

# Hoge prevalentie van vitamine D-deficiëntie in Zuidwest-Nederland

Leandra J.M. Boonman-de Winter, Arjan Albersen, Karin Mohrmann, Carla M.A.C. Bakx-van Baal, Dirk W. Meijer Timmerman Thijssen en J.P.H.M. (Hans) Bressers

**+** GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneeskd. 2015;159:A8837, A7775 en A8171

- DOEL** Bepalen hoe vaak vitamine D-deficiëntie voorkomt bij bewoners van een stad, het platteland en van het verstedelijkt platteland. En wat de invloed van het seizoen is.
- OPZET** Dwarsdoorsnedeonderzoek in de winter en de zomer 2013. Trendonderzoek van door de huisarts aangevraagde vitamine D-bepalingen in de periode januari 2010 - augustus 2012.
- METHODE** In een aselektie steekproef van alle bloedmonsters die in de periodes 21 januari 2013 - 10 maart 2013 (winterperiode) en 01 augustus 2013 - 30 augustus 2013 (zomerperiode) bij SHL-Groep (eerstelijns diagnostisch centrum) aangeboden waren, werd een vitamine D-bepaling uitgevoerd in het restmateriaal. We rapporteerden de uitslagen per leeftijdscategorie, geslacht en postcodegebied, gecategoriseerd in: Den Haag (stad), Zeeland (platteland) en West-Brabant (verstedelijkt platteland). Daarnaast hebben we van alle aangevraagde vitamine D-bepalingen in de periode januari 2010 - augustus 2012 de gemiddelde vitamine D-concentratie uitgezet tegen de tijd.
- RESULTATEN** In de winterperiode had 58,8% van de 2503 deelnemers een vitamine D-serumconcentratie < 50 nmol/l (Den Haag: 65,6%; Zeeland: 50,9%). 29,9% had een vitamine D-concentratie < 30 nmol/l. Bij mannen onder de 50 jaar bedroeg dit percentage 38,2%. 's Zomers had 35,4% van de 1910 mensen een vitamine D-concentratie < 50 nmol/l (Den Haag: 43,7%; Zeeland: 33,5%). 11,6% van de mensen had een vitamine D-concentratie < 30 nmol/l. Bij 50.441 patiënten had de huisarts een vitamine D-concentratie laten bepalen. De gemiddelde serumconcentratie varieerde sterk per jaargetijde.
- CONCLUSIE** Vitamine D-deficiëntie komt veel voor, ook bij relatief jonge mensen en meer in de stad dan op het platteland. De gemiddelde vitamine D-concentratie varieert met de seizoenen.

Veel mensen in Nederland komen te weinig buiten om voldoende natuurlijke aanmaak te hebben van vitamine D. In gebieden boven een noorderbreedte van 52 graden, zoals pakweg de helft van ons land, is in de winter maanden de zon te zwak voor voldoende natuurlijke aanmaak van vitamine D in de huid.<sup>1,2</sup>

Ongeveer 50% van de volwassenen in de wereld heeft een vitamine D-deficiëntie. Hiervan spreekt men als de serumconcentratie van 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) minder dan 50 nmol/l bedraagt.<sup>3</sup> Sommige onderzoekers beschouwen een serumconcentratie van meer dan 75 nmol/l als optimaal.<sup>4</sup> Bij lagere vitamine D-concentraties zijn relaties gevonden met verminderde botopbouw, verminderde spierkracht en daarmee een verhoogde valneiging.<sup>5,6</sup> Prospectieve epidemiologische studies suggereren dat door optimalisatie van de vitamine D-concentratie het optreden van hart- en vaatziekten en colonkanker vermindert.<sup>7</sup> Daarnaast zou het een gunstige invloed op het immuunsysteem en een anti-inflammatoire werking hebben.<sup>7</sup>

Het rapport 'Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D' uit 2012 van de Gezondheidsraad vindt een 25(OH)D-serumconcentratie van meer dan 30 nmol/l nodig om het risico op rachitis te verminderen en houdt

SHL-Groep, Etten-Leur.

