

Veiligheid van vitamines

door John Marks, hoogleraar medicijnen Girton College, Cambridge

Vitamines zijn per definitie 'natuurlijke bestanddelen van voedsel... onmisbaar voor leven en welzijn van dieren en mensen' (1). Hieruit volgt dat hun inname in hoeveelheden gelijk aan die in normale, gemengde voeding gunstig moet zijn en niet schadelijk. Zodoende zijn, op het niveau van inname waarbij ze hun basisfunctie als vitamine vervullen, nadelige reacties onbekend, behalve bij enkele uitzonderlijke klinische ziekten.

Inleiding

De laatste twintig of dertig jaar heeft de ervaring dat vitamines veilig en nuttig te gebruiken zijn, geleid tot de toediening van hoge doses, dikwijls met indrukwekkend therapeutisch effect. Soms heeft de inname 'heroïsche' niveaus aangenomen, met als gevolg dat in de pers af en toe verslagen opduiken van vermeende nadelige reacties op vitamines, waarbij het bewijsmateriaal loopt van anecdotisch tot wetenschappelijk. Deze worden op hun beurt geregeld herhaald door goedbedoelende schrijvers, zonder vermelding van details van cases of wetenschappelijke onderbouwing om de suggestie van geloofwaardigheid te vergroten. Tegelijkertijd heeft een internationale golf van consumentenbescherming geleid tot een verhoogde belangstelling voor de veiligheid van alle natuurlijke en gefabriceerde producten, met inbegrip van ingrediënten van voedsel en supplementen.

Een beschrijving van de veiligheid van vitamines die alle mogelijke omstandigheden dekt, is erg moeilijk te geven, zo niet onmogelijk. In de eerste plaats zijn er de natuurlijke verschillen tussen individuen. De variatie in activiteit die de normale curve volgt, is één van de kenmerken van alle levende schepselen. Bovendien zijn er dan de verdere variaties als gevolg van persoonlijke eigenaardigheid, overgevoeligheid, zoals bijvoorbeeld voedselallergieën en gluten-enteropathie (coeliakie), of ziekte, zoals lever- en nierziekte. Het is dus niet verwonderlijk dat er een grote spreiding is van die vitaminesiveaus, waarvan is vermeld dat ze een nadelige reactie hebben opgeroepen.

In de tweede plaats verschillen de tijdsduur van en de reden voor het innemen van vitamines. Aan het ene eind van het spectrum ligt de dagelijkse consumptie van met vitamines verrijkte voeding door een meerderheid van de bevolking; aan het andere eind het therapeutische voorschrift van hoge doses gedurende een beperkte periode voor een specifieke ziekte, een situatie die nauwkeurig wordt gevolgd door de direct betrokken arts of therapeut. Tussen deze twee extremen ligt het brede scala van alle vormen van zelfmedicatie.

Dit overzichtsartikel is vooral gericht op een poging een niveau van veiligheid te bepalen voor voedselverrijking en zelf-toegediende suppletie. Het is slechts zijdelings van belang voor het medisch gecontroleerde voorschrift, omdat de arts/therapeut die bekend is met de specifieke ziekte en de mogelijke nadelige reactie, beter in staat is de uitwerking op de individuele patiënt te beoordelen. En dus legt dit overzicht, op basis van de resultaten van experimentele en epidemiologische onderzoeken, het accent op het niveau van inname dat nadelige

reacties kan veroorzaken, zodat een veilige dagelijkse dosis voor langdurige inname kan worden aangegeven. We hebben ons bij deze bepaling van de veiligheid van vitamines niet bezig gehouden met de beweegredenen voor zulke hoge doses. De vermelding van een hoge veilige dosis moet dus niet worden beschouwd als bevestiging van de therapeutische waarde.

Een ander probleem dat opduikt voor de onderzoeker van veilige niveaus van vitamine-inname is het referentiekader waarmee deze moeten worden vergeleken. Traditioneel is de geadviseerde dagelijkse inname voor een normale volwassene altijd het belangrijkste referentiepunt geweest. Maar helaas, zelfs over deze cijfers is men het internationaal niet (meer) eens. Het geadviseerde niveau van vitamine-inname met de voeding is in vele landen door nationale commissies van medische experts onderzocht. Het verschil tussen het hoogste en laagste geadviseerde niveau kan zelfs een factor vier zijn, al vallen de niveaus van de meeste stoffen binnen een smallere klasse-breedte.

Eén van de best gedocumenteerde en meest algemeen geaccepteerde onderzoeken is dat van de National Research Council, Food and Nutrition Board in de Verenigde Staten, gepubliceerd als Recommended Daily Allowances (RDA); de laatste editie is van 1980 (2). Bij afwezigheid van een internationaal geaccepteerde standaard zijn het deze cijfers die gebruikt zullen worden. De relevante RDA-niveaus voor vitamines bij gezonde mannelijke volwassenen staan in tabel 1.

TABEL 1: RDA's voor mannen 23-50 jaar. De RDA's zijn gebaseerd op het advies van het NRC Food and Nutrition Board 1980 (2).

Vitamine	RDA
Thiamine	1,4 mg
Riboflavine	1,6 mg
Niacine	18 mg NE
Pantotheenzuur	4-7 mg
Pyridoxine	2,2 mg
Foliumzuur	400 mcg
Vitamine B12	3 mcg
Vitamine C	60 mg
Biotine ¹⁾	100-200 mcg
Vitamine A	5.000 IE ²⁾
Vitamine D	5 mcg (200 IE)
Vitamine E	10 mg alfa-TE (15 IE)
Vitamine K ¹⁾	70-140 mcg

NE = niacine-equivalent

RE = retinol-equivalent

TE = tocoferol-equivalent

IE = internationale eenheid

¹⁾: Schatting van 'veilige en passende hoeveelheid' i.p.v. RDA, i.v.m. beperkte aanwezigheid van bewijsmateriaal.

²⁾: Dit is gelijkwaardig aan 1.000 mcg RE of 3.333 IE retinol vitamine A uit voeding.

Wat zijn, tegen deze achtergrond, de feiten betreffende veiligheid? Zijn de angsten voor giftigheid goed gefundeerd? Zijn de vitamines zo veilig als wordt aangenomen? Enkele jaren geleden onderzochten twee prestigieuze, wetenschappelijke commissies deze vraag (3, 4). De eerste was een ad hoc commissie, ingesteld door de American Food and Drug Administration (FDA), die preparaten met vitamines en mineralen voor vrije verkoop voor menselijk gebruik moest bestuderen. De commissie onderzocht de beschikbare wetenschappelijke gegevens en verzamelde deskundigenrapporten van zowel de industrie als de academische wetenschap (3). Het tweede onderzoek, op verzoek van de FDA, werd uitgevoerd door het Life Sciences Research Office van de federatie van Amerikaanse verenigingen voor experimentele biologie. Dit onderzoek hield zich in het bijzonder bezig met de haalbaarheid van het identificeren van ongezonde effecten van zowel vitamines als mineralen, vooral met betrekking tot 'individuen die voedingssupplementen innemen zonder medisch toezicht; patiënten met bepaalde medische kwalen, die experimenteel worden behandeld met hoge doseringen van voedingsstoffen; en subgroepen van de gehele bevolking die voeding gebruiken met ongebruikelijke of beperkte samenstelling' (4).

