

Vitamines

Reeds in de oudheid maakte Hippocrates (400 v Chr.) melding van de heilzame werking van lever bij nachtblindheid, zodat gesteld zou kunnen worden dat de geschiedenis der vitamines al van die tijd af dateert. Eerst in de 16e eeuw echter werd therapeutische werking van citroensap tegen scheurbuik bekend, aan welke ziekte, tijdens zijn tocht rond de Kaap de Goede Hoop in 1497 bijvoorbeeld, Vasco da Gama 100 van zijn bemanningsleden verloor. De Engelse arts James Lind onderzocht deze ziekte nader en beschreef in 1757 in zijn boek 'A treatise of the scurvy' de gunstige invloed van groente en fruit op het organisme ter voorkoming hiervan. Voor een ziektebeeld dat in 1762 door Oviedo was vermeld, gebruikte de Italiaanse arts Francesco Frapolli als eerst de naam pellagra (pella betekent huid, agra ruw).

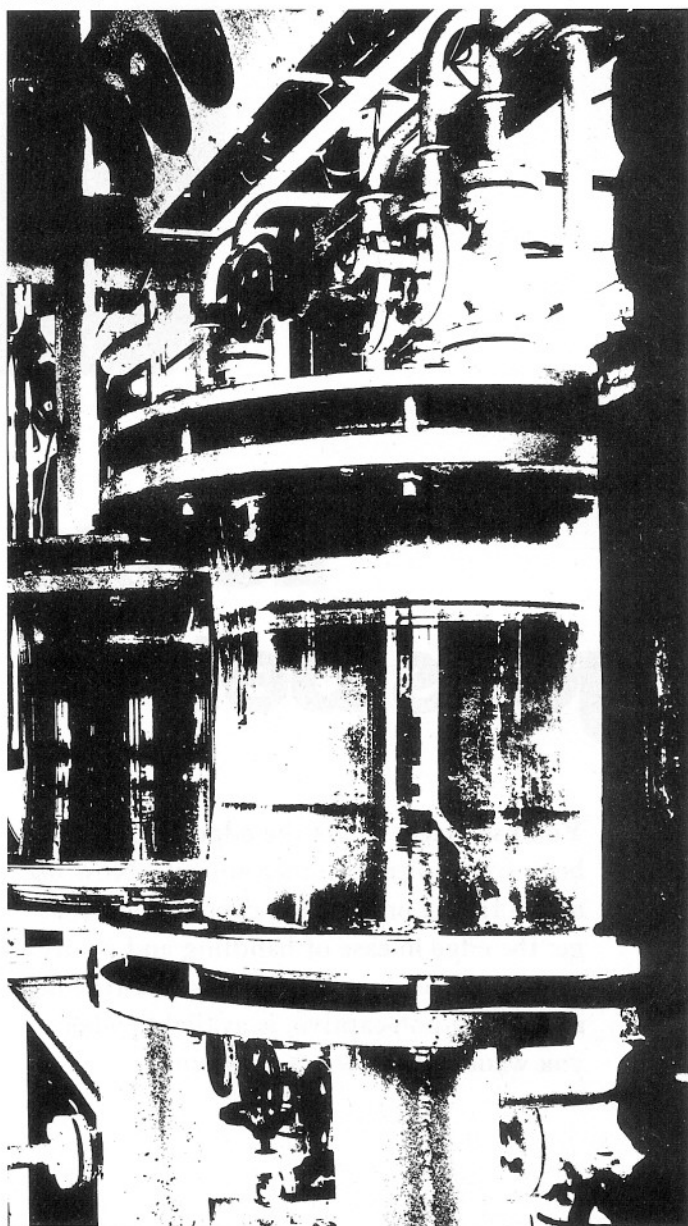
In de 19e eeuw werd in Japan met succes de door vitaminegebrek veroorzaakte Hikan-kinderziekte (keratomalacie en xerofthalmie) bestreden met palingvet, vistraan en kippelever. Trousseau ontdekte dat door levertraan en ook direct zonlicht een heilzame werking werd uitgeoefend op rachitis, een ziekte waarover Whistler in 1645 reeds een duidelijke beschrijving had gegeven. Sedert in het Verre Oosten in plaats van ongepelde rijst veelal gepelde en geslepen rijst werd geconsumeerd, werd een sterke toename van beri-beri waargenomen. In 1897 stelde Eijkman vast dat bij kippen die met geslepen rijst werden gevoerd, een polyneuritis optrad, die veel op de beri-beri bij de mens leek. Deze ziekte kon worden voorkomen en genezen door de kippen behalve rijst ook het zilvervlies ervan te voeren. Eijkman vermoedde namelijk dat geslepen rijstkorrels voor het zenuwstelsel schadelijke toxines bevatten, die door de in zilvervlies aanwezige anti-beri-beri stof onschadelijk werden gemaakt. Grijns (1901) veronderstelde echter dat beri-beri werd veroorzaakt door het in geslepen rijst ontbreken van een factor met beschermende werking.

Rond 1910 werd door Hopkins en Funk een aanvang gemaakt met het moderne vitamineonderzoek. Zij stelden een vitaminetheorie op, waarbij werd aangenomen dat ziekten zoals beri-beri, scheurbuik en rachitis een gevolg zouden zijn van het ontbreken van een aantal essentiële voedingsfactoren. Uit de zemelen van rijst isoleerde Funk een beri-beri voorkomende stof, die de eigenschappen vertoonde van een amine. Dit soort verbindingen gaf hij, op grond van de later onjuist gebleken veronderstelling dat alle voor het leven onontbeerlijke stoffen stikstof bevatten, in 1912 de naam vitamine (vita = leven + amine).

In aansluiting op de in 1913 door Mc. Collum en Davis in botervet en eigeel aangetoonde vetoplosbare factor A en de in 1915 in tarwekiemen ontdekte wateroplosbare factor B, werd door Drummond in 1920 de vetoplosbare factor vitamine A genoemd, de wateroplosbare anti-beri-berifactor vitamine B en de wateroplosbare anti-scheurbuikfactor vitamine C. In 1925 kreeg

daarna de vetoplosbare anti-rachitisfactor de naam vitamine D. Na 1930 volgden de isolatie en ontdekking van nieuwe vitamines, hun structuur en synthese elkaar in snel tempo op.

Over de naamgeving zou het volgende gezegd kunnen worden. Oorspronkelijk werden de vitamines met lettersymbolen in volgorde van ontdekking aangegeven. Toen later bleek dat de met één letter aangeduide vitamine dikwijls meerdere soorten omvatten, werd een index aan de letter toegevoegd (B_1 , B_2 , enz.). Ook werden, uitgaande van de functie van de vitamines, passende lettersymbolen gekozen, bijvoorbeeld vitamine K, waarbij K de beginletter is van het Duitse woord 'Koagulation'. Daarnaast waren ook namen in gebruik die verband hielden met de deficiëntieverschijnselen, bijvoorbeeld aneurine = antipolyneuritis vitamine; vitamine PP = 'pellagra preventing' vitamine.



Inhoud

Vitamines, door N. Haagsma en W. H. P. Schreurs
Technische synthese van vitamine A, door J. G. J. Kok en R. van Moorselaar
Metabolisme van vitamine D, door J. R. Roborgh
Ascorbinezuur, vitamine en antioxidans, door C. Zaeslein
Vitamines in veevoeding, door G. Hof

Vitamines

Vitamines zijn, in tegenstelling tot vetten, eiwitten en koolhydraten, een heterogene groep van verbindingen met geen enkele overeenkomst in chemische structuur. Toch worden de vitamines als één groep beschouwd, omdat zij alle organische verbindingen zijn, die in geringe hoeveelheden essentieel zijn voor een gezonde ontwikkeling van mens en/of dier. Bovendien moeten zij in het voedsel aanwezig zijn, aangezien het lichaam niet - of in onvoldoende mate - in staat is deze verbindingen te synthetiseren. Vitamines bezitten in dit opzicht grote overeenkomst met hormonen; een belangrijk verschil is echter dat hormonen volledig in het lichaam worden gevormd.