Drs. L.J.M. Boonman-de Winter, epidemioloog; drs. A. Albersen (thans: afd. Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde, LUMC) en dr. K. Mohrmann, klinisch chemici; C. Bakx-van Baal, medisch biochemisch analist; drs. D.W. Meijer Timmerman Thijssen, arts; drs. J.P.H.M. Bressers, huisarts en doseerarts trombosedienst.

Contactpersoon: Drs. L.J.M. Boonman-de Winter (L.Boonman@shl-groep.nl).

voor 70-plussers een streefwaarde van meer dan 50 nmol/l aan om botbreuken te verminderen.<sup>8</sup> Dat betekent dat voor jonge kinderen en 70-plussers suppletie wordt geadviseerd zonder voorafgaande vitamine D-bepaling. Voor mannen van 4-70 jaar en vrouwen van 4-50 jaar wordt ook suppletie aangeraden, tenzij er sprake is van voldoende blootstelling aan zonlicht.<sup>8</sup>

Gegevens over de prevalentie van vitamine D-deficiëntie in de algemene Nederlandse bevolking ontbreken. In de beschikbare onderzoeken zijn een beperkt aantal patiënten geïncludeerd. Ze zijn gedaan bij hoogrisicogroepen zoals gesluisde of zwangere vrouwen, kinderen en ouderen.<sup>9-11</sup> Bovendien is er weinig bekend over regionale verschillen in Nederland.

In dit onderzoek kijken we hoe vaak vitamine D-deficiëntie voorkomt in Zuidwest-Nederland en of er wat dat betreft verschillen zijn tussen stad en platteland en tussen de seizoenen.

## MATERIAAL EN METHODE

In een aselechte steekproef van alle bloedmonsters die in de periodes 21 januari 2013 - 10 maart 2013 (winterperi-

ode) en 01 augustus 2013 - 30 augustus 2013 (zomerperiode) bij SHL-Groep aangeboden waren, werd de vitamine D-concentratie gemeten van diegenen die op het aanvraagformulier hiertegen geen bezwaar hadden aangetekend. De aantallen, percentages en gemiddelden van de uitslagen berekenden wij per leeftijdscategorie, verdeeld naar geslacht. Via de postcode categoriseerden wij naar regio in: Den Haag (stad), Zeeland (platteland) en West-Brabant (verstedelijkt gebied). De verschillen tussen die 3 regio's in gemiddelde leeftijd en gemiddelde vitamine D-concentratie van de deelnemers toetsten wij met een variantieanalyse (ANOVA) en het verschil in percentage deelnemers met een vitamine D-concentratie van < 50 nmol/l toetsten wij met de  $\chi^2$ -toets.

Daarnaast zetten wij de gemiddelde vitamine D-concentratie van alle, voor het eerst door de huisarts aangevraagde vitamine D-bepalingen in de periode januari 2010-augustus 2012 uit tegen de tijd om zo de seizoensinvloeden te bekijken.

De 25(OH)D-concentratie werd gemeten in serum met behulp van een elektrochemieluminescentie immunoassay (Vitamin D Total Assay) op een Cobas 8000 (Roche Diagnostics Nederland B.V.). De metingen werden op de

**TABEL 1** Resultaten van onderzoek naar de gemiddelde vitamine D-serumconcentratie bij mannen en vrouwen van verschillende leeftijdscategorieën, zowel in de winter als in de zomer van 2013\*