Omdat deze rapporten enkele jaren oud zijn, is het wenselijk te bekijken of hun conclusies over de algemene brede veiligheid van vitamines nog Bestand zijn tegen een kritische analyse, en dat wordt in dit artikel geprobeerd. Op basis van een analyse van zowel de originele stukken als recente algehele overzichten (3-13), kunnen de volgende algemene conclusies worden getrokken:

- ❖ er bestaat geen bevredigende internationaal geaccepteerde standaard voor de geadviseerde inname van vitamines. Bij afwezigheid van een dergelijke internationale standaard zijn de RDA's die in de VS worden gebruikt als basis genomen (tabel 1). Deze niveaus zijn per definitie veilig;
- ❖ de hoeveelheden vitamines die normaal door de meerderheid van de bevolking worden ingenomen via de voeding en via multi-vitaminepreparaten, op voorschrift of in de winkel gekocht, gaan gewoonlijk niet gedurende langere tijd uit boven de RDA en zijn dus veilig. Een klein deel van de bevolking slikt vitamines in grote hoeveelheden. Sommigen doen dat onder leiding van artsen/therapeuten die er verstand van hebben. Het gevaar van nadelige reacties schijnt het grootst, wanneer buitensporig hoge doses worden ingenomen zonder professioneel advies;
- ❖ de meeste vitamines hebben een aanzienlijke veiligheidsmarge, want er zijn heel weinig bijwerkingen toe te schrijven aan de vitamines bij hoeveelheden die zelfs ver boven de RDA uitkomen (tabel 2);
- ❖ deze veiligheidsmarge geldt in het bijzonder voor de wateroplosbare vitamines, behalve voor vitamine B6. Bij orale inname wordt een overmaat die niet gebruikt kan worden of niet opgenomen of ruimschoots en snel met de urine uitgescheiden;
- ❖ speciale voorzichtigheid is altijd vereist tijdens langdurige parenterale voeding (5, 6);
- ❖ met uitzondering van nadelige reacties na langdurig overmatig gebruik van de vitamines A, D en B6, zijn voorkomende bijwerkingen snel omkeerbaar na stopzetting van de suppletie en laten ze gewoonlijk minimale of geen blijvende gevolgen na.

TABEL 2: Verhouding 'Hoge veiligheid' t.o.v. RDA.

Vitamine	Ratio: veilig niveau/RDA
Thiamine	meer dan 100
Riboflavine	meer dan 100
Niacine	circa 100
Pantotheenzuur	meer dan 100
Pyridoxine	100
Foliumzuur	meer dan 50
Vitamine B12	meer dan 100
Vitamine C	circa 100
Biotine ¹⁾	meer dan 100
Vitamine A	circa 10 [*] circa 3 ^{**}
Vitamine D	circa 10
Vitamine E	meer dan 100
Vitamine K ¹⁾	circa 50

Precieze cijfers zijn niet te geven. Zie de tekst voor het bewijsmateriaal waarop deze schattingen zijn gebaseerd.

¹⁾: Schatting van 'veilige en passende hoeveelheid' i.p.v. RDA, i.v.m. beperkte aanwezigheid van bewijsmateriaal.

^{*}: De verhouding tussen niveaus die nog als veilig worden beschouwd voor de grote meerderheid van de volwassenen en die van de standaard RDA's.

^{**}: Vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

De wateroplosbare vitamines - de groep van B-vitamines en vitamine C (3, 4, 7, 12, 14-101)

Deze vitamines worden gemakkelijk uitgescheiden in de urine, dankzij hun hydrofiele aard en laag moleculair gewicht (12). Zodoende zijn hoge niveaus in de weefsels zeldzaam en de groep wordt gekenmerkt door het weinig voorkomen van nadelige reacties. Als een aanwijzing hiervoor schreef de ad hoc commissie die was opgezet door het National Nutrition Consortium, dat thiamine, riboflavine, niacine, biotine, pantotheenzuur, pyridoxine en vitamine B12 een zo lage giftigheid hadden dat ze in 1979 niet opnieuw werden onderzocht (3). Later bewijsmateriaal betreffende B6 heeft echter uitgewezen dat pyridoxine in zeer hoge doseringen giftig kan zijn (zie hoofdstuk over B6).

Thiamine - vitamine B1 (3, 4, 14-16)

De enige reactie die bij mensen is gevonden is een overgevoeligheidsreactie (14, 15) die in het overgrote deel van de gevallen optrad na injectering met thiamine. Het is raadzaam om eerst een huidtest te doen bij patiënten die al eerder allergische reacties hebben gehad, alvorens thiamine parenteraal toe te dienen. De doses die bij parenterale toediening een overgevoeligheidsreactie opriepen, varieerden van 5 tot 100 mg, met de meeste reacties in de bovenste helft hiervan. Daar de RDA 1,4 mg is, betekent dit dat de veiligheidsmarge nog hoog is. Heel zeldzame gevallen van voorbijgaande overgevoeligheidsreacties zijn ook gerapporteerd na orale hoge doses, meestal tussen 5 en 10 g (maar met één casus

bij 17 mg). Dus is voor oraal gebruik de veiligheidsfactor minstens honderdmaal de RDA.

Riboflavine - vitamine B2 (3, 4, 17, 18)

Een overzicht van de wereldliteratuur door Rivlin in 1978, liet geen voorbeelden zien van nadelige reacties op deze vitamine (18). Behalve dat hij snel wordt uitgescheiden, schijnt er ook een maximale absorptiecapaciteit in het maagdarmkanaal te zijn die de opname beperkt, al kan bij hele hoge doses diffusie een belangrijke factor zijn. Het veilige niveau schijnt aanzienlijk boven honderdmaal de RDA te liggen.

Pyridoxine - vitamine B6 (3, 4, 19-34)

Haskells overzicht van de literatuur (23) liet geen nadelige effecten zien op patiënten die behandeld werden met dagelijkse orale doses pyridoxine van 20 tot 100 mg (d.i. tot vijftig maal de RDA) voor perioden tot drie à vier jaar toe. Het FDA-panel benadrukte ook dat "er bij mensen geen bijwerkingen waren gevonden van een dagelijkse toediening van 50 tot 200 mg pyridoxine hydrochloride gedurende meerdere maanden" (14). Recente publicaties echter hebben verscheidene patiënten beschreven die aan sensorische neuropathie leden na het innemen van bovenmatige doses pyridoxine (tot 6 g per dag toe) gedurende lange perioden (24-26). Het innemen van 500 mg pyridoxine per dag kan na meerdere jaren neuropathie oproepen, en inname van nog hogere doses hetzelfde beeld na een kortere periode. De neuropathie is meestal snel verdwenen na stoppen met de pyridoxine (27-30, 33, 34). "Het doseringsgebied tussen 200 en 500 mg per dag is niet systematisch onderzocht, maar de drempel schijnt daarboven te liggen en grotendeels af te hangen van de duur van de behandeling".

Er is beweerd dat hoge doses pyridoxine tot leverschade, interferentie met de normale functies van riboflavine en afhankelijkheid kunnen leiden. Met uitzondering van de mogelijkheid van afhankelijkheid worden deze beweringen niet gesteund door wetenschappelijke gegevens. Bij drie volwassenen zijn afhankelijkheidsverschijnselen (20, 21, 31), bestaande uit slecht gedefinieerde symptomen zoals zenuwachtigheid en beverigheid, waargenomen na onthouding van suppletie met pyridoxine hydrochloride na enkele weken op een niveau van 200 mg per dag (ongeveer honderdmaal de volwassen RDA), maar de reactie was snel voorbij.

Op basis van het huidige bewijsmateriaal ligt de algemeen geaccepteerde veilige hoeveelheid voor langdurige toediening tussen vijftig en honderdmaal de RDA.

Niacine - vitamine B3 (3, 4, 35-49)

Na betrekkelijk hoge doses (meer dan 75 mg) nicotinezuur is een kriebelig gevoel met bloedaandrang naar de huid een algemeen verschijnsel. Verwijding van de bloedvaten is een natuurlijke werking van nicotinezuur en daarvoor wordt het dan ook therapeutisch gebruikt. Of dit verschijnsel moet worden beschouwd als een echte nadelige reactie is daarom een punt van discussie. De reactie verdwijnt gewoonlijk na ongeveer twintig minuten en is niet schadelijk. Deze reactie komt zelden voor bij minder dan driemaal de RDA, zelfs niet bij heel gevoelige personen. Bij de meeste mensen zijn er veel grotere hoeveelheden voor nodig (3, 12, 36-49). De verwante stof nicotinamide geeft slechts heel zelden deze reactie (35) en dus wordt deze vorm in het algemeen gebruikt voor vitamine-suppletie.

Doses van 200 mg tot 10 g per dag van het zuur zijn therapeutisch gebruikt om, onder medische controle, bloedcholesterolniveaus te verlagen, en wel gedurende periodes die oplopen tot tien jaar of meer (4). Hoewel er enkele bijwerkingen optraden bij deze zeer hoge doseringen, reageerden deze heel snel op beëindiging van de therapie en hielden vaak zelfs op zonder dat de therapie werd stopgezet (4). In enkele gevallen zijn voorbijgaande leverproblemen, huiduitslag, droge huid (46) en overmatige pigmentatie gezien. Het is voorgekomen dat diabetici een lagere tolerantie voor glucose kregen (48) en dat patiënten met peptische zweren meer pijn kregen (39). Maar er zijn geen ernstige reacties beschreven, zelfs niet bij deze hoge doses (3, 35-49). Het beschikbare bewijsmateriaal geeft aan dat honderdmaal de RDA veilig is.