N. Haagsma en W. H. P. Schreurs

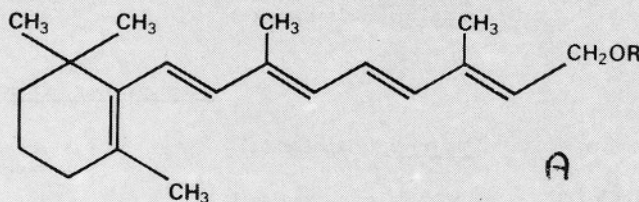
Niettemin zijn er enige voorbeelden bekend waarbij vitamines voor een deel wel in het lichaam kunnen worden gevormd. De 1e mogelijkheid is dat verbindingen, die zelf geen vitamine-activiteit bezitten, in het lichaam in vitamines worden omgezet. Deze verbindingen worden provitamines genoemd. Bekende voorbeelden hiervan zijn β -caroteen, aanwezig in groenten en fruit, en tryptofaan, een essentieel aminozuur, die beide in het lichaam kunnen worden omgezet in respectievelijk vitamine A en nicotinezuur. Ook het dehydrocholesterol, dat in de huid voorkomt en zelf geen vitamine-activiteit bezit, kan in het lichaam onder invloed van zonlicht worden omgezet in vitamine D₃. Een 2e mogelijkheid van vitaminevorming in het lichaam is de productie van de vitamines door bacteriën in het darmkanaal. Dit is vooral van toepassing voor vitamine K en enige B-vitamines. Een overzicht van de belangrijkste vitamines is in tabel 1 gegeven. De indeling in vet- en wateroplosbare vitamines, ingevoerd door McCollum en Davis, wordt nog steeds gebruikt, daar dit in feite de enige overeenkomst in chemisch gedrag is. Tegenwoordig streeft men er naar de vitamines met hun door de IUPAC aanbevolen benamingen aan te geven in plaats van het lettersysteem of andere triviale namen. Ook de Voedingsraad heeft een lijst van voorlopig aanbevolen benamingen van vitamines voor Nederland opgesteld.

In veel gevallen wordt een bepaald vitamine vertegenwoordigd door een groep van structureel verwante verbindingen, die hetzelfde vitaminekarakter bezitten, zij het meestal in verschillende mate. Daarnaast kan er verschil in activiteit bestaan bij mens en dier. Zo bezit ergocalciferol (vitamine D₂) een zeer geringe vitamine-activiteit voor pluimvee; voor andere dieren en de mens daarentegen is het praktisch even actief als cholecalciferol (vitamine D₃). Dit geldt niet voor cholecalciferol. In dit verband is het derhalve van belang om het voer voor pluimvee te vitamineren met vitamine D₃. Er zijn tevens enkele vitamines bekend die voor de mens in het voedsel onontbeerlijk zijn, doch door de meeste dieren zelf volledig kunnen worden gesynthetiseerd. Een bekend voorbeeld hiervan is ascorbinezuur. Deze verbinding kan namelijk door de meeste dieren - uitgezonderd apen en Guinese biggetjes - onder andere uit glucose worden gesynthetiseerd. De mens is hiertoe niet in staat.

Om het vitaminegehalte van een voedingsmiddel aan te geven, werden vroeger Internationale Eenheden - afgekort als IE - gebruikt. Deze hebben betrekking op de biologische activiteit van een bepaalde, willekeurig vastgestelde, hoeveelheid van het zuivere vitamine ten opzichte van een bepaald proefdier. Tegenwoordig is het gebruikelijk het vitaminegehalte op te geven in mg of μ g per 100 g voedingsmiddel. Aangezien in de praktijk nog dikwijls waarden in internationale eenheden worden uitgedrukt, zijn de omzettingfactoren voor IE naar gewichtseenheden ook in de tabel opgenomen. De aanbevolen hoeveelheden per persoon per dag voor

volwassenen zijn, voor zover vermeld, overgenomen uit de Nederlandse Voedingsmiddelentabel, en voor het overige uit de aanbevelingen van de FAO/WHO.

Functie. Vitamines hebben in het lichaam een katalytische functie; zij maken de opbouw en afbraak van de macronutriënten, eiwitten, vetten en koolhydraten mogelijk. Van de meeste in water oplosbare vitamines is de biochemische werking bekend. Zij maken deel uit van een co-enzym en zijn op deze manier verantwoordelijk voor een bepaalde specifieke bio-



chemische reactie. Een overzicht van de co-enzymen waarbij vitamines betrokken zijn, ingedeeld naar het soort reactie, is samengevat in tabel 2. Tabel 3 geeft schematisch weer waar de verschillende co-enzymen in de stofwisseling ingrijpen.

Tabel 2. Vitamines en bijbehorende co-enzymen

Co-enzym	overgedragen groep	vitamine
I waterstof overdragende co-enzymen		
Nicotinamide-adenine-dinucleotide (NAD ⁺)	waterstof	nicotinamide
Nicotinamide-adenine-dinucleotide fosfaat (NADP ⁺)	waterstof	nicotinamide
Flavine mononucleotide (FAN)	waterstof	riboflavine
Flavine-adenine-dinucleotide (FAD)	waterstof	riboflavine
II groepen overdragende co-enzymen		
pyridoxalfosfaat (PLP)	aminogroep	pyridoxine
tetrahydrofoliumzuur	formylgroep	foliumzuur
biotine	carboxylgroep	biotine
co-enzym A	acylgroep	panthotheenzuur
thiaminepyrofosfaat	C ₂ -aldehydegroepen	thiamine
III isomerasen en lyasen		
pyridoxalfosfaat	decarboxylering	pyridoxine
thiaminepyrofosfaat	decarboxylering	thiamine
B ₁₂ co-enzym	carboxylverhuizing	cobalamine

Ten aanzien van de functie van de vetoplosbare vitamines en vitamine C is nog veel onopgehelderd. Bij welke biochemische processen zij een rol spelen is in het algemeen wel bekend, hun exacte functie echter niet. In tabel 4 worden enkele aspecten hiervan vermeld.

Mej. drs. N. Haagsma deed in 1967 doctoraal examen scheikunde (hoofdrichting organische chemie) aan de Universiteit van Amsterdam. Was aldaar tot 1969 wetenschappelijk medewerker aan het Laboratorium voor Plantenfysiologie. Sinds 1969 is zij als wetenschappelijk medewerker verbonden aan de afdeling Chemische Levens-

middelenleer van de Rijksuniversiteit van Utrecht. Vanaf 1972 is deze afdeling gehuisvest op het CIVO TNO te Zeist.

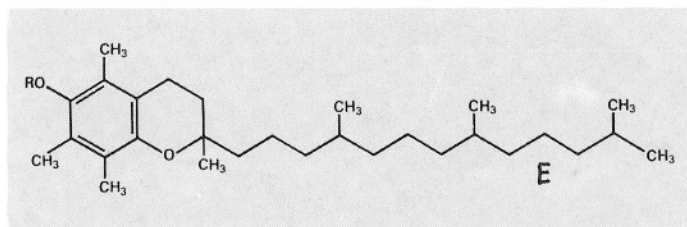
Dr. W. H. P. Schreurs deed in 1967 doctoraal examen scheikunde (hoofdrichting organische scheikunde) aan de Rijksuniversiteit te Utrecht. Promoveerde al-

daar in 1970 op een chemisch-farmacologisch onderwerp en is sindsdien verbonden aan het Centraal Instituut voor Voedingsonderzoek TNO te Zeist.