vitamine D-concentratie†	n (%)†	leeftijd < 50 jaar		leeftijd 50-70 jaar		leeftijd > 70 jaar	
		man	vrouw	man	vrouw	man	vrouw
<b>winter</b>							
totaal aantal deelnemers	2503	272	528	501	551	260	391
gemiddelde concentratie (95%-BI)	48,4 (47,3-49,5)	39,4 (36,6-42,2)	51,5 (48,8-54,1)	49,5 (47,1-51,9)	51,2 (48,9-53,6)	50,5 (46,9-54,1)	43,8 (41,0-46,6)
< 30 nmol/l	749 (29,9)	104 (38,2)	149 (28,2)	129 (25,7)	145 (26,3)	65 (25,0)	157 (40,2)
30-49 nmol/l	723 (28,9)	99 (36,4)	142 (26,9)	159 (31,7)	153 (27,8)	77 (29,6)	93 (23,8)
50-75 nmol/l	602 (24,1)	46 (16,9)	122 (23,1)	131 (26,1)	142 (25,8)	76 (29,2)	85 (21,7)
> 75 nmol/l	429 (17,1)	23 (8,5)	115 (21,8)	82 (16,4)	111 (20,1)	42 (16,2)	56 (14,3)
<b>zomer</b>							
totaal aantal deelnemers	1910	194	396	379	447	191	303
gemiddelde concentratie (95%-BI)	61,6 (60,4-62,8)	62,7 (59,1-66,3)	67,9 (64,9-70,9)	64,1 (61,5-66,7)	60,4 (58,7-62,1)	62,6 (58,8-66,4)	50,0 (47,0-53,1)
< 30 nmol/l	221 (11,6)	16 (8,3)	40 (10,1)	26 (6,9)	42 (9,4)	20 (10,5)	77 (25,4)
30-49 nmol/l	456 (23,9)	53 (27,3)	71 (17,9)	81 (21,4)	121 (27,1)	40 (20,9)	90 (29,7)
50-75 nmol/l	696 (36,4)	71 (36,6)	129 (32,6)	157 (41,4)	170 (38,0)	81 (42,4)	88 (29,0)
> 75 nmol/l	537 (28,1)	54 (27,8)	156 (39,4)	115 (30,3)	114(25,5)	50 (26,2)	48 (15,8)

\* De vitamine D-concentraties werden gemeten in een aselechte steekproef van alle bloedmonsters die in de periodes 21-01-2013 - 10-03-2013 (winterperiode) en 01-08-2013 - 30-08-2013 (zomerperiode) bij SHL-Groep aangeboden waren.

† Tenzij anders aangegeven.

**TABEL 2** Resultaten van onderzoek naar de serumconcentratie vitamine D bij een aselechte steekproef van patiënten bij wie in de winterperiode (februari-maart 2013) of in de zomerperiode (augustus 2013) een bloedbepaling was aangevraagd. De resultaten zijn weergegeven per regio.

kenmerken	totaal	stad	verstedelijk platteland	platteland	p-waarde*
<b>winter</b>					
aantal vitamine D-bepalingen	2503	291	1201	224	
gemiddelde leeftijd in jaren (uitersten)	57 (0-98)	51 (9-94)	58 (0-90)	61 (4-98)	< 0,001
gemiddelde vitamine D-serumconcentraties; nmol/l (uitersten)	48,4 (8-175)	43,6 (8-142)	47,9 (8-149)	52,4 (8-138)	0,003
aantal bepalingen < 50 nmol/l (%)	1472 (58,8)	191 (65,6)	737 (61,4)	114 (50,9)	0,002
<b>zomer</b>					
aantal vitamine D-bepalingen	1910	183	946	170	
gemiddelde leeftijd in jaren (uitersten)	57 (2-100)	54 (6-95)	57 (2-99)	62 (11-100)	0,001
gemiddelde vitamine D-serumconcentraties; nmol/l (uitersten)	61,6 (8-175)	54,4 (8-134)	61,7 (8-171)	62,0 (8-172)	0,005
aantal bepalingen < 50 nmol/l (%)	677 (35,4)	80 (43,7)	348 (36,8)	57 (33,5)	0,113

\* De p-waarden geven de significantie weer van de verschillen tussen stad, verstedelijk platteland en platteland. P-waarden < 0,05 beschouwd wij als statistisch significant.

dag van de venapunctie uitgevoerd. Voor de analyse maakten wij gebruik van Excel versie 2003, Analyse-IT en SPSS versie 20.