Pantotheenzuur - vitamine B5 (1, 2, 4, 50)

Deze vitamine en het verwante panthenol worden zeer goed verdragen (1, 50) en een voor de mens onveilige dosis is nog niet bepaald. Terwijl 4 tot 7 mg per dag wordt beschouwd als voldoende om gezond te blijven (2), zijn doses tot 10 á 12 g per dag toegediend met als gevolg alleen een enkele keer diarree en het vasthouden van vocht (4). Dus ligt het veilige niveau ver boven honderdmaal de RDA.

Foliumzuur (4, 51-57)

Tot nu toe zijn de gevolgen van hoge doses foliumzuur niet uitgebreid onderzocht. In 1959 rapporteerden Spiess et al geen nadelige effecten met 400 mg (!) per dag gedurende vijf maanden (57). Meer recent is een verslag van maag- en darmklachten na dagelijkse toediening van 15 mg foliumzuur; dit werd echter niet door andere onderzoekers gevonden (51). De behandeling met foliumzuur kan de diagnose pernicieuze anemie maskeren en kan misschien zelfs interfereren met zinkabsorptie (55, 56). Er is onvoldoende bewijsmateriaal om een duidelijke mening te geven over een veilige hoeveelheid, maar het lijkt dat vijftig tot honderdmaal de RDA een behoudend cijfer is.

Biotine (4, 58-61)

Biotine is zonder bijwerkingen (58), zelfs in doses die substantieel hoger zijn dan het huidige bewijsmateriaal nodig acht voor het behoud van de gezondheid van weefsels (2). Biotine is aan kleine kinderen toegediend in doses tot 40 mg per dag toe, zonder nadelige gevolgen. Omdat er geen meldingen zijn van bijwerkingen bij volwassenen bij de huidige doseringen, kunnen ook geen onveilige niveaus worden bepaald. Men neemt aan dat minstens honderdmaal de RDA veilig is.

Cyanocobalamine - vitamine B12 (4, 62, 63)

Bij zoogdieren bestaat een mechanisme dat de opname van vitamine B12 uit het darmkanaal beperkt. Dus hoe beter de B12-status, hoe lager de absorptie, zelfs uit hoge doses (63). Een overzicht (4) van de gevolgen van suppletie met B12 trok de conclusie dat er geen bekende bijwerkingen zijn van enkelvoudige dagelijkse doses tot 100 mg toe. Men neemt aan dat 30 mg per dag, dat wil zeggen tienduizend maal de RDA, zonder problemen is (62, 63).

Ascorbinezuur - vitamine C (3, 4, 12, 64-101)

Ascorbinezuur is een van de vitamines waarvan het gewenste niveau van inname nog in discussie is. De huidige RDA in de VS is 60 mg. Recent onderzoek laat zien

dat een redelijker schatting van de behoefte ter handhaving van de gezondheid in de buurt van 100 mg per dag ligt (91). Meerdere landen, waaronder Canada, Frankrijk en Nieuw Zeeland, hebben hun aanbevolen dagelijkse hoeveelheden verhoogd voor bepaalde risicogroepen, zoals rokers en ouderen.

Ascorbinezuur is een vitamine die consequent in hoge dosering voor heel lange perioden is toegediend. Hoeveelheden boven 1 g worden door veel mensen ingenomen als profylaxe tegen gewone verkoudheid, bij verschillende vormen van kanker (92), bij de ontgiftiging van drugsverslaafden, bij schizofrenie, voor wondheling en ter voorkoming van de vorming van nitrosaminen in de maag (69, 70). Sommige critici van de toediening van hoge doses vitamine C hebben als argumenten aangevoerd, dat de stof het volgende kan veroorzaken:

- nierstenen, als gevolg van de verhoogde uitscheiding van oxalaat;
- interferentie bij het metabolisme van vitamine B12;
- ‘rebound’ (= terugslag) scheurbuik na plotseling stoppen met de therapie;
- bovenmatige ijzerabsorptie en een mutageen effect.

Een uitgebreide en zeer degelijke analyse van de gegevens gedurende de voorafgaande jaren heeft al deze ernstige beschuldigingen weerlegd (73)!

Sommige patiënten ervaren vooral in de eerste dagen van de toediening van een hoge dosis een laxerend effect. Zelfs dit milde en onschadelijke neveneffect wordt niet in alle gevallen gevonden.

Oxalaat is de belangrijkste metaboliet van ascorbinezuur (76, 77), dus werd aangenomen dat dit zou kunnen leiden tot de vorming van oxalaatstenen in de nieren (64). Enkele recente onderzoeken hebben laten zien dat de omzetting van ascorbinezuur in oxalaat beperkt is en zelfs na dagelijkse doses van 10 g geen kritische waarden bereikt (71, 72, 76). Uit een ander recent onderzoek (99) bleek dat degenen die oxalaatstenen vormden, na de inname van 2 g ascorbinezuur een hogere uitscheiding van oxalaat hadden dan de controlegroep. Wie herhaaldelijk oxalaatstenen heeft gevormd kan hoge doses ascorbinezuur beter vermijden (97). Patiënten met nierinsufficiëntie die hun inname van oxalaatrijk voedsel moeten beperken, alsmede hemodialyse-patiënten (100) lopen mogelijk gevaar en moeten dus voorzichtig zijn met hun dagelijkse hoeveelheid vitamine C (93-95).

Er is aangetoond dat de beweerde reductie in vitro van vitamine B12 door ascorbinezuur (81) te wijten was aan een onjuiste extractieprocedure van de B12. Recente onderzoeken die betrouwbaardere methoden gebruikten, hebben geen enkele invloed laten zien en ook hebben uitgebreide onderzoeken bij mensen geen enkel bewijs opgeleverd van een tekort aan B12, zelfs niet na hoge doseringen ascorbinezuur op lange termijn (79, 82).

Er zijn een paar anecdotische en ongecontroleerde meldingen verschenen van ‘rebound-scheurbuik’ na plotseling stoppen met hoge doses ascorbinezuur. Onderzoek bij cavia’s en bij mensen heeft deze waarnemingen niet bevestigd (101). De zeldzame gevallen van buitensporige gastro-intestinale absorptie van ijzer vormen een contra-indicatie voor het gebruik van hoge doses ascorbinezuur (78, 90).

De bewering dat vitamine C mutageen zou zijn is een ernstige beschuldiging en is gebaseerd op beschadiging van genenmateriaal afkomstig van microbe- en

zoogdiercellen in testbuisjes (83). Er is nu echter aangetoond dat niet het ascorbinezuur dit effect veroorzaakte, maar de waterstofperoxide die gevormd werd door de afbraak van vitamine C door de zuivere zuurstof of de koperionen die in het testsysteem werden gebruikt (84). Een recente in-vitro-studie heeft bevestigd dat vitamine C onder fysiologische omstandigheden niet mutageen is voor zoogdiercellen (85, 96).

Andere, minder belangrijke beschuldigingen die zijn tegengesproken door recente onderzoeken zijn: verstoorde elektrolytenbalans, versnelde afbraak van rode bloedcellen en verminderde immunologische tolerantie (65-67). Het is belangrijk te begrijpen dat ascorbinezuur zelf een reactieve stof is in het redoxstelsel en daarom aanleiding kan geven tot onbetrouwbare reacties, vooral bij bepaalde analytische tests die met een kleurreactie werken. Dit geldt voor de analyse van glucose, urinezuur, creatinine en occult bloed (86-89). Maar door de selectie van specifieke enzymatische reacties en gebruikmaking van up-to-date analytische methoden kunnen de niet-specifieke reacties worden uitgesloten.

Kortom, het overweldigende recente overzicht van wetenschappelijke gegevens leidt tot de conclusie dat vitamine C een veilige stof is, zelfs bij een dagelijkse inname van ongeveer honderdmaal de RDA (73).