Tabel 1. Overzicht water- en vetoplosbare vitamines

vitamine	belangrijke vertegenwoordigers	voornaamste bronnen	internationale eenheden	aanbevolen hoeveelheid voor volwassenen/persoon/dag
<u>Vetoplosbare vitamines</u>				
Vitamine A-groep (retinol-)	<u>retinol</u> (vitamine A1) <u>3-dehydroretinol</u> (vitamine A2) <u>retinal</u> (vitamine A1-aldehyde)	visoliën, lever, melk en melkprodukten, eieren	1 IE=0.344 µg vitamine A acetaat)	0.45 mg retinol
Provitamine A-groep	<u>β-caroteen</u> <u>γ-caroteen</u> <u>α-caroteen</u> kryptoxanthine	groenten en fruit	1 IE=0.6 µg -caroteen	2.4 mg β-caroteen
Vitamine D-groep (calciferol-)	<u>ergocalciferol</u> (vitamine D2) <u>cholecalciferol</u> (vitamine D3)	visoliën, lever, eigeel, melk en melkprodukten	1 IE=0.025 µg vitamine D3	2.5 µg
Vitamine E-groep (tocoferol-)	<u>α-tocoferol</u> <u>β-tocoferol</u> <u>γ-tocoferol</u> <u>δ-tocoferol</u>	plantaardige oliën, bladgroenten, lever, eieren, melk en melkprodukten	1 IE=1.00 mg dl -tocoferol-acetaat	50 mg α-tocoferol
Vitamine K-groep	<u>fyllochinon</u> (vitamine K1) <u>farneochinon</u> (vitamine K2) <u>menadiol</u> (vitamine K3)	{ lever, groenten, produktie door bacteriën synthetisch	geen	
<u>Wateroplosbare vitamines</u>				
Vitamine B1	<u>thiamine</u> (vitamine B1)	graanprodukten, lever, vlees, groenten, melk	1 IE=3 µg thiamine-HC1	0.4 mg/1000 kcal
Vitamine B2	<u>riboflavine</u> (vitamine B2)	lever, melk en melkprodukten, groenten, vlees	geen	0.6 mg/1000 kcal
Vitamine B6-groep (pyridoxine-)	<u>pyridoxol</u> (pyridoxine) <u>pyridoxal</u> <u>pyridoxamine</u>	lever, aardappelen, groenten, vlees	geen	1.5-2 mg
Vitamine PP-groep	<u>nicotinamide</u> (niacinamide) <u>nicotinezuur</u> (niacine)	lever, graanprodukten, vlees, aardappelen, groenten	geen	6.6. nicotinezuur-equivalent/1000 kcal
Pantotheenzuur	<u>panthotheenzuur</u>	lever, eieren, groenten, graanprodukten	geen	5-10 mg
Vitamine H	<u>biotine</u> (vitamine H)	lever, eigeel, enige groenten	geen	-
Foliumzuur-groep	<u>pteroyl (mono) glutaminezuur</u> (foliumzuur) <u>pteroyltriglutaminezuur</u> <u>pteroylheptaglutaminezuur</u>	graanprodukten, lever, vlees, melk, groenten	geen	400 µg
Vitamine B12-groep (cobalamine-)	<u>cyanocobalamine</u> (vit. B12) <u>hydroxocobalamine</u> (vit. B12 _a) <u>nitritocobalamine</u> (vit. B12 _c)	lever, melk en melkprodukten	geen	2 µg
Vitamine C groep	<u>ascorbinezuur</u> (vitamine C) <u>dehydroascorbinezuur</u>	fruit, groenten, aardappelen	1 IE=50 µg L-ascorbinezuur	50 mg
* 1 nicotinezuur-equivalent correspondeert met 1 mg nicotinezuur of 1 mg nicotinezuuramide of 60 mg tryptofaan				
De onderstreepte vitamines zijn de aanbevolen benamingen				

Antivitamines. Minder bekend is het feit dat in sommige voedingsmiddelen tevens stoffen aanwezig zijn die de werking van vitamines tegengaan, de zogenaamde antivitaminen (tabel 5). Hun negatieve werking berust enerzijds op het ontleden van de betreffende vitamines (thiaminase, ascorbase), anderzijds op het vormen van het vitamine tot een complex, die in het maagdarmkanaal niet geresorbeerd kan worden (avidine, gebonden vorm van nicotinezuur).

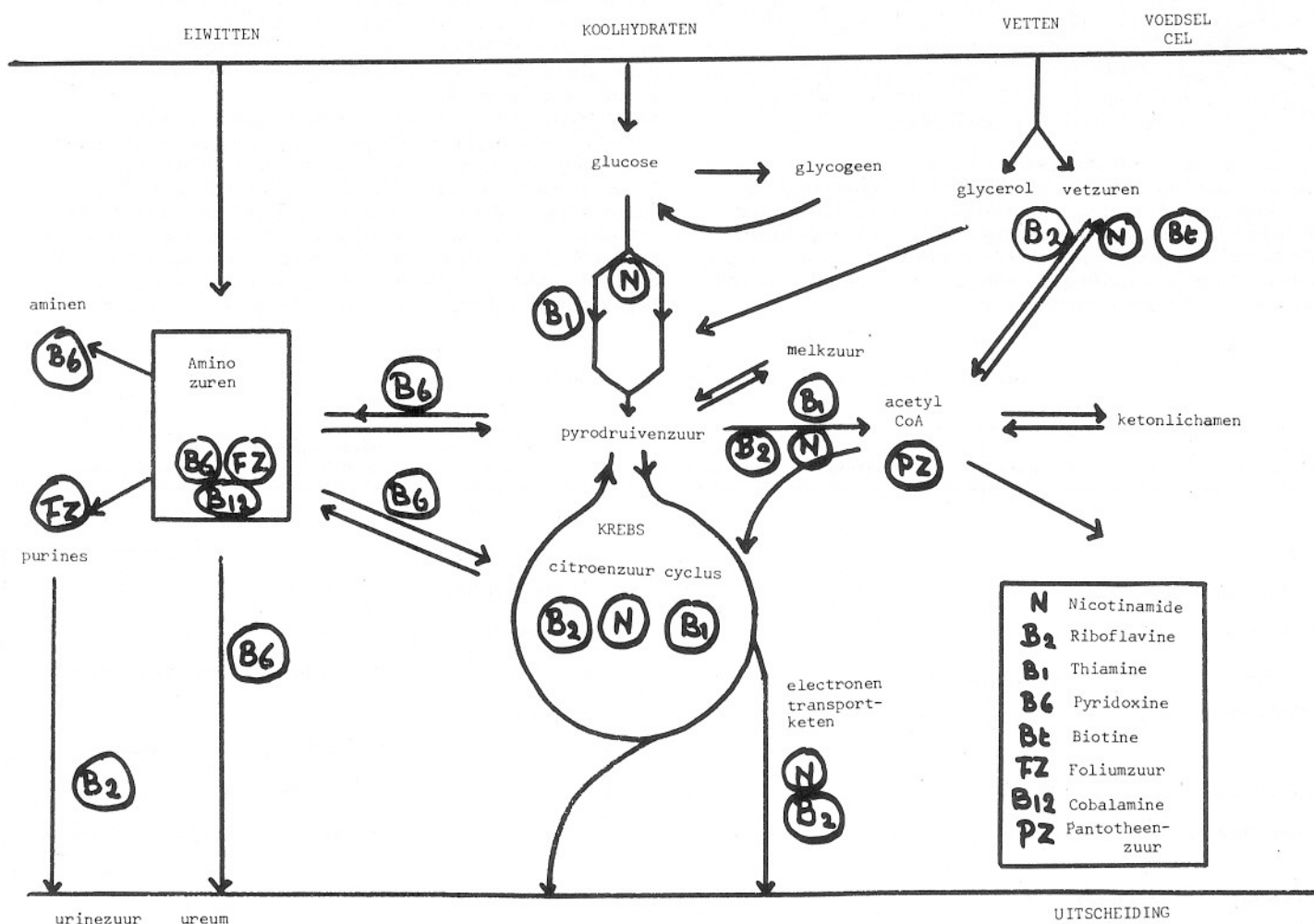


Dicumarine heeft een totaal andere werking en verdringt vitamine K uit het enzymstelsel dat noodzakelijk is voor de prothrombinesynthese. Dit enzym wordt hierdoor onwerkzaam, zodat er bloedingen optreden. Dikwijls wordt uitsluitend dit laatste gevormde type verbindingen - die vaak een analoge structuur als het verdrongen vitamine bezitten - als antivitaminen of antagonist aangeduid. Bekende voorbeelden hiervan die een medische toepassing hebben gevonden zijn onder andere amethopterie - een antagonist van foliumzuur - bij de behandeling van leukemie en het reeds genoemde dicumarine, dat onder andere bij thrombose gebruikt wordt om de stolling van het bloed te verminderen. Zoals uit tabel 5 blijkt, zal het voorkomen van antivitaminen in de

voeding van weinig invloed zijn op de vitamine voorziening van de mens. In de meeste gevallen worden zij in de vorm waarin wij het voedsel eten reeds door koken vernietigd. **Stabiliteit.** Van alle nutriënten zijn de vitamines bij bewerking of bewaren van voedingsmiddelen het meest kwetsbaar en zeer gevoelig voor externe invloeden, zoals pH, warmte, licht en zuurstof. Bij de wateroplosbare vitamines kunnen bovendien ten gevolge van uitloggen ook veel verliezen optreden. Een overzicht van de stabiliteit van enkele belangrijke vitamines is in tabel 6 gegeven.

