daarnaast is er, gezien de hierboven beschreven onzekerheden, voor gekozen om ook de resultaten op basis van het gemeten gemiddelde lichaamsgewicht in VCP-jonge kinderen in de bijlage te vermelden en de conservatievere schattingen van de vrije ruimte voor inname van vitamine B6 uit supplementen op basis van de SCF UL in het rapport te vermelden.

Rekenmodel voor berekening vrije ruimte
Voor de berekeningen van de vrije ruimte van vitamine B6 inname via supplementen is een rekenmodel gebruikt. In plaats van te rekenen met puntschattingen [6-9], resulteert dit model in de verdeling van de vrije ruimte voor inname uit supplementen. Een voordeel hiervan is dat het meer inzicht geeft in de spreiding binnen de populatie en dat op basis daarvan kan worden beslist welke inname uit supplementen nog aanvaardbaar wordt geschat. Een voordeel van het rekenmodel is verder dat het een schatting van de gebruikelijke inname kan maken op 'persoons'-niveau [10], waarbij die uitkomsten gebruikt kunnen worden om op 'persoons'-niveau een formule toe te passen. Eventuele elementen in de formule die persoon-specifiek zijn, of in ieder geval niet identiek voor een gehele leeftijdsgroep kunnen op deze manier correct worden meegenomen. In dit onderzoek was dit relevant voor de UL die varieerde binnen bepaalde leeftijdsgroepen.

Dit rekenmodel maakt gebruik van een iets andere methode om de gebruikelijke inname te schatten dan is gebruikt voor de rapportage van de VCPs [3-5], wat de verschillen tussen de schatting van de gebruikelijke vitamine B_6-inname verklaart. Een belangrijk verschil is dat in dit rekenmodel de gebruikelijke inname apart geschat wordt voor diverse leeftijdsgroepen, terwijl in de rapportage van VCP 2007-2010 en VCP 2010-2012 gebruik is gemaakt van SPADE waarbij een leeftijdsafhankelijke modelering is gebruikt. Over het algemeen is de orde van grootte van de berekende inname hetzelfde en vallen de resultaten zoals gerapporteerd in VCP 2007-2010 en VCP 2010-2012 binnen het betrouwbaarheidsinterval van de resultaten gerapporteerd in voorliggend onderzoek. Alleen voor kinderen in de leeftijd van 7-8 jaar verschilt (smaller) de gebruikelijke vitamine B_6-inname verdeling berekend met dit nieuwe rekenmodel van die gerapporteerd voor VCP 2007-2010. Wellicht is dit deels te verklaren door het verschil in methodiek om de gebruikelijke inname te berekenen.

Conclusie
Op basis van voorliggende studie kan geconcludeerd worden dat er ruimte is voor vitamine B_6 inname uit supplementen naast inname uit (verrijkte) voeding voordat de UL wordt bereikt. Hoeveel ruimte er is hangt af van de leeftijdsgroep, aangezien zowel de vitamine B_6 inname uit de voeding als de UL varieert met de leeftijd. Bij de berekende vrije ruimte voor supplementen is uitgegaan van de inname van vitamine B_6 uit (verrijkte) voeding zoals nu gemeten in de verschillende VCPs. Indien deze inname verandert door bijvoorbeeld toename van verrijking met vitamine B_6, dan heeft dit gevolgen voor de vrije ruimte De vrije ruimte voor inname uit supplementen is berekend als veilige maximale dagdosering, wat niet per definitie gelijk staat aan eenheden van een supplement.

In de Europese wetgeving voor zowel verrijkte voedingsmiddelen als supplementen staat dat maximale niveaus voor vitamines en mineralen zullen worden vastgesteld. Tot op heden zijn deze maxima nog niet vastgesteld. Het is belangrijk dat er op korte termijn duidelijkheid komt over deze maxima en de manier van vaststellen. Bij de vaststelling van deze maxima, is het belangrijk om de onderlinge samenhang tussen inname uit voeding, verrijkte voedingsmiddelen en supplementen mee te nemen [13], evenals verschillen in biobeschikbaarheid, indien relevant.