De vetoplosbare vitamines - A, D, E, K (3, 4, 12, 13, 102-155)

Terwijl bij de wateroplosbare vitamines de uitscheiding via de urine er voor zorgt dat hoge niveaus niet blijvend in de weefsels voorkomen, geldt dit niet voor de vetoplosbare. Deze kunnen zich in verschillende lichaamsweefsels en organen ophopen. Daarom is er een grotere kans dat een hoge inname tot blijvend hoge weefselniveaus leidt en dus een of andere bijwerking oproept. Om deze reden staan de veilige doses over het algemeen dicht bij de RDA dan die van de wateroplosbare vitamines.

Retinol - vitamine A (3, 4, 12, 13, 102-128)

Nadelige gevolgen voor de gezondheid zijn beschreven bij mensen die excessief grote hoeveelheden voorgevormde vitamine A (retinol) slikken. Deze bijwerkingen zijn meestal gerelateerd aan een vitamine-A-niveau in totaal serum boven 1.500 mcg/l en een opslag in de lever van retinol of retinolesters op een niveau boven 3.000 mcg/g weefsel, een waarde die ongeveer tien maal de normale concentratie is. De RDA voor volwassenen (1.000 mcg retinolequivalenten, RE) is twee-en-een-half maal die voor kinderen onder vier jaar (400 mcg RE). De innameniveaus die aanleiding geven tot nadelige reacties variëren niet alleen met de leeftijd en voedingsstatus van het individu, maar ook met de toegediende vorm. Zo wordt vitamine A veel gemakkelijker geabsorbeerd, indien ingenomen in een waterachtige emulsie dan indien ingenomen in een olieachtige oplossing en, daar de absorptie tot zes maal verbeterd kan worden door de drager (de stof waarin de vitamine is opgelost), kunnen de neven-effecten eerder, of bij een lagere dosering verschijnen (3, 4, 117).

Körner en Völlm (104) en recenter Bauernfeind (116), vonden bij het nakijken van de literatuur tussen vijf- en zeshonderd beschreven gevallen van vitamine-A-bijwerkingen. De gebruikelijke tekenen zijn vervelling en roodheid van de huid, verstoring van de haargroei en verlies van eetlust en misselijkheid (113,

115). Er zijn gevallen van leverbeschadiging beschreven bij volwassenen (104, 108), voornamelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie (109, 110). Hypercalciëmie is ook beschreven (106, 107, 112, 114, 119), maar kan verband houden met het gelijktijdig innemen van hoge doses vitamine D. In de grote meerderheid van de gevallen leidde beëindiging van de inname van de vitamine A tot een vermindering van de symptomen en zichtbare afwijkingen na enkele dagen, en waren er geen gevolgen meer waarneembaar na enkele weken (3, 119). Ondanks het vinden van gebreken bij dierproeven is **nog onbeslist** of een duidelijke hypervitaminose-A in het begin van de zwangerschap kan leiden tot gebreken aan de foetus (102, 125, 127). In het algemeen moet met alle vormen van medicatie voorzichtig worden omgegaan in het begin van een zwangerschap.

Het is heel moeilijk de veilige dosis voor dagelijks gebruik van vitamine A te bepalen omdat de absorptie duidelijk varieert met de drager en er een zeer grote opslag in het lichaam is. Ook het gezondheidsspeil beïnvloedt het veilige niveau. Zo kan bij mensen met leverbeschadiging het bloedniveau van vitamine A (een belangrijk punt in verband met bijwerkingen) bij een gewoonlijk veilige dosering hoger zijn dan verwacht.

Onder 9.000 mcg RE (30.000 IE) per dag bij volwassenen (116) zijn buitengewoon zelden toxische reacties voorgekomen, en als gebruik in de eerste stadia van zwangerschap buiten beschouwing wordt gelaten, lijkt een dagelijkse dosis voor volwassenen tot 15.000 mcg RE (50.000 IE) veilig te zijn (104). De voorzichtigheid gebiedt echter om in het begin van een zwangerschap niet boven een dagelijkse dosis van 2.400 tot 3.000 mcg RE (8.000 tot 10.000 IE) te gaan (125-128). Omdat een zwangerschap in de eerste stadia vaak niet wordt opgemerkt, is het logisch dat de veilige dosis voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd op dit lage niveau moet worden gezet.

Bij kinderen die nog niet naar school gaan (van 1 jaar en ouder) verkiest men periodieke toediening (om de vier tot zes maanden), in het bijzonder voor suppletie op grote schaal. Het huidige bewijsmateriaal (122-124) geeft aan dat het gevaar van complicaties erg laag is bij een orale dosis van 60.000 mcg RE (200.000 IE) in olie bij deze tussenperiodes. Voor kinderen van zes tot twaalf maanden is de vergelijkbare veilige dosis voor periodiek gebruik 30.000 mcg RE (100.000 IE). De toevoeging van vitamine E aan deze hooggedoseerde vormen van toediening is gebruikelijk en vermindert de kans op bijwerkingen nog verder.

Bèta caroteen

Bèta caroteen, één van de natuurlijke plantepigmenten dat veelvuldig wordt gebruikt als vetoplosbare voedselkleurstof, is een provitamine A. Bèta caroteen wordt slecht opgenomen vanuit het darmkanaal en de omzetting tot retinol wordt progressief minder efficiënt naarmate de vitamine-A-status verbetert. Hoewel wordt aangenomen dat 6 mcg bèta caroteen onder fysiologische condities bij een normale voeding gelijkwaardig is aan 1 mcg retinol, leidt chronische hoge dosering dus niet tot hypervitaminose A. Gevallen waarin stapeling van bèta caroteen voorkomt, zijn zeldzaam en de gele verkleuring van de huid bij voedselgekken die overmatig grote hoeveelheden caroteenrijke voedingsmiddelen consumeren, is omkeerbaar. Deze huidverkleuring verdwijnt snel wanneer de inname wordt verminderd.

Er zijn geen andere nadelige effecten van hypercarotenemie beschreven en het is dus moeilijk een onveilig niveau voor bèta caroteen vast te stellen. De ADI

(aanvaarde dagelijkse inname) voor bèta caroteen is gesteld op 5 mg/kg lichaamsgewicht (121).

Cholecalciferol, ergocalciferol - vitamine D (3, 4, 11, 12, 129-141)

Van alle vitamines heeft vitamine D waarschijnlijk de meeste kans om nadelige reacties te veroorzaken. Zeer hoge doses over een lange periode kunnen leiden tot verkalking van de zachte weefsels, omdat D verantwoordelijk is voor de opname van calcium uit de ingewanden. Van bijzondere betekenis is de afzetting van kalk in de nieren, hetgeen kan leiden tot een nierinsufficiëntie die een enkele keer fataal is geweest (4, 135). Calciumafzettingen die schade kunnen berokkenen, kunnen ook worden gevonden in andere weefsels, zoals bloedvaten, hart, longen of rond gewrichten (4, 136, 137). Bovendien kunnen algemene problemen ontstaan, zoals verlies van eetlust, zwakte en constipatie.

Op dit moment is de bepaling van één van de metabolieten in het bloedplasma de beste wetenschappelijke methode om de vitamine-D-status te meten. De meest geschikte bepaling zou die van de 1,25-dihydroxy vitamine-D-metabooliet zijn. Dit is nog geen wijd verbreide bepaling en de meting van 25-hydroxy vitamine D wordt op het ogenblik meer algemeen gebruikt. Het normale niveau van 25-hydroxy vitamine D is ongeveer 15 tot 35 mcg/l en bij de meeste nadelige reacties op vitamine D is het niveau boven 350 mcg/l geweest (4). Er zijn ook, zij het zelden, problemen gesignaleerd bij het lage niveau van 130 mcg/l en dit is de smalste veiligheidsmarge van alle vitamines. Ook laat vitamine D een grote variatie zien als het gaat om de geaccepteerde volwassen RDA-waarden in verschillende landen (bijvoorbeeld 2,5-10 mcg/100-400 IE in de vroegere DDR, 10-30 mcg/400-1.200 IE in Frankrijk). Bovendien variëren de lichaamsniveaus ook al, omdat de vitamine in de huid wordt aangemaakt onder invloed van zonlicht.