## RESULTATEN

### RANDOM VITAMINE D-BEPALINGEN IN DE WINTERPERIODE

In de winterperiode bepaalden wij in de bloedmonsters van 2503 mensen hun vitamine D-concentratie. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers bedroeg 57 jaar (uitersten: 0-98); 41,3% was man. De gemiddelde vitamine D-concentratie was 48,4 nmol/l. Bij 58,8% van de deelnemers was de vitamine D-concentratie < 50 nmol/l (mannen: 61,2%; vrouwen: 57,1%), en bij 29,9% < 30 nmol/l (mannen: 28,9%; vrouwen: 30,9%). Van de mannen onder de 50 jaar had 38,2% een vitamine D-concentratie < 30 nmol/l en van de mannen boven de 70 jaar 25%. Bij de vrouwen onder de 50 jaar was dat 28,2% en boven de 70 jaar 40,2% (tabel 1).

In de winter lag de gemiddelde vitamine D-concentratie in Den Haag (43,6 nmol/l) onder het gemiddelde en in Zeeland (52,4 nmol/l) boven het gemiddelde van de totale populatie (48,4 nmol/l). Een concentratie van < 50 nmol/l kwam vaker voor in Den Haag (65,6%) dan in Zeeland (50,9%) (tabel 2).

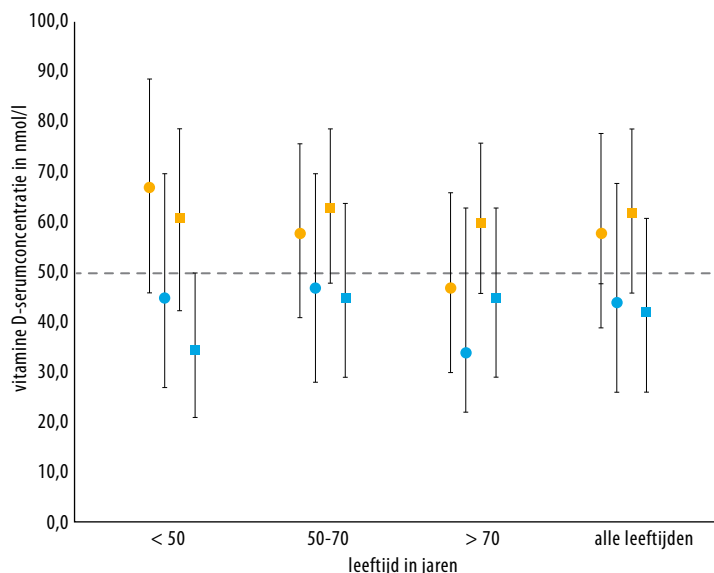
### RANDOM VITAMINE D-BEPALINGEN IN DE ZOMERPERIODE

In de zomerperiode bepaalden wij in de bloedmonsters van 1910 mensen hun vitamine D-concentratie. De

gemiddelde leeftijd bedroeg 57 jaar (uitersten: 2-100); 40,0% was man. De gemiddelde vitamine D-concentratie was 61,6 nmol/l. Een vitamine D-concentratie van < 50 nmol/l kwam voor bij 35,4% (mannen: 30,9%; vrouwen: 38,5%). 11,6% had een vitamine D-concentratie < 30 nmol/l (mannen: 8,1%; vrouwen: 13,9%) (zie tabel 1). Van de mannen met een leeftijd onder de 50 jaar had 8,3% een vitamine D-concentratie kleiner dan 30 nmol/l. In de leeftijdscategorie 50-70 jaar bedroeg dit 6,9% en boven de 70 jaar 10,5%. Van de vrouwen die jonger waren dan 50 jaar had 10,1% een vitamine D-concentratie < 30 nmol/l. Van de vrouwen boven de 70 jaar bedroeg dit 25,4% (zie tabel 1). De gemiddelde vitamine D-concentratie lag lager in Den Haag (54 nmol/l) dan in Zeeland (62 nmol/l). Een concentratie van < 50 nmol/l kwam vaker voor in Den Haag (43,7%) dan in Zeeland (33,5%) (zie tabel 2). In figuur 1 worden de resultaten van de winter- en zomerperiode samengevat.