De vaststelling van een veilige maximale dagdosering vitamine B_6 uit supplementen is een beleidsoverweging ('risk-management'). Diverse factoren kunnen van invloed zijn bij deze keuze, zoals de onderzoeksgegevens die gebruikt worden, maar ook sociale en ethische criteria [14]. Afhankelijk van bijvoorbeeld het gezondheidseffect dat op kan treden bij te hoge innames en de mate van onzekerheid rondom de afleiding van de UL kan ervoor gekozen worden om meer of minder risico op overschrijding van de UL te aanvaarden. Dit kan tot uitdrukking komen in de keuze van het percentiel van de verdeling van de vrije ruimte voor vitamine B_6 inname uit supplementen wat als basis kan dienen voor afleiding van dit maximum.

Belangrijke discussiepunten met aanbevelingen

Biobeschikbaarheid
Het is belangrijk dat bij de afleiding van voedingsnormen, waaronder de UL, duidelijk vermeld wordt of en op welke wijze eventuele verschillen in biobeschikbaarheid van een voedingsstof worden meegenomen bij de beoordeling van de inname ten opzichte van die norm.
De berekeningen zijn uitgevoerd rekening houdend met een verschil in biobeschikbaarheid van vitamine B_6 tussen (verrijkte) voeding en supplementen. Hiervoor is de correctiefactor van 0,75 gebruikt, zodat de inname van vitamine B_6 wordt uitgedrukt in supplement-equivalenten. De vrije ruimte in supplement-equivalenten is in deze studie iets hoger dan als de inname uit voeding en supplementen 1-op-1 worden opgeteld zonder conversiefactor.

Extrapolatie van UL
Het zou bediscussieerd en bestudeerd moeten worden in hoeverre Europees afgeleide UL's direct toepasbaar zijn op nationale innamedata, of (en hoe) dat deze omgerekend kunnen op basis van nationale referentiematen. Hierbij zou ook meegenomen moeten worden of referentiematen op persoonsniveau de voorkeur hebben boven gemiddelde waarden. In deze studie resulteerde het gebruik van UL's op basis van gemeten gemiddelde gewicht tot een hogere vrije ruimte voor inname van vitamine B6 uit supplementen voor jonge kinderen dan op basis van de UL van SCF/EFSA. Maar het gebruik van het individuele lichaamsgewicht, leidde tot een grotere spreiding in de vrije ruimte en een iets kleinere vrije ruimte in vergelijking met de UL van SCF/EFSA.

5. Referenties

1. Scientific Committee on Food and Scientific Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies, *Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals*. 2006: European Food Safety Authority.
2. Ocké, M.C., et al., *Diet of community-dwelling older adults: Dutch national food consumption survey older adults 2010-2012*. 2013, RIVM: Bilthoven.
3. Van Rossum, C.T.M., et al., *Dutch National Food Consumption Survey 2007-2010. Diet of children and adults aged 7 to 69 years*. 2011, RIVM: Bilthoven.
4. Ocké, M.C., et al., *Dutch National Food Consumption Survey - Young Children 2005/2006*. 2008, RIVM: Bilthoven.
5. Ocké, M.C., et al., *Diet of community-dwelling older aldults. Dutch National Consumption Survey Older Adults 2010-2012*. 2013, RIVM: Bilthoven.
6. Kloosterman, J., et al., *Safe addition of vitamins and minerals to foods: setting maximum levels for fortification in the Netherlands.* Eur J Nutr, 2007. **46**(4): p. 220-9.
7. Domke, A., et al., *Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxicologische und ernährungsphysiologische Aspekte*. 2004: Berlin.
8. Domke, A., et al., *Verwendung von Mineralstoffen in Lebensmitteln - Toxicologische und ernährungsphysiologische Aspekte*. 2004: Berlin.
9. Flynn, A., et al., *Vitamins and minerals: a model for safe addition to foods.* European Journal of Nutrition, 2003. **42**(2): p. 118-130.
10. Verkaik-Kloosterman, J., M.H. Beukers, and A. Dekkers, *Vitamine D: maximale verrijkingsniveaus voor voedingsmiddelen en maximale dagdosering voor supplementen. Rekenkundige onderbouwing met behulp van scenario's.* 2013, RIVM: Bilthoven.
11. Health Council of the Netherlands, *Dietary reference intakes: vitamin B6, folic acid, and vitamin B12*. 2003, Health Council of the Neterlands: The Hague.
12. Institute of Medicine, *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. 1998: Washington, D.C.
13. Verkaik-Kloosterman, J., et al., *Vitamins and minerals: issues associated with too low and too high population intakes.* Food Nutr Res, 2012. **56**(5728).
14. EFSA, *Overview of the procedures currently used at EFSA for the assessment of dietary exposure to different chemical substances.* EFSA Journal, 2011. **9**(12): p. 2490.
15. Verkaik-Kloosterman, J., M.H. Beukers, and A. Dekkers, *Vitamine D: maximale verrijkingsniveaus voor voedingsmiddelen en maximale dagdosering voor supplementen. Rekenkundige onderbouwing met behulp van scenario's*. 2013, RIVM: Bilthoven.