Hoe moeilijk het is een geschikt advies te geven over vitamine D blijkt duidelijk uit het overzicht dat in het federale register is gepubliceerd. "Er blijkt een nogal brede variatie in gevoeligheid voor de toxische werking van vitamine D te bestaan. ... Er zijn al tekenen en symptomen van vergiftiging gerapporteerd bij een dosis van 25.000 IE (625 mcg) per dag, maar de meeste gevallen van klinische tekenen van vergiftiging en hypercalciëmie komen voor bij een dosis boven 50.000 IE. (1250 mcg) per dag (4, 132). De maximale veilige dosis is nog niet vastgesteld" (3).

Hoewel het aanbevolen dagelijkse niveau dat tekort aan vitamine D zal voorkomen ver onder de 25.000 IE (625 mcg) ligt (een dosering die bij sommige gevoelige individuen nadelige reacties kan oproepen), blijft voorzichtigheid geboden. Patiënten die meer dan 10.000 IE vitamine D per dag krijgen, kunnen hypercalciëmie ontwikkelen en geregelde biochemische bewaking nodig hebben (138-140). Dit geldt vooral voor kleine kinderen die in het verleden, voordat het probleem werd onderkend, in de gevarezone hebben gezeten (133, 136). Recente informatie (141) doet vermoeden dat bij kleine en grotere kinderen het risico op hypervitaminose D niet alleen afhangt van een enkele of cumulatieve dosis vitamine D, maar ook van de gelijktijdige inname van calcium en fosfor. Niettemin moet men met grote zorgvuldigheid te werk gaan en de dosering voor kleine kinderen beperken tot 1.000 IE per dag of minder.

Of sommige kinderen een grotere gevoeligheid hebben voor suppletie met vitamine D is nog onderwerp van discussie (141). De voedselverrijking met vitamine D is gebaseerd op de RDA-niveaus, dus vormt de huidige mate van verrijking geen

belangrijk risico van overmatige vitamine-D-inname. Op basis van het huidige bewijsmateriaal ligt de veilige dosis voor volwassenen voor langdurige toediening op ongeveer tienmaal de RDA.

Tocoferol - vitamine E (3, 11, 12, 142-154)

Een overzicht van 216 proefnemingen met hoge doses vitamine E bij in totaal 10.000 patiënten laat zien dat een dagelijkse dosis van 3.000 IE, zelfs gedurende elf jaar, en 55.000 IE voor enkele maanden geen nadelig effect heeft op een aantal verschillende klinische en biochemische parameters. Therapie met hoge doses wordt goed verdragen, waarbij slechts 0,8% van de patiënten bijwerkingen van lichte aard vertoont (142). De incidentele bijwerkingen van orale inname die Briggs beschreef in 1978 (143) zijn geen reden voor bezorgdheid en verdwijnen bij stopzetten van de behandeling.

Andere onderzoeken met 100 tot 800 IE vitamine E per dag gedurende gemiddeld drie jaar, 1.600 IE gedurende zes maanden, 3.200 IE gedurende negen weken (151) of 200 tot 3000 IE gedurende langere tijd, tot elf jaar toe, lieten slechts zelden lichte maagdarmlachtingen zien en na onderzoek met een breed scala aan specifieke testen werden geen nadelige gevolgen op de orgaanfuncties genoteerd (145-147).

Aan de andere kant is er bij vroeggeboren kinderen een verband gevonden tussen hoge doses vitamine E, met name via de intraveneuze weg, en onverklaarde sterfgevallen en een toegenomen frequentie van necrotiserende enterocolitis, sepsis, lever- en nierbeschadigingen (153,154). **De oorzaak is onduidelijk, maar kan te maken hebben met de farmaceutische bereiding** (alsmede dl-alfa tocoferol i.p.v. de natuurlijke vorm; Hoofdred.), **eerder dan met de hoogte van de toegediende hoeveelheid van de vitamine!** Vitamine E kan de stollingsremmende werking van vitamine-K-antagonisten, zoals warfarine, versterken en moet dus worden vermeden wanneer anti-coagulantia worden geslikt (144-152).

Behalve bij gebruikers van anti-coagulantia wordt aangenomen dat honderdmaal de RDA veilig kan worden voorgeschreven.

Vitamine K (2, 3, 4, 11, 12, 155)

Ongeveer de helft van de vitamine K in menselijke voeding wordt in het lichaam aangemaakt door darmbacteriën (2); dit is vitamine K₂. Vitamine K₁ komt binnen met het eten, voornamelijk uit groene bladgroenten. K₁ en K₂ zijn de enige natuurlijke vormen van vitamine K.

Vitamine K is noodzakelijk voor de synthese van prothrombine en andere bloedstollingsfactoren. Omdat de vitamine in het darmkanaal kan worden aangemaakt, komen tekorten weinig voor, behalve bij malabsorptie, zoals bij obstructiegeelzucht of bij pasgeborenen voordat de darmflora zich heeft gevestigd.

Zodoende wordt vitamine K toegediend aan geelzuchtpatiënten voor een operatie en aan baby's onmiddellijk na de geboorte, om bloedingen te voorkomen.

Bovendien bevat zuigelingenvoeding op melkbasis meestal vitamine K om een tekort te voorkomen, totdat de darmflora van het kind in staat is vitamine K₂ aan te maken.

Vitamine K₁ wordt over het algemeen goed verdragen. Nadelige gevolgen zoals een heet hoofd, dyspnoe en pijn op de borst zijn een enkele keer beschreven na een niet-geïndiceerde, snelle intraveneuze injectie, maar zijn waarschijnlijk te wijten

aan emulgatoren in de injectievloeistof. Daarom verkiest men orale of intramusculaire toediening en moet de intraveneuze injectie heel langzaam worden uitgevoerd en beperkt blijven tot noodsituaties. Het beschikbare bewijsmateriaal is niet genoeg om een stevige uitspraak te doen over het veilige niveau. Men denkt dat langs orale weg het veilige niveau tot vijftig maal de RDA gaat.

Hoge doses van menadion (vitamine K3) en de wateroplosbare afleidingen daarvan zijn in verband gebracht met het ontstaan van hemolytische anemie, hyperbilirubinemie en kernicterus bij de pasgeborene met onrijpe leverfunctie en hemolytische anemie bij patiënten met een glucose-6-fosfaat dehydrogenase-deficiëntie in de erythrocyten; in zulke gevallen kan vitamine K1 echter volkomen veilig worden toegediend (155).

Conclusie

Uit dit overzicht blijkt duidelijk dat vitamines een hoge veiligheidsmarge hebben, zelfs wanneer ze dagelijks worden toegediend in doses die ver boven de RDA's liggen. Een evaluatie van de veiligheidsmarge kan worden verkregen door de verhouding van de RDA tot de hoogste dosis die normaal als veilig kan worden beschouwd. Berekeningen van deze verhouding op basis van de huidige gegevens worden gegeven in tabel 2.

© 1989 Vitamin Information Roche, vierde, herziene druk. Overgenomen met vriendelijke toestemming van Roche Vitamins and Fine Chemicals Division.

vertaling: drs. C.M. van Heusden-Elenbaas (A.B.T.)

Literatuurreferenties

- Algemeen

1. Marks J: 'The Vitamins: Their role in medical practice'; MTP Press, Lancaster, 1988.
2. National Research Council: 'Food and nutrition Board recommended dietary allowances'; 9th. rev. ed.; National Academy of Sciences, Washington, 1980.
3. 'Vitamin and mineral drug products for over-the-counter human use'; Federal Register 44, part 2, no. 53, 16 maart 1979.
4. Campbell TC et al: 'Feasibility of identifying adverse health effects of vitamins and essential minerals in man'; unpublished report prepared for food and drug administration, Washington DC, by the life sciences research office; Federation of American societies of experimental biology, Bethesda, 1980.
5. Dickerson JW: 'Vitamins and trace elements in the seriously ill patient'; Acta. Chir. Scand. 507:144-150 (suppl.), 1981.
6. Shenkin A: 'Additives in parenteral nutrition'; Acta. Chir. Scand. 507:350-355 (suppl.), 1981.
7. Fossati C: 'Adverse reactions to vitamins'; Clin. Ther. 99:643-651, 1981.
8. Neundorfer, B: 'Neurological disorders in hyper- and hypovitaminosis'; Nervenarzt 51:207-216, 1980.
9. Herbert V: 'Facts and fictions about megavitamin therapy'; J. Fla. Med. Assoc. 66:475-481, 1979.
10. Dipalma JR, Richie DM: 'Vitamin toxicity'; Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 17:133-148, 1977.
11. Hayes KC, Hegsted MD: 'Toxicity of the vitamins. Toxicants occurring naturally in foods'; National Academy of Sciences, Washington, 1973.
12. Jukes TH: 'Megavitamins and food fads' in: 'Human Nutrition, a comprehensive treatise', vol. 4, Hedges RE (ed.); Nutrition, Metabolical and Clinical Applications:257-292, Plenum Press, New York, 1979.
13. Arnich L et al: 'Interactions of fat-soluble vitamins in Hypervitaminoses'; Ann. Ny. Acad. Sci.