Tabel 4. Voornaamste biochemische werkingen van de vetoplosbare vitamines en vitamine C

vitamine A	a. retinal maakt deel uit van rhodopsine, de lichtgevoelige stof in het oog Vorming van rhodopsine uit retinol is volledig bekend b. biosynthese mucopolysacchariden opbouw en functiehandhaving epitheelcellen.
vitamine D	speelt belangrijke rol bij calcium en fosfaat stofwisseling werkzame vorm: 25-hydroxycholecalciferol en 1,25-dihydroxycholecalciferol
vitamine E	antioxydatieve werking op sterk onverzadigde verbindingen (onder andere vetzuren).
vitamine K	onontbeerlijk voor de vorming van prothrombine, een bloedstollingsfactor.
vitamine C	als deel van redoxstelsel is het bij vele hydroxyleringsreactie betrokken bijvoorbeeld bij hydroxylering van proline tot hydroxyproline in collageen.



tabel 3: rol van vitamines bij metabolisme van vetten, eiwitten en koolhydraten.

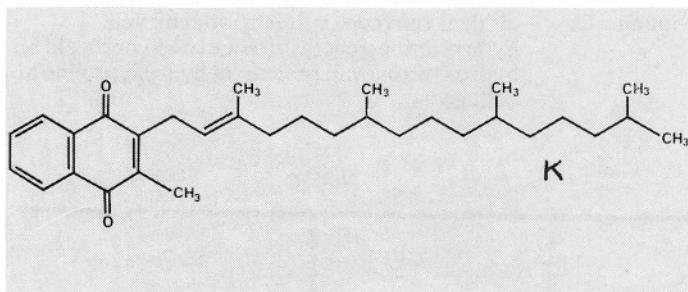
Tabel 5. Voorkomen van antivitaminen

antivitaminen	bron	negatief effect op	inactivering
avidine	ei-eiwit	biotine	verhitten
thiaminase	rauwe vis, schaaldieren	thiamine	verhitten
ascorbase	groenten, vooral komkommer en ascorbinezuur		verhitten, lage pH
onbekend	mais, andere granen	nicotinezuur	alkalisch milieu
dicumarine	(bedorven) klaver	vitamine K	extra vitamine K

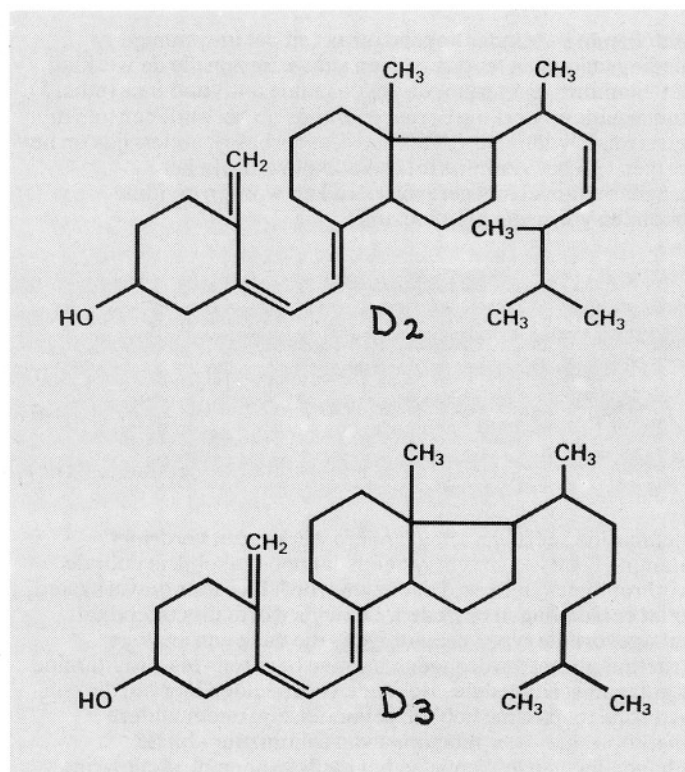
Nicotinezuur is hierbij een van de meest stabiele vitaminen, terwijl thiamine en ascorbinezuur dikwijls de meeste verliezen opleveren.

In het algemeen is het niet mogelijk vitamineverliezen ten gevolge van bewerkingen in een voedingsmiddel nauwkeurig aan te geven, daar verschillende omstandigheden hierbij een rol spelen, zoals soort van het voedingsmiddel, hoeveelheid, fijne of grove verdeling van het voedingsmiddel, de hoeveelheid water, die bij de bereiding gebruikt is, type apparaat etc.

Bovendien dient het belang van het verlies van een bepaalde vitamine ten opzichte van de totale vitaminevoorziening in overweging te worden genomen. Wanneer melk te lang (± 2 uur)



aan fel zonlicht wordt blootgesteld, kan dit verliezen van meer dan 60 % aan riboflavine opleveren, hetgeen zoveel mogelijk voorkomen moet worden, omdat de procentuele bijdrage van melk aan de riboflavinevoorziening ongeveer 40 % bedraagt. Verliezen in melk van bijvoorbeeld ascorbinezuur onder invloed van licht of door verhitting daarentegen zijn van weinig invloed op de totale vitamine C voorziening.



Bepalingsmethoden. De vraag naar het voorkomen van vitaminen en hun concentratie in de meest uiteenlopende voedingsmiddelen, heeft sinds het begin van het vitamineonderzoek een zeer belangrijke rol gespeeld. Eerst de laatste tientallen jaren is de bepaling van vitaminen in geconcentreerde vitaminemengsels, synthetische preparaten en materiaal van menselijke en dierlijke oorsprong (onder andere bloed) actueel geworden.

De eerste vitaminebepalingen berustten op biologische methoden, waarbij het verdwijnen of optreden van storingen in de fysiologische functies bij dieren als maatstaf diende. Langzamerhand werden ook chemische, fysisch-chemische, microbiologische, enzymatische en radiochemische methoden ontwikkeld. De keuze van een analysemethode hangt in het algemeen af van de concentratie van het te bepalen vitamine, de aard van het materiaal en de eventuele storende invloed van begeleidende stoffen. Uiteraard overtreffen de biologische

Tabel 6. Stabiliteit van enkele belangrijke vitaminen

vitamine	licht	zuurstof	neutraal	pH		warmte	oplosbaarheid in H ₂ O bij 25°C	opmerkingen
				zuur	basisch			
retinol	-	-	+	-	+	- in aanwezigheid O ₂	—	—
β -caroteen	-	-	+	-	+	- in aanwezigheid O ₂	—	—
calciferol	-	-	+	-	+	+ in aanwezigheid O ₂	—	—
thiamine	+	(+ als pH < 5)	-	+	-	-(+ als pH < 5)	100g/100ml	ontleding door SO ₂
riboflavine	-	+	+	+	-	- als pH > 7 + als pH < 7	0,012g/100ml	—
nicotinezuur	+	+	+	+	+	+	1,67g/100ml	—
ascorbinezuur	-	-	-	+	-	-(+ als pH < 4)	33,3g/100ml	oxidatie versneld door sporen Cu, Fe
+ stabiel	- instabiel							

methoden de chemische in specificiteit, doch deze worden in verband met de tijdsduur, de vele kosten en de onnauwkeurigheid nog slechts weinig toegepast. De chemische bepaling wordt bij onderzoek in natuurlijk materiaal met gewoonlijk lage gehalten veel gemakkelijker gestoord dan in hoog gedoseerde farmaceutische vitaminepreparaten. Met behulp van chromatografische methoden is het in het algemeen mogelijk de vitamines van allerlei begeleidende stoffen te scheiden en te zuiveren.