Bijlage 1: Vrije ruimte o.b.v. gemeten lichaamsgewicht VCP-jonge kinderen

Achtergrond

SCF heeft de UL voor vitamine B_6 voor kinderen afgeleid van de UL die ze hebben vastgesteld voor volwassenen, op basis van verschil in lichaamsgewicht. Vervolgens hebben ze de uitkomsten afgerond. Bij deze berekening heeft SCF gebruik gemaakt van referentie lichaamsgewichten (Tabel 1.a) en is de volgende formule toegepast:

$$UL_{kind} = \frac{UL_{volw}}{gem\ lichgew_{volw}} \times gem\ lichgew_{kind}$$

Waarbij UL_{kind} is de UL vastgesteld voor kinderen in een bepaalde leeftijdsgroep, UL_{volw} is de UL vastgesteld voor volwassenen, gem lichgew$_{volw}$ is gemiddelde referentie lichaamsgewicht van volwassen mannen en vrouwen 19-59 jaar, en gem lichgew$_{kind}$ is gemiddelde referentie lichaamsgewicht van kinderen in een bepaalde leeftijdsgroep.

Tabel 1.a. Referentie lichaamsgewicht (kg) zoals gebruikt door SCF

Leeftijd (jr.)	gewicht (kg)	
	jongens/mannen	meisjes/vrouwen
1-3	13,0	12,5
4-6	20,0	19,0
7-10	28,5	29,0
11-14	44,5	45,0
15-17	61,5	53,5
18-29	74,6	62,1
30-59	74,6	62,1
60-74	73,5	66,1
≥ 75	73,5	66,1

Het lichaamsgewicht voor Nederlandse kinderen, zoals gemeten in VCP-jonge kinderen, ligt iets hoger (Tabel 1.b) dan het referentie lichaamsgewicht waar SCF vanuit is gegaan. Daarnaast is door SCF een UL vastgesteld voor kinderen van 1-3 jaar, waarbij ook een referentie lichaamsgewicht is gebruikt voor kinderen van 1-3 jaar. Bij VCP-jonge kinderen is er een leeftijdsgroep 2-3 jaar. Doordat kinderen van 1 jaar hierin ontbreken, is het logisch dat het gemiddelde lichaamsgewicht in deze groep hoger ligt dan bij een groep 1-3 jarigen.

Tabel 1.b. Gemiddeld (P5-P95) lichaamsgewicht gemeten bij kinderen 2-6 jaar in VCP-jonge kinderen (2005-2006)

Leeftijd (jr.)	Gewicht (kg)	
	jongens	meisjes
2	14,3 (11,7-16,9)	13,6 (11,0-16,2)
3	17,0 (13,9-21,0)	16,6 (13,4-20,7)
4	19,1 (16,3-23,7)	18,2 (13,9-22,2)
5	21,6 (17,1-27,4)	20,8 (16,6-27,1)
6	23,5 (19,1-30,1)	24,1 (19,2-31,3)
2-3	15,7 (12,1-20,0)	15,1 (11,7-19,6)
4-6	21,3 (16,2-27,2)	21,2 (15,3-27,8)

Methode

Binnen voorliggende studie is gerekend met de UL zoals vastgesteld door SCF. Vervolgens is gekeken of nieuwe extrapolatie van deze UL voor volwassenen op basis van het gemeten lichaamsgewicht in VCP-jonge kinderen de resultaten zou veranderen. Hierbij is gerekend op twee verschillen-

de manieren. In de eerste variant (a) is bij herberekening gebruik gemaakt van het gemiddelde lichaamsgewicht per leeftijdscategorie (2-3 jr. en 4-6 jr.) zoals gemeten in VCP-jonge kinderen, waarbij jongens en meisjes zijn samengenomen, in overeenstemming met werkwijze van SCF. In de tweede variant (b) is de UL opnieuw berekend waarbij gebruikt is gemaakt van het lichaamsgewicht zoals gemeten in VCP-jonge kinderen bij elk individueel kind. Vervolgens is de vrije ruimte voor vitamine B_6 inname uit supplementen berekend in supplement-equivalenten.