335:109-118, 1980.

- Thiamine

14. Kolz R et al: 'Intolerance reactions following parenteral administration of vitamin B1'; *Hautarzt* 31:657-659, 1980.

15. Itokawa Y: 'Effect of nutrient toxicities in animals and man: Thiamine', in: Rechcigl M Jr (ed.) CRC handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders, vol. 1: effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man:3-23, CRC Press, West Palm Beach, 1978.

16. Mills CA: 'Thiamine overdosage and toxicity'; *J. Am. Med. Ass.* 116:2101, 1941.

- Riboflavine

17. Horwitt, MK: 'Riboflavin. XI, Pharmacology and Toxicology', in: Sebrell WH, Harris RS (eds.) *The vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology, Methods*, vol. 5:85-97, Academic Press, New York, 1972.

18. Rivlin RS: 'Effect of nutrient toxicities (excess) in animals and man: Riboflavin', in: Rechcigl M Jr (ed.) CRC handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders, vol 1: effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man:25-27, CRC Press, West Palm Beach, 1978.

- Pyridoxine

19. Onna KR Jr, Honig CR: 'Vitamin B6. Pharmacology and Toxicology', in: Sebrell WH, Harris RS (eds.) *The vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology, Methods*, vol. 2:104-109, Academic Press, New York, 1968.

20. Canham JE et al: 'Electroencephalographic and central nervous system manifestations of B6 deficiency and induced B6 dependency in normal human adults', abstract in: Cuthbertson DP et al (eds.) *Nutrition. Proc. 6th Int. Congr. Nutr. Edinburgh 1963*:537, Livingstone, Edinburgh, 1964.

21. Ekelung H et al: 'Apparent response of impaired mental development, minor motor epilepsy and ataxia to pyridoxine', *Acta. Paediatr. Scand.* 58:572-576, 1969.

22. Sauberlich HE, Canham JE: 'Vitamin B6', in: Goodhart RS, Shils ME (eds.) *Modern nutrition in health and disease dietotherapy*:210-219, Lea & Febiger, Philadelphia, 1973.

23. Haskell BE: 'Toxicity of vitamin B6', in: Rechcigl M Jr (ed.) CRC handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders, vol 1: effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man:43-45, CRC Press, West Palm Beach, 1978.

24. Schaumburg et al: 'Sensory neuropathy from pyridoxine abuse'; *N. Engl. J. Med.* 309:445-448, 1983.

25. Berger A, Schaumburg H: 'More on neuropathy from pyridoxine abuse'; *N. Engl. J. Med.* 311:986-987, 1984.

26. Vasile A et al: 'Pyridoxine toxicity: Report of a case'; *J. Am. Osteopath. Assoc.* 83:790-791, 1984.

27. Baker H, Frank O: 'Sensory neuropathy from pyridoxine abuse'; *N. Engl. J. Med.* 310:197, 1984.

28. Barber GW, Spaeth GL: 'The successful treatment of homocystinuria with pyridoxine'; *J. Pediat.* 75:463-478, 1969.

29. Barber GW, Spaeth GL: 'Pyridoxine therapy in homocystinuria'; *Lancet* 1:337, 1967.

30. Mitwalli A et al: 'Safety of intermediate doses of pyridoxine'; *Can. Med. Assoc. J.* 131:14, 1984.

31. Hunt AD Jr et al: 'Pyridoxine dependency: Report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine' 13:140-145, 1954.

32. Shane B, Contractor SF: 'Assessment of vitamin B6 status. Studies on pregnant women and oral contraceptive users'; *Am. J. Clin. Nutr.* 28:739-747, 1975.

33. Bassler KH: 'Use and abuse of high dosages of vitamin B6', in: Walter P, Brubacher G (eds.) *Elevated dosages of vitamins: Benefits and Hazards*, In press, 1988.

34. Cohen M, Bendich A: 'Safety of pyridoxine: A review of human and animal studies'; *Toxicol. Letters* 34:129-137, 1986.

- Nicotinezuur

35. Bures FA: 'Pruritus associated with niacinamide'; *J. Am. Acad. Dermatol.* 3:530-531, 1980.

36. Mosher LR: 'Nicotinic acid side effects and toxicity: A review'; *Am. J. Psychiatry* 126:1290-1296, 1970.

37. Watermann RA: 'Nutrient toxicities in animals and man: Niacin', in: Rechcigl M Jr (ed.) CRC handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders, vol 1: effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man:29-42, CRC Press, West Palm Beach, 1978.

38. Belle M, Halpern MM: 'Oral nicotinic acid for hyperlipemia with emphasis on side effects'; *Am. J.*

Cardiol. 2:449-425, 1958.

39. Parsons WB Jr: 'Activation of peptic ulcer by nicotinic acid: Report of five cases'; J. Am. Med. Ass. 173:1466-1470, 1960

40. Berge KG et al: 'Hypercholesteremia and nicotinic acid. A long-term study'; Am. J. Med 31:24-35, 1961.

41. Christensen NA et al: 'Nicotinic acid treatment of hypercholesteremia. Comparison of plain and sustained-action preparations and report of two cases of jaundice'; J. Am. Med. Ass 177:546-550, 1961.

42. Baggenstoss AH et al: 'Fine structural changes in the liver in hypocholesteremic patients receiving long-term nicotinic therapy'; Mayo. Clin. Proc. 42:385-399, 1967.

43. The coronary drug project research group: 'Clofibrate and niacin in coronary heart disease'; J. Am. Med. Ass. 231:360-391, 1975.

44. Pardue WO: 'Severe liver dysfunction during nicotinic acid therapy'; J. Am. Med. Ass. 175:137-138, 1961.

45. Einstein N et al: 'Jaundice due to nicotinic acid therapy'; Am. J. Digest. Dis. 20:282-286, 1975.

46. Rivin AU: 'Jaundice occurring during nicotinic acid therapy for hypercholesteremia'; J. Am. Med. Ass. 170:2088-2089, 1959.

47. Gaut ZH et al: 'Oral glucose tolerance, plasma insulin and uric acid excretion in man during chronic administration of nicotinic acid'; Metabolism 20:1031-1035, 1971.

48. Parsons WB Jr: 'Studies of nicotinic acid use in hypercholesteremia, changes in hepatic functions, carbohydrate tolerance, and uric acid metabolism'; Arch. Intern. Med. 107:653-667, 1961.

49. Hudson PJ, Vogt RL: 'A foodborne outbreak traced to niacin overenrichment'; J. Food. Protection 48:249-251, 1985.

- Pantotheenzuur

50. Knott RP et al: 'Toxicity of pantothen'; Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95:340-341, 1957.

- Foliumzuur

51. Preuss HG: 'Effects of nutrient toxicities. 'Excess in animals and man: Folic acid', in: Rechcigl M Jr (ed.) CRC handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders, vol 1: effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man:61-62, CRC Press, West Palm Beach, 1978.

52. Herbert V: 'Megaloblastic anemia'; N. Engl. J. Med. 268:201-203, 1963.

53. Herbert V: 'Megaloblastic anemia (concluded)'; N. Engl. J. Med. 268:368-371, 1963.

54. Reynolds, EH: 'Anticonvulsants, folic acid and epilepsy'; Lancet 1:1376-1378, 1973.

55. Wilson PC: 'The effect of folic acid on the intestinal absorption of zinc'; Clin. Res. 31:A760, 1983.

56. Fredericks R et al: 'Variations of human blood zinc in disease'; J. Clin. Invest. 43:304-315, 1964.

57. Spiess T et al: 'Diseases of metabolism'; Duncan G (ed.), W.B. Saunders, Philadelphia, 1959.

- Biotine

58. Gyorgy P, Langer W: 'Biotin XI pharmacology and toxicology', in: Sebrell WH, Harris RS (eds.) The vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology, Methods, vol. 2:351-352, Academic Press, New York, 1968.