Bij de kwantitatieve bepaling wordt onder andere gebruik gemaakt van colorimetrie, fluorimetrie, UV, terwijl de laatste jaren gaschromatografie en ook hoge druk vloeistofchromatografie steeds meer toepassing vindt.

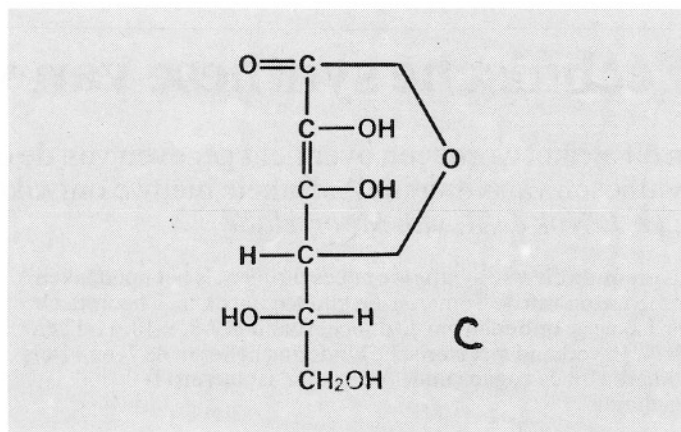
B-vitamines worden veelvuldig langs microbiologische weg bepaald in verband met de grote gevoeligheid van deze methode, hetgeen naast de mogelijkheid om de vitamine-activiteit van het materiaal te bepalen, een voordeel is in vergelijking met de chemische methode. Veel bacteriën en gisten hebben voor hun normale groei, die evenredig is met de concentratie van het vitamine, een aantal B-vitamines nodig.

Bij de microbiologische bepaling worden voornamelijk melkzurenbacteriën (*Lactobacilli*) gebruikt. De groeiresponse kan met behulp van één der volgende handelingen worden bepaald: meten van de troebeling; bepalen van de melkzuurproductie; meten van de pH-verandering; wegen van de gedroogde cellen; bepalen van de groeizone.

Een nadeel is echter dat met de uitvoering veel tijd is gemoeid, terwijl de resultaten meestal minder nauwkeurig zijn ten gevolge van de gevoeligheid voor infectie en storingen.

Toepassingen. In de levensmiddelen- en farmaceutische industrie worden vitaminerijke natuurproducten of de daaruit bereide concentraten en extracten nog slechts weinig gebruikt. Hiervoor kunnen de volgende redenen worden aangewezen:

- De behoefte aan vitamines in het algemeen kan niet door het gebruik van natuurproducten alleen gedekt worden.
- Het gehalte van natuurlijke vitamines is meestal relatief laag en aan fluctuaties onderhevig.
- De organoleptische eigenschappen en ook de houdbaarheid worden vaak door begeleidende stoffen ongunstig beïnvloed.
- In verband met het feit dat vitamines uit natuurproducten niet voor alle toepassingen geschikt zijn, worden de meeste vitamines op industriële schaal synthetisch bereid. Daar deze en de in de natuur voorkomende vitamines een identieke werking hebben, hebben synthetische vitamines tegenwoordig in de meest uiteenlopende modificaties een zeer breed toepassingsgebied, dat zeer in het kort wordt weergegeven:
- Revitaminering: Terugbrengen van het vitaminegehalte op het vóór de bewerking bestaande niveau.
- Standarisering: Toevoegen van een of meer vitamines ten einde de invloed van natuurlijke fluctuaties tegen te gaan.
- Verrijking: Toevoegen van vitamines tot een hoger niveau dan van nature aanwezig is.
- Vitaminering: Toevoegen van vitamines aan producten waarin deze niet aanwezig zijn.
- Toepassing als additief aan voedingsmiddelen zonder vitamine oogmerk, bijvoorbeeld: als kleurstof wordt β -caroteen



gebruikt; als antioxydant de vitamines C en E.

Behalve als aanvulling van de dagelijkse behoefte worden vitamines ook gebruikt in verband met hun farmacodynamische werking. Een tekort aan vitamine(s), dat wordt aangeduid als hypovitaminose, of het bijna geheel ontbreken van een of meer vitamines, bekend als avitaminose, kan het gevolg zijn van eenzijdige voeding doch ook van sociale en met milieu verband houdende factoren zoals: slechte behuizing, luchtvervuiling in industriegebieden enz. In het algemeen voorziet adequate voeding in de dagelijkse vitaminebehoefte, die toeneemt bij grote lichamelijke inspanning, tijdens de groeiperiode, zwangerschap, lactatie en herstel na ziekte. Treden er ondanks voldoende toevoer van vitamines nog tekorten op, dan kan dit een gevolg zijn van:

- Pathologische stoornissen in de vitamineresorptie in het maagdarmkanaal, hyperperistaltiek, alcoholisme, resectie van maag of darm enz.
- Stoornissen in de normale darmflora door pathologische afwijkingen of veroorzaakt door farmaca, bijvoorbeeld antibiotica. (De vitamines die door de darmflora geproduceerd worden spelen echter nauwelijks een rol).
- Ziekten van lever en galwegen waardoor onder andere ook de resorptie van vetoplosbare vitamines in gevaar komt.
- Invloed van farmaca die antivitaminale eigenschappen bezitten, zoals INH, diphantoïne en bijvoorbeeld ook de anticonceptiepil.
- Verhoogde behoefte door enzymafwijkingen.

Bij al deze vitaminetekorten, die vaak gepaard gaan met deficiëntieverschijnselen en ook dikwijls optreden als nevenverschijnsel bij een groot aantal andere ziektebeelden, worden de preparaten bestaande uit één of meerdere vitamines zeer veelvuldig toegepast.

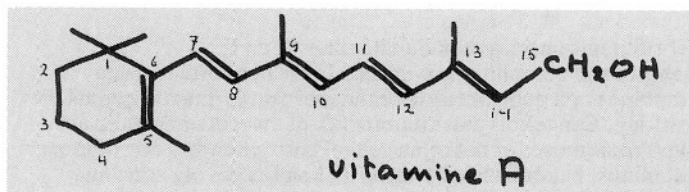
1. W. H. Sebrell Jr., R. S. Harris: The Vitamins Vol. I-V. Academic Press, New York.
2. P. György, W. H. Pearson: The Vitamins Vol. VI-VII. Academic Press, New York.
3. J. Schormüller: Handbuch der Lebensmittelchemie. Springer Verlag, Berlin 1965.
4. P. Korison Biochemie Aflage 8. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1972.
5. H. Reuter: Vitamine, Chemie und Klinik, Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1970.
6. Vitamin-Compendium, F. Hoffman-la Roche & Co, Basel, 1970.
7. J. Bär: Die Funktionen der Vitamine, Apollonia Verlag, Basel, 1961.

Technische synthese van vitamine A

In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de op dit ogenblik toegepaste vier technische syntheses van vitamine A. Enkele nieuwe ontwikkelingen worden genoemd.

J. G. J. Kok en R. van Moorselaar

Alvorens de diverse syntheses te beschrijven, is het noodzakelijk iets te weten van de isomeren die kunnen ontstaan. Theoretisch kan isomerie optreden om de dubbele banden 7-8, 9-10, 11-12 en 13-14. In verband met sterische hindering behoren de 7- en 11-cis isomeren tot de zogenaamde 'verboden' isomeren (1) (Pauling).