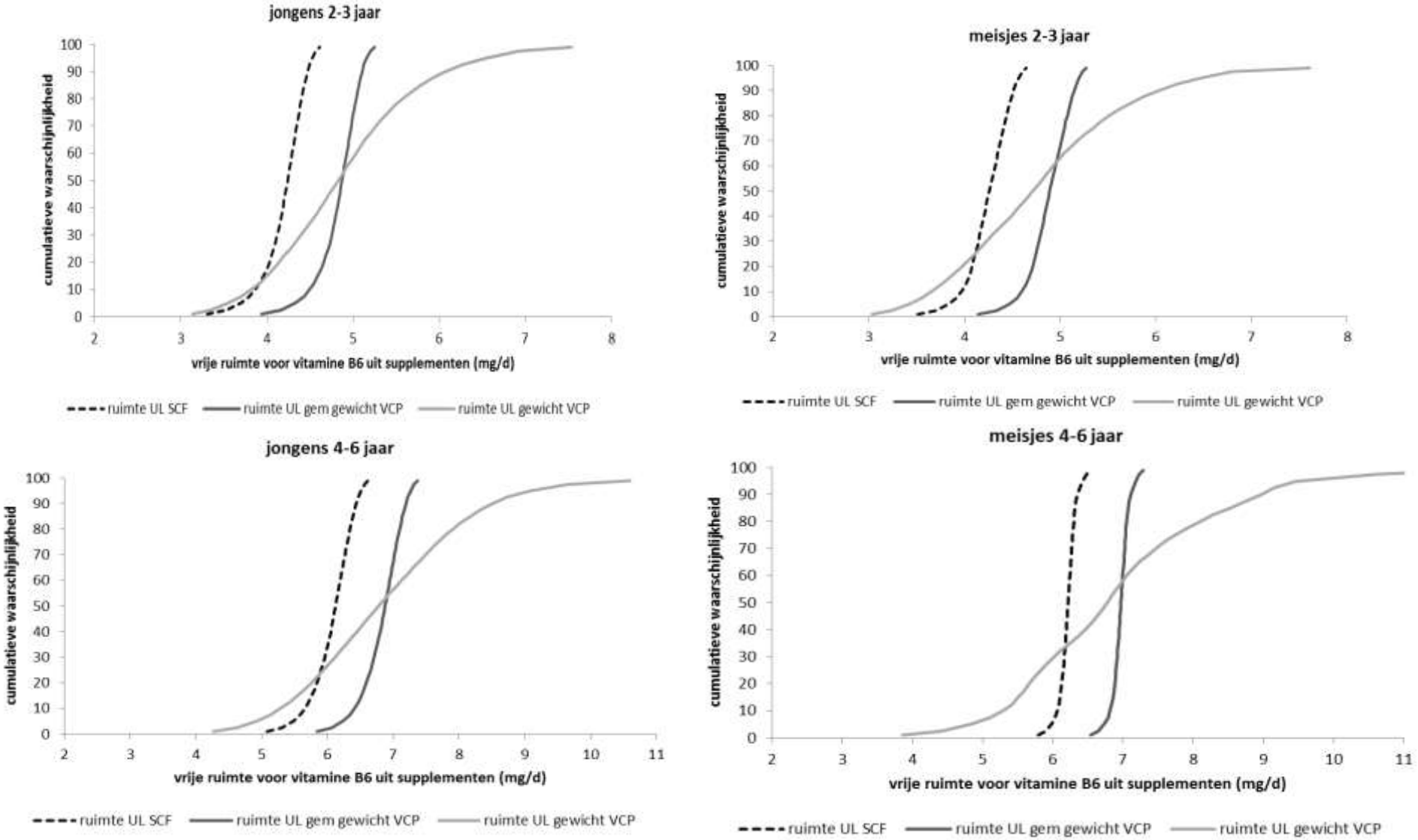
Resultaten

De uitkomsten van de verschillende berekeningsmethoden zijn weergegeven in Tabel 1.c en Figuur 1.a. In Figuur 1.a is duidelijk te zien dat de verdeling van de vrije ruimte die er is voor vitamine B_6 uit supplementen in de populatie kinderen wijzigt als bij de berekening van de UL rekening wordt gehouden met het lichaamsgewicht zoals gemeten in VCP-jonge kinderen. Als er wordt gerekend met het gemiddelde lichaamsgewicht per leeftijdsgroep, verschuift de verdeling in alle gevallen naar rechts. Dit betekent dat de berekende vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen groter wordt. Dit was te verwachten aangezien het gemiddelde lichaamsgewicht gemeten in VCP-jonge kinderen hoger lag dan de referentie lichaamsgewichten waar SCF vanuit is gegaan. Bij het 2,5^e percentiel gaat het om een verhoging van de vrije ruimte van 0,6-0,8 mg per dag, afhankelijk van de leeftijdsgroep.

Als niet wordt gerekend met het gemiddelde lichaamsgewicht, maar met het individuele lichaamsgewicht dan is in Figuur a te zien dat de spreiding in de vrije ruimte voor inname van vitamine B_6 uit supplementen groter wordt. Dit wordt veroorzaakt door de spreiding in lichaamsgewicht. Bij alle leeftijdsgroepen ligt het 2,5^e percentiel van de verdeling van de vrije ruimte lager dan als wordt uitgegaan van de UL zoals vastgesteld door SCF. Hierbij is het verschil het grootst bij de kinderen van 4-6 jaar, namelijk 0,7 en 1,5 g/d voor respectievelijk jongens en meisjes.