59. Roth KS: 'Biotin in clinical medicine: Review'; Am. J. Clin. Nutr. 34:1967-1974, 1981.

60. Niesenson A: 'Seborrheic dermatitis of infants and Leiner's disease: A biotin deficiency'; J. Pediatr. 51:537-548, 1957.

61. Bonjour JP: 'Biotin in man's nutrition and therapy: Review'; Int. J. Vit. Nutr. Res. 47:107-118, 1977.

- Vitamine B12

62. Reisner B: 'Vitamin B12 XI Pharmacology and toxicology', in: Sebrell WH, Harris RS (eds.) The vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology, Methods, vol. 3:241-242, Academic Press, New York, 1967.

63. Reccuglia G et al: 'Absorption and excretion of cyanocobalamine after oral administration of a large dose in various conditions'; Acta. Haematol. 42:1-7, 1969.

- Vitamine C

64. Herbert V: 'Risk of oxalate stone from large doses of vitamin C'; N. Engl. J. Med. 298:856, 1978.

65. Mengel CE, Greene HL Jr.: 'Ascorbic acid effects on erythrocytes'; Ann. Intern. Med. 84:490, 1976.

66. Shilotli, PG, Bhat KS: 'Effect of megadoses of vitamin C on bactericidal activity of leukocytes'; Am.

J. Clin. Nutr. 30:1077-1081, 1977.

67. Prinz W et al: 'The effect of ascorbic acid supplementation on some parameters of the human immunologic defense system'; Int. J. Vit. Nutr. Res. 47:248-257, 1977.

68. Stein HB et al: 'Ascorbic acid-induced uricosuria: A consequence of megavitamin therapy'; Ann. Intern. Med. 84:385-388, 1976.

69. Tannenbaum SR et al in: Hiatt HH et al (eds.) Origins of human cancer, Book C:1609, Cold Harbor, New York, 1977.

70. Oshima H, Bartsch H: 'The influence of vitamin C on the in vivo formation of nitrosamines', in: Counsell JN, Hornig DH (eds.) Vitamin C:215-224, Applied science publishers London, 1981.

71. Schmidt KH et al: 'On the metabolites of ascorbic acid in man'; Am. J. Clin. Nutr. 34:305-311, 1981.

72. Takenouchi K et al: 'On the metabolites of ascorbic acid, especially oxalic acid, eliminated in urine, following the administration of large amounts of ascorbic acid'; J. Vitaminol 12:49-58, 1966.

73. Hornig DH, Moser U: 'The safety of high vitamin C intake in man', in: Counsell JN, Hornig DH (eds.) Vitamin C:225-248, Applied science publishers London, 1981.

74. Korner WF, Weber F: 'On the tolerance of high doses of ascorbic acid'; Int. J. Vit. Nutr. Res. 42:528-544, 1972.

75. Barness LA: 'Some toxic effects of vitamin C', in: Hanck A, Ritzel G (eds.) Re-evaluation of vitamin C:23-29, Huber, Bern, 1977.

76. Lamden MP, Chrystowski GA: 'Urinary oxalate excretion by man following ascorbic acid ingestion'; Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 85:190-192, 1954.

77. Hellmann L, Burns JJ: 'Metabolism of L-ascorbic-1-C14 in man'; J. Biol. Chem. 230:923-930, 1958.

78. Wapnick AA et al: 'Effects of iron overload on ascorbic acid metabolism'; Brit. Med. J. 29:645-649, 1976.

79. Newmark HL et al: 'Stability of vitamin B12 in the presence of ascorbic acid'; Am. J. Clin. Nutr. 29:645-649, 1976.

80. Briggs MH et al: 'Urinary oxalate and vitamin C supplements'; Lancet 2:201, 1973.

81. Herbert V, Jacob E: 'Destruction of vitamin B12 by ascorbic acid'; J. Am. Med. Ass. 230:241-242, 1974.

82. Ekvall S et al: 'The effect of supplemental ascorbic acid on serum vitamin B12 levels in meylomeningocele patients'; Am. J. Clin. Nutr. 43:1356-1361, 1981.

83. Stich HF et al: 'Mutagenic action of ascorbic acid'; Nature 260:722, 1976.

84. Omura H et al: 'Mutagenic action of triose reductone and ascorbic acid on salmonella typhimurium at 100 strain'; J. Nutr. Sci. Vitaminol. 24:185-194, 1978.

85. Amacher DE et al: 'Ascorbate is not detectably mutagenic in the L5178Y TK +/- cell mutation assay'; Cancer. Lett. 14:151-158, 1981.

86. Mayson JS et al: 'False negative tests for urinary glucose in the presence of ascorbic acid'; Am. J. Clin. Pathol. 58:297-299, 1972.

87. Jaffe RM et al: 'False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C)'; Ann. Intern. Med. 83:824-826, 1975.

88. Siest G et al: 'Drug interference in clinical chemistry: Studies on ascorbic acid'; J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 16:103-110, 1978.

89. Garrick DP et al: 'Detection of occult blood in faeces'; Lancet 2:820, 1977.

90. Nienhuis AW: 'Vitamin C and iron'; N. Engl. J. Med. 304:170-171, 1981.

91. Kallner AB et al: 'Steady-state turnover and body pool of ascorbic acid in man'; Am. J. Clin. Nutr. 32:530-539, 1979.

92. Glatthaar BE et al: 'The role of ascorbic acid in carcinogenesis', in: Poirier LA, Newborne PM, Pariza MW (eds.) Essential Nutrients in carcinogenesis:357-377, Plenum Press New York and London, 1986.

93. Balcke P et al: 'Ascorbic acid aggravates secondary hyperoxalemia in patients on chronic hemodialysis'; Ann. Intern. Med. 101:344-345, 1984.

94. Swartz RD et al: 'Hyperoxaluria and renal insufficiency due to ascorbic acid administration during total parenteral nutrition'; Ann. Intern. Med. 100:530-531, 1984.

95. Pru C et al: 'Vitamin C intoxication and hyperoxalemia in chronic hemodialysis patients'; Nephron 39:112-116, 1985.

96. Norkus EP et al: 'Studies on the mutagenic activity of ascorbic acid in vitro and vivo'; Mutation Res. 117:183-191, 1983.
97. Rivers JM: 'Safety of high-level vitamin C ingestion', in: Walter P, Brubacher G (eds.) Elevated dosages of vitamins: Benefits and Hazards; In Press, 1988.
98. Rivers JM: 'Safety of high-level vitamin C ingestion; Ann. New York Acad. Sci. 498:445-453, 1987.
99. Chalmers AM et al: 'A possible etiological role for ascorbate in calculi formation'; Clin. Chem. 32:333-336, 1986.
100. Balcki P et al: 'Ascorbic acid aggravates secondary hyperoxalemia in patients on chronic hemodialysis'; Ann. Inetrn. Med. 101:344-345, 1984.
101. Gerster H, Moser U: 'Is high-dose vitamin C intake associated with systemic condition'; Nutr. Res. 8:1327-1332, 1988.