Fotochemisch en/of door middel van partiële katalytische hydrogenering van de drievoudige band zijn ze wel te bereiden (2) Isomeren om de 9-10 en om de 13-14 dubbele band (13-cis = neo) komen in verschillende technische syntheses voor. De cis-isomeren bezitten een geringere biologische activiteit dan de all-trans verbinding (neo 75%, 9-cis en 9,13 di-cis 25%). Een analytische bepaling van deze vier isomeren naast elkaar is sinds kort met NMR mogelijk (3)

; het handelsproduct bevat slechts het all-trans isomeer en wel in de stabielere estervorm.

Vitamine A-acetaat wordt hoofdzakelijk in de diervoeding gebruikt en het palmitaat voor humane doeleinden. Verhouding diervoeding: humane doeleinden > 9:1. Daarnaast is er nog een kleine markt voor vitamine A-propionaat.

Refererend aan een tweetal artikelen van Isler (4,5) kunnen we stellen dat van de daar genoemde technische vitamine A-syntheses er hoogstwaarschijnlijk één niet meer wordt toegepast (Eastman), dat er zeker één een verandering heeft ondergaan (Duphar) en dat daarnaast de technische synthese van AEC vermeldenswaard is.

Bekijken we het schema waarin de vier technische syntheses weergegeven zijn, dan zien we dat in alle gevallen β -ionon het uitgangspunt is; deze belangrijke verbinding wordt in het groot bereid uit isobuteen of uit isopreen via methylheptenon, of uit β -piceen via geranylchloride.

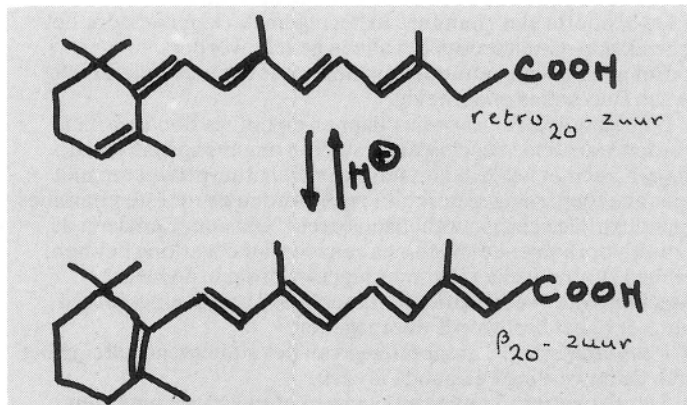
De technische synthese van BASF is onlangs uitgebreid beschreven (6).

Uitgaande van verbinding (4) krijgt men na Wittig-reactie met een C_5 -stuk een mengsel van circa 30% cis- en circa 70% trans-isomeren (5). Er moet dus een scheiding plaatsvinden door bijvoorbeeld kristallisatie; dit is mogelijk daar all-trans vitamine A-acetaat de minst oplosbare is. Het overblijvende mengsel moet aan een isomerisatie worden onderworpen (neo bijvoorbeeld met jodium), opnieuw kristalliseren enz.

Bij de synthese van Hoffmann-LaRoche wordt β -ionon via een glycidester synthese omgezet in β_{14} -aldehyde (7).

Grignard-reactie van dit aldehyde met een C_6 -stuk geeft verbinding (8). Partiële hydrogenering van de drievoudige band met een Lindlar katalysator en selectieve acetylering geeft verbinding (10). Met zuur wordt hieruit vitamine A-acetaat verkregen. Ook bij deze synthese heeft men te doen met een isomerenscheiding in het eindproduct.

De bovengenoemde syntheses van BASF en Roche verlopen via een condensatie met grote brokstukken, waarvan de bereiding niet eenvoudig is. Dit geldt in het bijzonder voor het C_5 -stuk van de Badische. AEC en Duphar gebruiken kleinere brokstukken. Het voordeel van de AEC-synthese is de toepassing van tweemaal hetzelfde bouwpatroon nl. van verbinding (1) $\rightarrow$ (13) en van verbinding (14) $\rightarrow$ (15) en de mogelijkheid van volledige isomerisatie van neo- naar all-trans vitamine A-aldehyde in de voorlaatste stap. Van verbinding (15) namelijk wordt met hydrochinon een complex gevormd dat met een halogeenwaterstofzuur of met jodium wordt behandeld. Bij kamertemperatuur kristalliseert het all-trans complex uit. Eventueel aanwezige 9-cis isomeren worden op deze wijze echter niet geïsomeriseerd. Na hydrolyse van het complex en daaropvolgende reductie met natriumborohydride wordt vitamine A-alcohol verkregen.



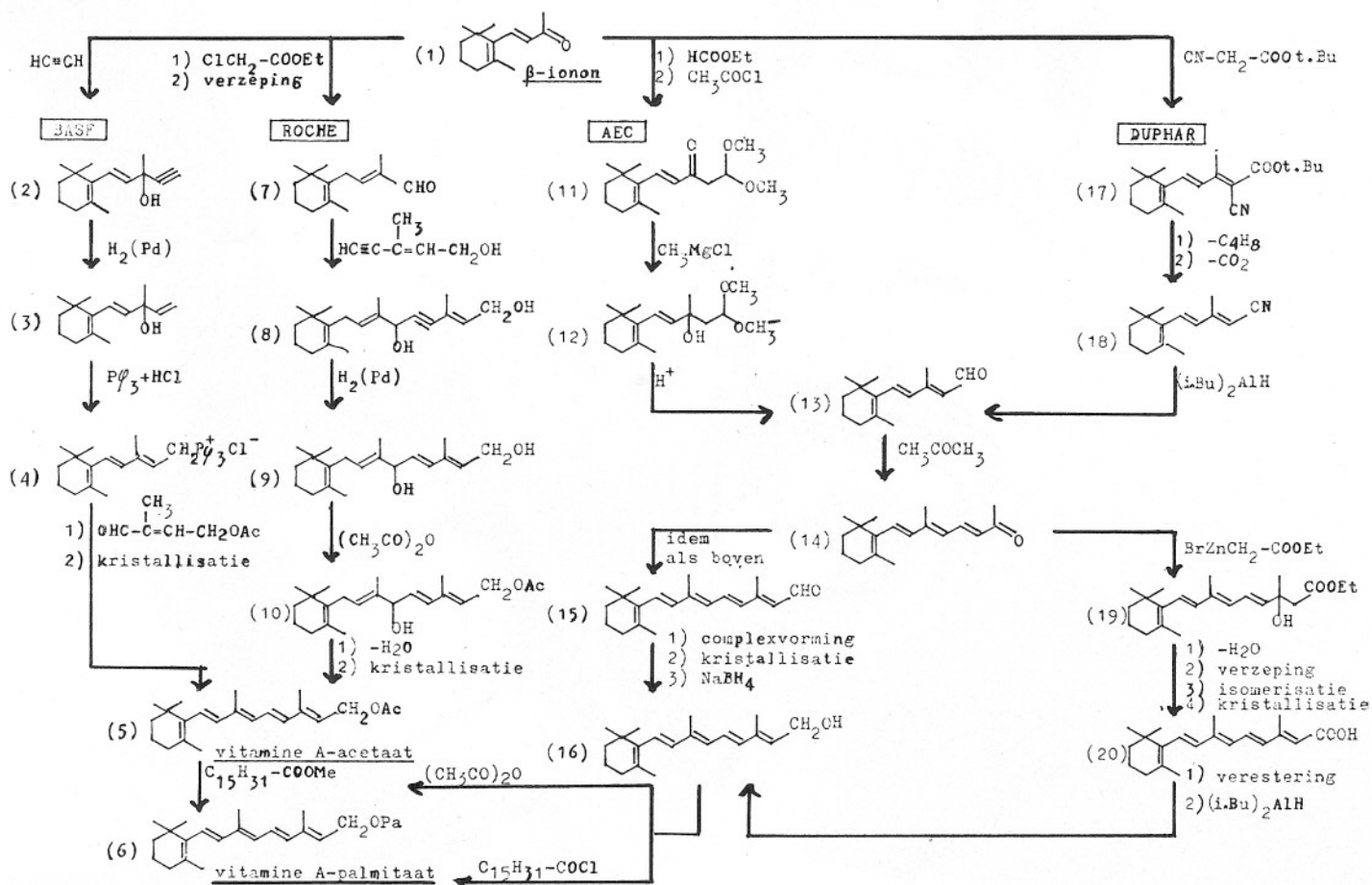
Bij de Duphar-synthese wordt β -ionon via Knoevenagel-reactie met de tertiaire butylester van cyaanazijnzuur gekoppeld tot verbinding (17). Dealkylering en decarboxylering geeft β_{15} -nitril (18). De door Smit en Huisman gevonden reductie van dit nitril met di-isobutylaluminiumhydride (DIBALH) geeft β_{15} -aldehyde (13). Daaropvolgende condensatie met aceton levert β_{18} -keton (14), dat door Reformatski-reactie met de ethylester van broomazijnzuur wordt omgezet in β_{20} -oxyester (19). Hieruit wordt door waterafplitsing en verzeping in eerste instantie een isomerenmengsel van het zogenaamde retro₂₀-zuur gevormd, dat onder invloed van zoutzuur wordt geïsomeriseerd naar β_{20} -zuur (20).