Tabel 1.c. Gebruikelijke vrije ruimte voor vitamine B6 inname uit supplementen voor kinderen 2-6 jaar, op basis van verschillende berekeningen van de UL

		gebruikelijke ruimte voor vitamine B6 uit supplementen tot UL (mg/d)						
categorie		**P1**	**P2,5**	**P5**	**P25**	**P50**	**P75**	**P95**
jongens 2-3 jaar								
	UL volgens SCF	3,3 (0,3)	3,5 (0,2)	3,7 (0,1)	4,1 (0,1)	4,2 (0,0)	4,4 (0,0)	4,5 (0,1)
	UL gem gewicht VCP	3,9 (0,3)	4,2 (0,2)	4,3 (0,1)	4,7 (0,1)	4,9 (0,0)	5,0 (0,0)	5,2 (0,1)
	UL individueel gewicht VCP	3,1 (0,1)	3,3 (0,1)	3,5 (0,1)	4,3 (0,1)	4,8 (0,1)	5,4 (0,1)	6,5 (0,1)
meisjes 2-3 jaar								
	UL volgens SCF	3,5 (0,2)	3,7 (0,2)	3,8 (0,1)	4,1 (0,1)	4,3 (0,0)	4,4 (0,0)	4,6 (0,0)
	UL gem gewicht VCP	4,1 (0,2)	4,3 (0,2)	4,5 (0,1)	4,7 (0,1)	4,9 (0,0)	5,0 (0,0)	5,2 (0,0)
	UL individueel gewicht VCP	3,0 (0,1)	3,2 (0,1)	3,4 (0,1)	4,1 (0,1)	4,7 (0,1)	5,3 (0,1)	6,5 (0,1)
jongens 4-6 jaar								
	UL volgens SCF	5,1 (0,2)	5,3 (0,1)	5,5 (0,1)	5,9 (0,0)	6,1 (0,0)	6,3 (0,0)	6,5 (0,0)
	UL gem gewicht VCP	5,8 (0,2)	6,1 (0,1)	6,2 (0,1)	6,7 (0,0)	6,9 (0,0)	7,1 (0,0)	7,3 (0,0)
	UL individueel gewicht VCP	4,3 (0,2)	4,6 (0,1)	4,9 (0,1)	5,9 (0,1)	6,8 (0,1)	7,7 (0,1)	9,1 (0,2)
meisjes 4-6 jaar								
	UL volgens SCF	5,8 (0,2)	5,9 (0,1)	6,0 (0,1)	6,1 (0,1)	6,2 (0,0)	6,3 (0,1)	6,4 (0,1)
	UL gem gewicht VCP	6,5 (0,2)	6,6 (0,1)	6,7 (0,1)	6,9 (0,1)	7,0 (0,0)	7,0 (0,1)	7,2 (0,1)
	UL individueel gewicht VCP	3,9 (0,3)	4,4 (0,2)	4,8 (0,1)	5,8 (0,1)	6,8 (0,1)	7,7 (0,2)	9,5 (0,2)