### VITAMINE D-BEPALINGEN OP VERZOEK VAN DE HUISARTS

In de periode januari 2010-augustus 2012 waren er 63.917 vitamine D-bepalingen door voornamelijk huisartsen aangevraagd bij 50.441 patiënten, met een gemiddelde leeftijd van 51,0 jaar (uitersten: 0-111) en van wie 29,7% man was. Van deze patiënten had 62,7% een vitamine D-concentratie < 50 nmol/l; van de mannen 63,9% en van de vrouwen 62,1%. De gemiddelde vitamine D-concentratie was 44,0 nmol/l (uitersten: 5-375). Figuur 2 geeft aan hoe de gemiddelde vitamine D-waarde zich gedroeg gedurende het jaar.



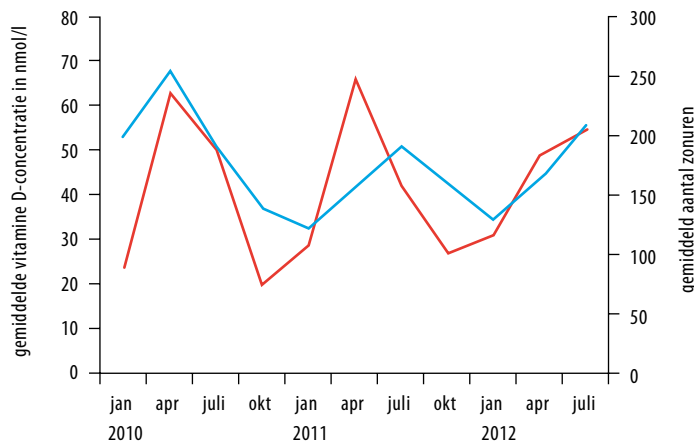
**FIGUUR 1** De mediane vitamine D-serumconcentraties in de winterperiode (blauw) en zomerperiode (geel) van 2013 van de mannelijke (●) en vrouwelijke deelnemers (■), weergegeven per leeftijdscategorie. De afkapwaarde (50 nmol/l) is weergegeven als gestippelde lijn. De verticale lijnen geven de interkwartielafstand aan.

## BESCHOUWING

In de winter komt vitamine D-deficiëntie veel voor in Zuidwest-Nederland: bij 58,8% van de deelnemers was de vitamine D-concentratie < 50 nmol/l en bij 29,9% < 30 nmol/l. Maar ook in de zomer was dit het geval: 35,4% had een concentratie < 50 nmol/l en 11,6% < 30 nmol/l. Ook bij mensen onder de 50 jaar kwam een

vitamine D-concentratie van < 30 nmol/l veel voor (vrouwen: 28,2%; mannen: 38,2%). Van alle vrouwen boven de 70 jaar had 55,1% 's zomers een concentratie van < 50 nmol/l en 25,4% zelfs < 30 nmol/l.

Bij mensen die in de stad woonden was de gemeten gemiddelde vitamine D-waarde het laagst, en bij mensen op het platteland het hoogst. Het aantal patiënten met een vitamine D-concentratie < 50 nmol/l



**FIGUUR 2** De gemiddelde vitamine D-serumconcentraties (nmol/l) van alle door de huisarts aangevraagde bepalingen in de periode januari 2010-augustus 2012, weergegeven per kwartaal (—). Tevens is het gemiddeld aantal zonuren per kwartaal weergegeven (—).<sup>12-14</sup>

was het hoogst in een stedelijk gebied (65,6%).