J. G. J. Kok (44) heeft na het behalen van het eindexamen HBS-B in 1948 zijn verdere opleiding gevolgd op het Laboratorium voor Landbouwscheikunde van de L.H.S. te Wageningen. Gedurende deze tijd werd het examen analist-IIB (1950) en een viertal UTK tentamens afgelegd. In 1953 gekozen voor de organisch chemische richting en hierin achtereenvolgens werkzaam geweest bij de firma's Brocades, Shell, Naarden en - de laatste tien jaren - als groepsleider op een chemische ontwikkelings afdeling van Philips-Duphar B.V. te Weesp.



Dr. R. van Moorselaar (43) studeerde scheikunde aan de Rijksuniversiteit van Leiden en promoveerde in 1962 bij prof. Havinga. Hij is sinds 1960 in dienst van Philips-Duphar B.V. te Weesp. Is daar eerst als research chemicus op steroïd-gebied werkzaam geweest; daarna van 1967 in een chemische ontwikkelingsafdeling, waar aan iononen, vitaminen, kleurstoffen en andere fine-chemicals wordt gewerkt; sinds 1971 als chef van die afdeling.

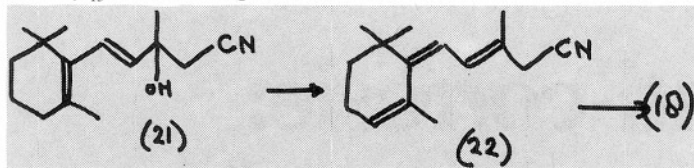


Via dit retro- β -evenwicht kunnen alle isomeren omgezet worden in de minst oplosbare all-trans verbinding.

Het verkregen kristallijne β_{20} -zuur, ook wel vitamine A-zuur genoemd, vindt toepassing bij behandeling van wonden, acné en andere huidaandoeningen. Verestering van dit zuur, reductie met DIBAH en acylering van de verkregen alcohol levert uitsluitend all-trans vitamine A-acetaat of -palmitaat. De synthese van Duphar heeft dus het voordeel dat tijdens de synthese alle isomeren 'recht' getrokken kunnen worden in het β_{20} -zuur stadium. Dit is ook een van de redenen waarom de oude synthese via β_{20} -nitril verlaten is.

Ten behoeve van onder andere een metabolietenonderzoek zijn op ons laboratorium twee radioactieve ^{14}C vitamine A-alcoholen gesynthetiseerd, te weten gelabeld met behulp van $\text{CH}_3(^*\text{CN})\text{-COOBu}$ op de C_{11} -plaats en met behulp van $^*\text{CH}_2\text{Br-COOEt}$ op de C_{14} -plaats.

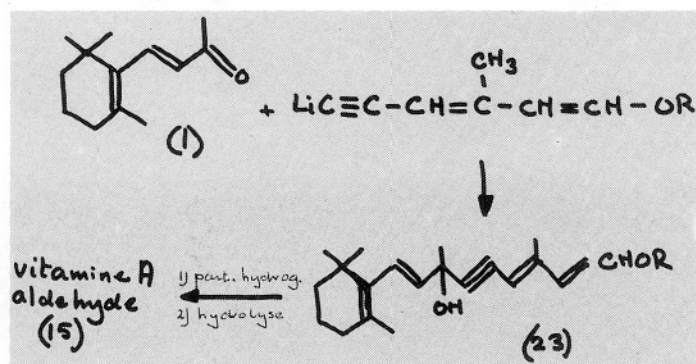
Om van β -ionon tot β_{15} -nitril (18) te komen, komt ook de volgende door Bayer geöctrooierde en op ons laboratorium nader onderzochte methode in aanmerking: condensatie van β -ionon met LiCH_2CN geeft verbinding (21), waaruit door waterafplitsing via verbinding (22) β_{15} -nitril in de vorm van een circa 1:1 cis-trans mengsel wordt verkregen. Ook hier weer het verlopen van de reactie via een retro-structuur (dit in tegenstelling met lit. gegevens 7,8). Niet onvermeld mag blijven dat bij de technische synthese van Duphar uitsluitend trans β_{15} -nitril wordt gevormd.



De laatste jaren heeft een andere vitamine A-synthese namelijk die van Arens et al (9) in de belangstelling gestaan. Hierbij wordt β -ionon gekoppeld met een C_7 -stuk tot verbinding (23). Partiële hydrogenering van de drievoudige band en hydrolyse geeft dan vitamine A-aldehyde (15).

Ook hier wordt echter weer een isomerenmengsel gevormd

(minstens 30% cis-verbindingen). Complexvorming of kristallisatie, gevolgd door isomerisatie van moederlogen, moet



dan de all-trans verbinding opleveren. Het C_7 -stuk waarmee gekoppeld wordt, is vrij moeilijk te synthetiseren en bijzonder instabiel (persoonlijke mededeling van dr. L. Brandsma, Rijksuniversiteit Utrecht). Ondanks de fraaie chemische benadering is het zeer onwaarschijnlijk dat de synthese het stadium van technische realisering zal halen.

Er worden door verschillende chemische bedrijven steeds weer pogingen aangewend tot het vinden van eenvoudiger vitamine A-synthesen. Zo is bij Duphar momenteel een kortere synthesesweg voor β_{18} -keton (14) in ontwikkeling.

Daarnaast heeft men geprobeerd door variaties in het molecuul een substituaat voor vitamine A te vinden. Deze pogingen zijn tot op heden op niets uitgelopen, zodat we mogen verwachten dat de bereiding van dit vitamine in de fabriek nog vele jaren zal blijven plaatsvinden.