- Vitamine A

102. Pick JB et al: 'Growth inhibition and occurrence of cleft palates due to hypervitaminosis A'; Experientia 37:1189-1191, 1981.
103. Weber FL et al: 'Reversible hepatotoxicity associated with vitamin A accumulation in a protein deficient patient'; Gastroenterology 82:118-123, 1982.
104. Korner WF, Vollm J: 'New aspects of the tolerance of Retinol in humans'; Int. J. Vit. Nutr. Res. 45:363-372, 1975.
105. Jenkins MY: 'Effect of nutrient toxicities (excess) in animals and man: Vitamin A, in: Rechcigl M Jr (ed.) CRC handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders, vol 1: effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man:73-85, CRC Press, West Palm Beach, 1978.
106. Baillood RA, Moorhead JF: 'The effects of vitamin A toxicity on calcium and lipid metabolism in chronic renal failure'; Proc. Eur. Dial. Transplant. Ass. 18:573-578, 1981.
107. Farrington K et al: 'Vitamin A toxicity and hypercalcaemia in chronic renal failure'; Br. Med. J. 282:1999-2002, 1981.
108. Dicken CH: 'Elevation of blood triglyceridy levels secondary to administration of vitamin A'; Letter. Arch. Dermatol. 117:182-183, 1981.
109. Werb, R: 'Vitamin A toxicity in hemodialysis patients'; Int. J. Artif. Organs:178-180, 1979.
110. Shmunes E: 'Hypervitaminosis A in a patient with alopecia receiving renal dialysis'; Arch. Dermatol. 115:882-883, 1979.
111. Strange L et al: 'Hypervitaminosis A in early human pregnancy and malformations of the central nervous system'; Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 57:289-291, 1978.
112. Ragavan VV et al: 'Vitamin A toxicity and hypercalcaemia'; Am. J. Med. Sci. 283:161-164, 1982.
113. Meunter MD: 'Hypervitaminosis A. Editorial'; Ann. Intern. Med. 80:105-106, 1974.
114. Katz CM, Tzagournis M: 'Chronic adult hypervitaminosis A with hypercalcemia'; Metabolism 21:1171-1176, 1972.
115. Clark L: 'Hypervitaminosis A: A review'; Aust. Vet. J. 47:568-571, 1971.
116. Bauernfeind JC: 'The safe use of vitamin A. A report of the international vitamin A consultative groups (IVACC)'; The nutrition foundation, Washington 1980.
117. McLaren DS: 'Present knowledge of the role of vitamin A in health and disease'; Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 60:436-462, 1966.
118. Russel RM et al: 'Hepatic injury from chronic hypervitaminosis A resulting in portal hypertension and ascites'; N. Engl. J. Med. 291:435-440, 1974.
119. Frame B et al: 'Hypercalcemia and skeletal effects in chronic hypervitaminosis A'; Ann. Intern. Med. 30:44-48, 1974.
120. Moore T: 'Vitamin A. Pharmacology and toxicology', in: Sebrell WH, Harris RS (eds.) The vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology, Methods, vol. 3:280-299, Academic Press, New York, 1967.
121. Toxicological evaluation of some food additives. 18th report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives. FAO nutrition meetings report series 54A, 1974.
122. West KP, Sommer A: 'Periodic large oral doses of vitamin A for the prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia: A summary of experiences'; IVACC Report, nutrition foundation, Washington, 1984.
123. Reddy V: 'Impact of massive doses of vitamin A on the incidence of nutritional blindness'; Ann.

Rep. Nat. Inst. Nutr. Hyderabad 7.1.4:168-171, 1982.

124. Sommer A: 'Large dose vitamin A to control vitamin A deficiency', in: Walter P, Brubacher G (eds.) Elevated dosages of vitamins: Benefits and Hazards, In Press, 1988.

125. Underwood B: 'Teratogenicity of vitamin A', in: Walter P, Brubacher G (eds.) Elevated dosages of vitamins: Benefits and Hazards, In Press, 1988.

126. Underwood B: 'Safe use of vitamin A during reproductive years'; IVACC report, nutrition foundation, Washington, 1986.

127. Rosa FW et al: 'Teratogen update vitamin A congeners'; *Teratology* 33:355-364, 1986.

128. Public affairs committee of the teratology society: 'Teratology society position paper: Recommendations for vitamin A use during pregnancy'; *Teratology* 35:269-275, 1987.

- Vitamine D

129. Harrison HE: 'Effect of nutrient toxicities in animals and man: Vitamin D', in: Rechcigl M Jr (ed.) CRC handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders, vol 1: effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man:87-90, CRC Press, West Palm Beach, 1978.

130. Kramer B, Gribetz D: 'Vitamin D XI Pharmacology and Toxicology', in: Sebrell WH, Harris RS (eds.) The vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology, Methods, vol. 3:278-285,290-303, Academic Press, New York, 1971.

131. Silver J et al: 'Vitamin D transport in an infant with vitamin D toxicity'; *Br. J. Med.* 2:93, 1978.

132. Danowski TS: 'Hypervitaminosis D and hypercalcemia; Hypervitaminosis A', in: Danowski TS (ed.) *Clinical Endocrinology*:215-269, Williams & Wilkins, Baltimore, 1962.

133. Department of health and social security, reports on public health and medicine subjects no. 123: 'Interim report on vitamin D by the panel on child nutrition':1-13, Her Majesty's stationary office, London, 1970.

134. Fisher G, Skillern PG: 'Hypercalcemia due to hypervitaminosis A'; *J. Am. Med. Ass.* 277:1413-1414, 1974.

135. Taylor WH: 'Renal calculi and self-medication with multivitamin preparations containing vitamin D'; *Clin. Sci.* 42:515-522, 1972.

136. Committee on nutrition: 'Vitamin D intake and the hypercalcemic syndrome'; *Pediatrics* 35:1022-1023, 1965.

137. Linden V: 'Vitamin D and myocardial infarction'; *Br. Med. J.* 3:647-650, 1974.

138. Davies M et al: 'The osteodystrophy of hypervitaminosis D: A metabolic study'; *Quart. J. Med.* 61:911-919, 1986.

139. Mawer EB et al: 'Vitamin D metabolism in patients intoxicated with ergocalciferol'; *Clin. Sci.* 68:135-141, 1985.

140. Davies M: 'High dose vitamin D therapy: Indications, benefits and hazards', in: Walter P, Brubacher G (eds.) Elevated dosages of vitamins: Benefits and Hazards, In press, 1988.

141. Mehls O et al: 'Vitamin D requirements and vitamin D intoxication in infancy', in: Walter P, Brubacher G (eds.) Elevated dosages of vitamins: Benefits and Hazards, In press, 1988.

142. Salkeld RM: Unpublished report cited in FDA monography. Fed. Reg. 16 March:16169-26273, Ref. 2, 1979.

143. Briggs MH: 'Effects of specific nutrient toxicities in animals and man: Tocopherols', in: Rechcigl M Jr (ed.) CRC handbook series in nutrition and food. Section E: Nutritional disorders, vol 1: effect of nutrient excesses and toxicities in animals and man:91-96, CRC Press, West Palm Beach, 1978.

144. Corrigan JJ: 'The effect of vitamin E on warfarin-induced vitamin K deficiency'; *Ann. New York Acad. Sci.* 393:361-368, 1982.

145. Gillilan RE et al: 'Quantitative evaluation of vitamin E in the treatment of angina pectoris'; *Am. Heart J.* 93:444-449, 1977.

146. Anderson TW, Reid DBW: 'A double-blind trial of vitamin E in angina pectoris'; *Am. J. Clin. Nutr.* 27:1174-1178, 1974.

147. Farrell PM, Bieri JG: 'Megavitamin E supplementation in man', *Am. J. Clin. Nutr.* 28:1381-1386, 1975.

148. Phelps DL: 'Local and systemic reactions to the parenteral administration of vitamin E'; *Dev. Pharmacol. Ther.* 2:156-171, 1981.

149. Bieri JG: 'Effects of excessive vitamin C and E on vitamin A status'; *Am. J. Clin. Nutr.* 26:382-

383, 1973.

150. Briggs MH: 'Vitamin E in clinical medicine'; *Lancet* 2:220, 1974.

151. Machlin LJ: 'Use and safety of elevated dosages of vitamin E in adults', in: Walter P, Brubacher G (eds.) *Elevated dosages of vitamins: Benefits and Hazards*, In press, 1988.

152. Machlin LJ, Bendich A: 'The safety of vitamin E', in: Hayaishi O, Mino M (eds.) *Clinical and nutritional aspects of vitamin E*, Elsevier Science Publication, Amsterdam, 1988.

153. Mino M: 'Use and safety of elevated dosages of vitamin E in infants and children', in: Walter P, Brubacher G (eds.) *Elevated dosages of vitamins: Benefits and Hazards*, In press, 1988.

154. Committee on fetus and newborn, 1984-1985: 'Vitamin E and the prevention of retinopathy of prematurity', *Pediatrics* 76:315-316, 1985.

- Vitamine K

155. Owen CA Jr.: 'Vitamin K group. XI. Pharmacology and toxicology', in: Sebrell WH, Harris RS (eds.) *The vitamins: Chemistry, Physiology, Pathology, Methods*, vol. 3:492-509, Academic Press, 1971.