De verschillen in de regio's kunnen veroorzaakt worden door het soort werk (binnen of buiten), blootstelling aan de zon in de vrije tijd, of door de verhouding het aantal mensen met een donkere en met lichte huidskleur. In Den Haag is 34,4% van de bevolking niet-westerse allochtoon, in Zeeland slechts 5% (CBS, <http://statline.cbs.nl>, geraadpleegd op 19 augustus 2014). Ook zullen de mensen in Zeeland vaker in de buitenlucht werken of recreëren dan in de andere regio's.

#### KRACHT EN BEPERKINGEN

De kracht van dit onderzoek is dat bij een groot aantal mensen de vitamine D-concentratie werd bepaald. Hierdoor kon de prevalentie van vitamine D-deficiëntie in de bevolking worden geschat. Een beperking van het onderzoek is dat de onderzoekspopulatie bestond uit patiënten bij wie de huisarts diagnostisch laboratoriumonderzoek had aangevraagd, of die waren ingeschreven in een oproepprotocol voor chronische ziekten zoals diabetes, cardiovasculair risico en hartfalen. De gezondheidstoestand van die patiënten was waarschijnlijk lager dan die van de algemene populatie. Het is onbekend hoeveel mensen in onze populatie al vitamine D-suppletie gebruikten en wie dat waren. Onze onderzoekspopulatie is voor de huisarts relevant, omdat de onderzochte patiëntengroep regelmatig in contact komt met huisarts of de praktijkondersteuner.

Onze tweede analyse, die van de door de huisarts aangevraagde vitamine D-bepalingen, is minder geschikt om de prevalentie te schatten. De huisarts had immers een reden voor de aanvraag. Wel maakt deze analyse het mogelijk om seizoensinvloeden en regioverschillen goed te beoordelen, door de grote hoeveelheid gegevens die werden verzameld over een aantal jaren. Deze analyse bevestigt de regioverschillen en seizoensverschillen die in het onderzoek met aselechte vitamine D-bepalingen gevonden werden.

#### KLINISCHE IMPLICATIES

Dit onderzoek bevestigt de resultaten van eerder onderzoek namelijk dat vitamine D-deficiëntie veel voorkomt in Nederland.<sup>9-11</sup> In dit onderzoek zagen we ook in de groep van 4-70-jarigen veel deelnemers met lage vitamine D-concentraties. Mogelijk worden de suppletieadviezen van de Gezondheidsraad onvoldoende opgevolgd. Als dat zo is, zouden huisarts en praktijkondersteuner vaker dan momenteel gedaan wordt voedings- en suppletieadvies aan hun patiënten moeten geven en bij twijfel over de oorzaak van klachten het laten uitvoeren van een vitamine D-bepaling moeten overwegen.<sup>8</sup> Dit kost circa €15. Adviesorganen in Amerika en Duitsland bevelen een vitamine D-status van 50 nmol/l of meer aan voor alle leeftijden.<sup>15,16</sup> Volgens

- **Vitamine D-deficiëntie komt in Nederland veel voor, ook bij mannen en vrouwen onder de 50 jaar, en meer in stedelijk gebied dan op het platteland.**
- **Maar een gering percentage van de deelnemers (17,1%) had in de wintermaanden een vitamine D-concentratie van > 75 nmol/l.**
- **In Nederland is er een aanzienlijke seizoensafhankelijke variatie in de vitamine D-serumconcentratie. Dit heeft consequenties voor de interpretatie van de vitamine D-uitslag.**

Nederlandse artikelen is de streefwaarde ten minste 75 nmol/l.<sup>17,18</sup> Er is echter veel discussie over de meerwaarde van vitamine D-suppletie en de te hanteren streefwaarden.<sup>19-21</sup> Een hogere streefwaarde van de vitamine D-spiegel lijkt logisch, maar er zijn weinig interventiestudies verricht waarin het effect hiervan op 'harde' uitkomstmaten werd onderzocht. Toekomstige trials zouden hier wellicht een antwoord op kunnen geven.<sup>22</sup> Overdosering bij vitamine D-suppletie is pas beschreven bij inname van meer dan 100 µg per dag (4000 IE).<sup>8</sup>