Figuur 1.a. Verdeling van vrije ruimte voor vitamine B_6 inname uit supplementen voor jongens en meisjes van 2-3 jr. en 4-6 jr. op basis van de UL van SCF, een UL afgeleid met het gemiddelde gemeten lichaamsgewicht en een UL afgeleid met het individueel gemeten lichaamsgewicht in VCP-jonge kinderen (2005-2006)

Bijlage 2: Rekenmodellen

Voor de berekeningen in deze studie is gebruik gemaakt van een rekenmodel dat nog in ontwikkeling is [15]. Dit rekenmodel is ontwikkeld door het RIVM in samenwerking met het National Cancer Institute (NCI) en heeft als basis de NCI-methode om de gebruikelijke inname te schatten. Het rekenmodel is ontwikkeld om de verdeling van een veilig maximaal verrijkingsniveau per 100 kcal in een populatie weer te kunnen geven. De formule die hieraan ten grondslag ligt is aangepast voor voorliggende studie om de verdeling van een veilig maximum suppletieniveau weer te kunnen geven.

Net als elke methode om gebruikelijke inname te berekenen, wordt de verdeling van de geobserveerde innames eerst getransformeerd (Box-Cox) naar een min of meer normale verdeling. Vervolgens worden de binnen- en tussenpersoonsvariatie geschat en wordt de verdeling gecorrigeerd voor binnenpersoonsvariatie en terug-getransformeerd naar de originele schaal. Omdat we in deze studie niet primair geïnteresseerd zijn in de gebruikelijke innameverdeling, maar in de verdeling van d vrije ruimte volgens een bepaalde formule is het wenselijk dat er een schatting van de gebruikelijke inname op 'persoons'-niveau beschikbaar komt om in deze formule in te vullen. De methoden voor het schatten van de gebruikelijke innameverdeling doen dit op populatieniveau, zodat alle variatie tussen personen goed weergegeven kan worden. Om toch een schatting op 'persoons'-niveau na te bootsen wordt in het rekenmodel gebruik gemaakt van zogenaamde 'pseudo-personen'. Hierdoor kan aan de door het model verwachte waarde van de gebruikelijke inname nog een random afwijking worden toegevoegd die bepaald wordt op basis van de geschatte tussenpersoonsvariatie. Op deze manier wordt ermee rekening gehouden dat personen die voldoen aan dezelfde kenmerken die zijn gebruikt voor het maken van het model, geen exact gelijke gebruikelijke inname zullen hebben. Dit verbetert de precisie van de uiteindelijke schatting van de vrije ruimte die er is voor inname uit supplementen.

In het rekenmodel zijn seizoen en dag van de week (weekdag vs. weekenddag) meegenomen als co-variabele. Voor elke 'pseudo-persoon' is een schatting gemaakt van de gebruikelijke inname voor elke combinatie van seizoen (4 opties) en dag van de week (2 opties). Vervolgens zijn deze schattingen van de gebruikelijke inname per combinatie van co-variabelen, op basis van een weging, samengenomen om tot de overall gebruikelijke inname per dag te komen per 'pseudo-persoon'. Hierbij woog elk seizoen mee voor een factor 0,25, de weekdagen voor een factor 4/7 en de weekenddagen voor een factor 3/7. Daarnaast zijn de analyses met behulp van een weegfactor op persoonsniveau gewogen voor sociaal-demografische factoren om de resultaten representatief te maken voor de Nederlandse bevolking, net zoals bij de rapportages van VCP [3-5].