#### CONCLUSIE

Vitamine D-deficiëntie komt veel voor bij mensen bij wie de huisarts bloedonderzoek heeft aangevraagd. Dit geldt ook voor mannen en vrouwen onder de 50 jaar. Een dergelijke deficiëntie komt vaker in stedelijk gebied dan op het platteland voor. Maar een gering percentage van de deelnemers aan dit onderzoek (17,1%) had in de wintermaanden een vitamine D-serumconcentratie > 75 nmol/l. Van de vrouwen boven de 70 jaar had meer dan de helft zelfs in de zomer een vitamine D-concentratie < 50 nmol/l. Deze studie geeft aanleiding tot verder onderzoek naar de mate waarin de voedings- en suppletieadviezen van de Gezondheidsraad uit 2012 door de bevolking en de gezondheidszorg opgevolgd worden.

De firma Roche Diagnostics Nederland B.V. leverde de analysekits tegen gereduceerd tarief. Het onderzoek werd gesponsord door SHL-groep.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 21 januari 2015

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2015;159:A8167

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/A8167](http://WWW.NTVG.NL/A8167)**

## LITERATUUR

- 1 Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:17-25.
- 2 Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:373-8.
- 3 Bischoff-Ferrari HA. 'Vitamin D - why does it matter?' - defining vitamin D deficiency and its prevalence. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:3-6.
- 4 Bischoff-Ferrari HA. Optimal serum 25-hydroxyvitamin D levels for multiple health outcomes. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:55-71.
- 5 Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22:477-501.
- 6 Lips P. Vitamine D-deficiëntie en secundaire hyperparathyroidie bij ouderen: diagnostiek en consequenties *Ned Tijdschr Klin Chem* 2000;25:314-16.
- 7 Bischoff-Ferrari H. Health effects of vitamin D. *Dermatol Ther.* 2010;23:23-30.
- 8 Gezondheidsraad. Evaluatie van de voedingsnormen voor vitamine D. Den Haag: Gezondheidsraad, 2012:1-150.
- 9 Grootjans-Geerts I. Hypovitaminose D: een versluierde diagnose. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2001;145:2057-60.
- 10 Wielders JP, van Dormael PD, Eskes PF, Duk MJ. Ernstige vitamine D-deficiëntie bij ruim de helft van de niet-westerse allochtone zwangeren en hun pasgeborene. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:495-9.
- 11 van Schoor NM, Knol DL, Deeg DJ, Peters FP, Heijboer AC, Lips P. Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int.* 2014;25:1483-91.
- 12 KNMI. Jaaroverzicht van het weer in Nederland 2010. De Bilt: KNMI; 2010. p. 10.
- 13 KNMI. Jaaroverzicht van het weer in Nederland 2011. De Bilt: KNMI; 2011. p. 10.
- 14 KNMI. Jaaroverzicht van het weer in Nederland 2012. De Bilt: KNMI; 2012. p. 10.
- 15 Ross CA, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Institute of Medicine 2010. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. ISBN: 0-309-16395-1.
- 16 German Nutrition Society. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab.* 2012;60:241-6.
- 17 Muskiet FAJ, Van der Veer E. Vitamine D: waar liggen de grenzen van deficiëntie, adequate status en toxiciteit? *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk.* 2007;32:150-8.
- 18 Wielders JPM, Muskiet FAJ, van de Wiel A. Nieuw licht op vitamine D. Herwaardering van een essentieel prohormoon. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2010;154:A1810.
- 19 Kupferschmidt K. Uncertain verdict as vitamin D goes on trial. *Science.* 2012;337:1476-8.
- 20 Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:307-20.
- 21 Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Willett WC, Dawson-Hughes B. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:363-4.
- 22 Bruyère O, Cavalier E, Souberbielle JC, et al. Effects of vitamin D in the elderly population: current status and perspectives. *Arch Public Health.* 2014;72:32.