Alle analyses zijn apart uitgevoerd voor verschillende leeftijds- en geslachtsgroepen, zoals gedefinieerd in de verschillende VCPs en welke is gebaseerd op de leeftijdsindeling die de Gezondheidsraad gebruikt bij het vaststellen van voedingsnormen. De berekening van de gebruikelijke vitamine B_6 inname is uitgevoerd voor totale groep van gebruikers en niet-gebruikers van vitamine B_6-houdende supplementen samen en apart om rekening te kunnen houden met eventuele verschillen in inname vanuit de (verrijkte) voeding. Gebruikers van vitamine B6 supplementen zijn geïdentificeerd op basis van het gerapporteerde gebruik op de meetdagen in VCP alsook op basis van antwoorden gegeven in de algemene vragenlijst. In deze algemene vragenlijst is gevraagd of de deelnemer het afgelopen jaar bepaalde supplementen heeft geslikt. Indien dit supplementcategorieën betrof waar vitamine B_6 in zou kunnen zitten, zoals B-complex, multivitaminen, multivitaminen-mineraal, werd de persoon geïdentificeerd als mogelijke gebruiker van supplementen waar vitamine B_6 in zit.

Onzekerheden in de schatting van de gebruikelijke inname doordat geobserveerde gegevens alleen beschikbaar zijn van een steekproef van deelnemers aan VCP zijn gekwantificeerd met bootstrap analyse (n=25). De resultaten worden weergegeven als gemiddelde (±SD) over deze bootstraps. Hoe groter de SD hoe groter de onzekerheid van de schatting is.

De acute vitamine B_6 inname via (verrijkt) voeding is ook berekend. Hiervoor is de vitamine B_6-inname per persoon per dag gebruikt zoals verzameld in VCP. Aangezien er geen aanvaardbare bovengrens is voor acute vitamine B_6 inname, is deze acute inname verdeling niet vergeleken met

de UL en is ook geen vrije ruimte voor vitamine B6 inname uit supplementen berekend. De resultaten staan beschreven in Bijlage 4 en zijn uitgedrukt in voedingsequivalenten (dus conversiefactoren).

Daarnaast is voor personen die op minimaal één van beide meetdagen in VCP een vitamine B6 supplement gebruikten berekend welke dagdoseringen zij hebben geslikt. Bij het berekenen van deze verdeling zijn alleen de dagen met een positieve inname uit supplementen meegenomen. Hierbij is ook berekend hoeveel personen in de verschillende VCPs zulke supplementen hebben geslikt op één van beide meetdagen.

Bijlage 3: Vrije ruimte berekend zonder conversiefactor

Tabel 3.a. Verdeling van gebruikelijke vrije ruimte voor vitamine B_6 inname uit supplementen (mg/d)* naast inname uit voeding totdat de UL wordt bereikt. Berekening op basis van een UL waarbij inname uit voeding en supplementen 1-op-1 is opgeteld, zonder conversiefactor

		gebruikelijke ruimte voor supplementen tot UL (mg/d)						
leeftijd (jr.)		**P1**	**P2,5**	**P5**	**P25**	**P50**	**P75**	**P95**
jongens	2-3	2,7 (0,4)	3,0 (0,2)	3,3 (0,2)	3,8 (0,1)	4,0 (0,0)	4,2 (0,1)	4,4 (0,1)
meisjes	2-3	3,0 (0,3)	3,3 (0,2)	3,5 (0,1)	3,8 (0,1)	4,0 (0,0)	4,2 (0,0)	4,4 (0,0)
jongens	4-6	4,4 (0,2)	4,7 (0,2)	5,0 (0,1)	5,5 (0,1)	5,8 (0,0)	6,1 (0,0)	6,3 (0,0)
meisjes	4-6	5,4 (0,2)	5,5 (0,2)	5,6 (0,2)	5,9 (0,1)	6,0 (0,0)	6,0 (0,1)	6,2 (0,1)
kinderen	7-8	8,3 (0,1)	8,3 (0,1)	8,3 (0,1)	8,5 (0,1)	8,7 (0,1)	8,7 (0,1)	8,7 (0,1)
jongens	9-13	5,9 (0,7)	6,7 (0,4)	7,3 (0,3)	8,3 (0,1)	12,4 (0,4)	13,3 (0,1)	13,8 (0,1)
meisjes	9-13	7,3 (0,2)	7,6 (0,2)	7,9 (0,1)	8,6 (0,1)	13,1 (0,1)	13,5 (0,1)	13,9 (0,1)
jongens	14-18	11,5 (0,4)	12,0 (0,3)	12,4 (0,2)	16,5 (0,9)	17,8 (0,1)	18,5 (0,2)	23,1 (0,2)
meisjes	14-18	12,3 (0,2)	12,6 (0,2)	12,8 (0,2)	17,1 (1,0)	18,1 (0,1)	18,6 (0,1)	23,4 (0,1)
mannen	19-30	19,5 (0,8)	20,2 (0,6)	20,7 (0,4)	21,9 (0,3)	22,6 (0,1)	23,1 (0,1)	23,7 (0,1)
vrouwen	19-30	21,5 (0,4)	21,8 (0,3)	22,1 (0,2)	22,7 (0,1)	23,0 (0,1)	23,3 (0,1)	23,7 (0,2)
mannen	31-50	20,7 (0,5)	21,1 (0,4)	21,5 (0,3)	22,4 (0,2)	22,8 (0,1)	23,1 (0,1)	23,6 (0,1)
vrouwen	31-50	21,3 (0,2)	21,7 (0,2)	22,0 (0,1)	22,8 (0,1)	23,2 (0,1)	23,6 (0,1)	24,0 (0,1)
mannen	51-69	21,4 (0,3)	21,7 (0,2)	22,0 (0,2)	22,6 (0,1)	22,9 (0,1)	23,2 (0,1)	23,6 (0,1)
vrouwen	51-69	21,5 (0,6)	21,9 (0,4)	22,3 (0,3)	23,0 (0,1)	23,3 (0,1)	23,6 (0,1)	24,0 (0,1)
mannen	≥ 70	21,4 (0,2)	21,7 (0,1)	22,0 (0,1)	22,6 (0,1)	23,0 (0,1)	23,3 (0,1)	23,7 (0,1)
vrouwen	≥ 70	22,1 (0,2)	22,4 (0,1)	22,6 (0,1)	23,1 (0,1)	23,4 (0,0)	23,6 (0,1)	24,0 (0,0)

* gepresenteerd als gemiddelde (SD) over 25 bootstrap trekkingen

Bijlage 4: Acute vitamine B_6 inname

Tabel 4.a. Verdeling van acute vitamine B_6 inname uit de voeding (mg/d; zonder conversiefactoren voor biobeschikbaarheid), exclusief supplementen op basis van VCP 2007-2010 en 2005-2006 voor verschillende leeftijdsgroepen

		acute vitamine B6 inname uit voeding (mg/d)						
leeftijd (jr.)		**P5**	**P25**	**P50**	**P75**	**P95**	**P97,5**	**P99**
jongens	2-3	0,3	0,6	1,0	1,2	2,1	2,4	3,5
meisjes	2-3	0,4	0,6	0,9	1,2	2,1	2,6	3,0
jongens	4-6	0,4	0,7	1,0	1,5	2,6	3,0	3,7
meisjes	4-6	0,4	0,7	0,9	1,3	2,1	2,5	3,2
kinderen	7-8	0,5	0,8	1,2	1,7	2,9	3,5	5,3
jongens	9-13	0,6	1,1	1,5	2,4	3,9	4,9	6,7
meisjes	9-13	0,5	0,9	1,3	2,0	3,5	3,9	5,3
jongens	14-18	0,7	1,2	1,9	2,7	5,4	6,5	7,5
meisjes	14-18	0,6	1,0	1,5	2,1	3,9	4,9	6,6
mannen	19-30	0,8	1,4	2,0	3,1	5,8	7,5	9,3
vrouwen	19-30	0,6	1,1	1,6	2,4	4,1	4,8	7,4
mannen	31-50	0,8	1,4	2,0	2,9	4,4	5,2	7,4
vrouwen	31-50	0,6	1,1	1,6	2,3	3,9	4,6	5,9
mannen	51-69	0,8	1,5	2,0	2,7	4,3	5,0	6,8
vrouwen	51-69	0,6	1,1	1,6	2,2	3,5	4,1	6,2
mannen	≥ 70	0,9	1,5	1,9	2,5	3,7	4,1	4,8
vrouwen	≥ 70	0,7	1,1	1,6	2,1	3,2	3,6	4,1

* acute inname verdeling is de geobserveerde inname per persoon op een willekeurige dag