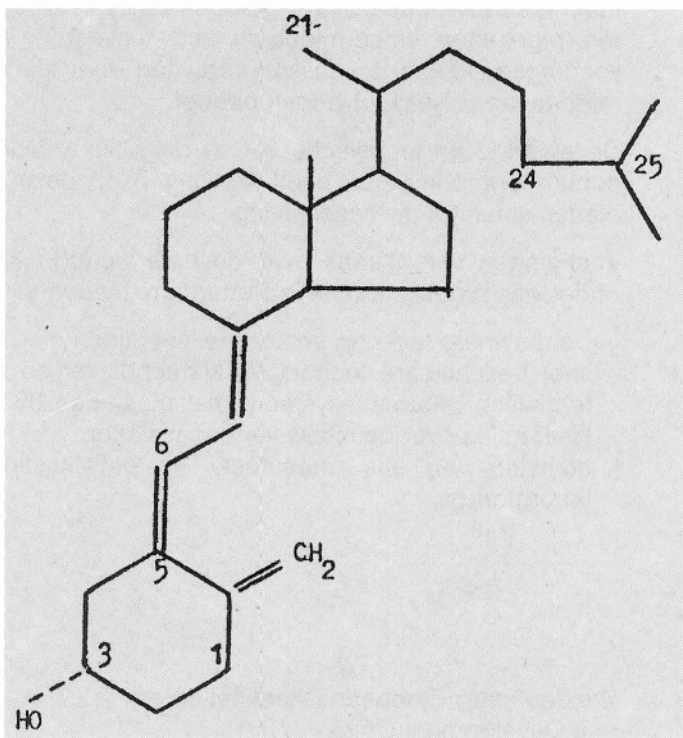
1. R. Hubbard en C. Wald, Struct. Chem. Mol. Biol. 1968, 545
2. V. Ramamurthy et al., J. Org. Chem. 38, 1247 (1973)
3. K. Tsukida et al., Int. J. Vit. Nutr. Res. 42, 91 (1972)
4. O. Isler en U. Schwietzer, Deutsches Med. J. 16, 576 (1965)
5. O. Isler, Experientia 26, 225 (1970)
6. W. Reif en H. Grassner, Chem. Ing. Techn. 45, 646 (1973)
7. K. Eiter et al., Angew. Chem. 72, 948 (1960)
8. K. Reppe, Houben-Weyl V/Id, 67-8 (1972)
9. H. A. M. Jacobs et al., Rec. Trav. Chim. 84, 1113 (1965).

Metabolisme van vitamine-D

Vitaminen zijn per definitie obligate micro-ingrediënten van ons voedsel. Vitamine-D is in dit opzicht een buitenbeentje. In de huid kan namelijk onder invloed van directe U.V.-straling (zonlicht) vitamine-D₃, cholecalciferol, ontstaan uit 7-dehydrocholesterol. Pas sinds de zestiger jaren is meer inzicht verkregen in het metabolisme van vitamine-D.

J. R. Roborgh

Rachitis of 'Engelse ziekte' is een groeistoring van het beenderstelsel, die leidt tot deformaties van het skelet. In het begin van deze eeuw ging men een oorzakelijk verband vermoeden tussen de afwezigheid van een voedingsfactor en het optreden van dit reeds zeer lang bekende ziektebeeld. Mellanby bevestigde het verband tussen de voedingsfactor en rachitis overtuigend door rachitische jonge honden te genezen door middel van sommige dierlijke vetten, in het bijzonder visolie.



Cholecalciferol (vitamine D₃)

Tevens was reeds een correlatie verondersteld tussen het veelvuldig voorkomen van rachitis en de beperkte duur en intensiteit van het zonlicht in N.W.-Europa. Na de ontwikkeling van de kwikdamplamp kon deze samenhang worden bevestigd; bestraling van voedingsmiddelen, speciaal vetten, maakte deze antirachitisch actief. De hypothese dat onder invloed van U.V.-straling een vetachtige verbinding in de huid van de mens wordt omgezet tot een antirachitische factor, lag toen voor de hand. Uit een onderzoek van visolies (levertraan) was gebleken dat de



Drs. J. R. Roborgh. Studeerde Biologie aan de Universiteit van Utrecht. Trad in 1950 in dienst van Philips-Duphar B.V. Was tot 1969 werkzaam in de sector Voeding en belast met de biologische controle van vitamine A en D producten en met de research met betrekking tot die vitaminen. Sindsdien is hij werkzaam in de afdeling Humane Vaccins met tot taak het optimaliseren en ontwikkelen van dierproef modellen.

onbekende factor schuilde in het onverzoeppbare gedeelte - de sterolen - en het is dan ook begrijpelijk dat men zijn aandacht ging vestigen op U.V.-bestraling van deze soort verbindingen. Bestraling van ergosterol uit gist leverde actieve preparaten op en in 1931 gelukte het vrijwel gelijktijdig aan zowel de Engelse (Askew) als Duitse (Windaus) onderzoekers het actieve agens te isoleren en te identificeren.

De verbinding kreeg de naam ergocalciferol of vitamine-D₂. Vitamine-D₁ heeft slechts een kort bestaan gekend: het werd spoedig als een additieproduct van ergocalciferol en lumisterol₂ ontmaskerd.

Een nieuwe moeilijkheid ontstond toen bleek dat vitamine-D₂ wel actief was voor de rat (zoogdieren), doch in veel mindere mate voor de kip (vogels). Vitamine-D₂ kon dus niet identiek zijn met de antirachitische factor uit visleverolie, die voor beide diersoorten even actief is. De ontraadseling van deze puzzel leidde tot de verbinding cholecalciferol, die ontstaat door U.V.-bestraling van het provitamine 7-dehydrocholesterol. De identificatie en de synthese van cholecalciferol of vitamine-D₃ was weer het werk van Windaus. Door het meer algemene activiteitskarakter van vitamine-D₃ - het wordt ook wel het dierlijke vitamine-D genoemd - heeft het onderzoek van het metabolisme van vitamine-D zich hoofdzakelijk op deze stof geconcentreerd.

Vitamine-D bronnen in de natuur. Hoewel de beide provitaminen, te weten ergosterol en 7-dehydrocholesterol, universeel voorkomen, zij het scherp gescheiden in de flora (ergosterol) en de fauna (7-dehydrocholesterol), zijn de vitaminen D₂ en D₃ zelf slechts beperkt aanwezig. Vitamine-D₂ komt voor in hooi, maar is daarin ontstaan ten gevolge van bestraling van gemaaid gras door de zon. Vitamine-D₃ komt soms overvloedig voor in vissen (heilbotlevertraan). De oorsprong hiervan is nog onvoldoende nagegaan, maar schuilt mogelijk geheel of gedeeltelijk in het begin van de voedselketen prooidier-roofdier, waarbij de eerste schakel plankton zou kunnen zijn, waarin vitamine-D₃ is aangetoond. Een aantal visolies bevat naast vitamine-D₃ tevens vitamine-D₂. Dit zou direct of ook via de voedselketen van drijvende wieren kunnen stammen, waarin inderdaad vitamine-D₂ voorkomt. Bij vogels komt vitamine-D voor in lever en eieren (dooier), bij zoogdieren in lever en melk.

Voor zover hier sprake is van vitamine-D₂, ligt de exogene oorsprong voor de hand (plantaardige voercomponenten). De in de vrije natuur levende zoogdieren en vogels zullen in het algemeen hun vitamine-D behoefte langs tenminste 3 wegen kunnen dekken:

- door consumptie van door de zon beschenen plantaardig materiaal, verder van vogels, zoogdieren, vissen en eieren (dooier);
- door activering van endogeen gesynthetiseerd 7-dehydrocholesterol tot vitamine-D₃ door U.V.-bestraling van hun onbedekte en niet-gepigmenteerde huidgedeelten;
- via consumptie van door de zon bestraald eigen huidvet, dat zij opnemen door het zich aflikken (zoogdieren) respectievelijk door het zich toiletteren van vogels (stuitklier).

De fysiologische functie van vitamine-D. Een tekort aan vitamine D₂ of D₃ belemmert de calcificatie van groeiend beenweefsel, waardoor rachitis ('Engelse ziekte') ontstaat. Deze toestand vindt haar directe oorzaak in te lage calcium- en fosforconcentraties in het bloed. Anders geformuleerd kan men stellen dat de fundamentele rol van vitamine-D bestaat in de verhoging van de calcium- en fosfaatconcentraties in het bloedplasma. Deze verhoging komt tot stand door tenminste 2 vaststaande processen. Op de eerste plaats stimuleert vitamine-D

de calcium-resorptie in de darmwand, waardoor de calciumspiegel van het bloed toeneemt. Dit is een actief transportsysteem, waaraan het fosfaat secundair meedoet. Tevens mobiliseert vitamine-D het calcium uit langer bestaand botweefsel. Dit is een cellulair vitamine-D afhankelijk proces, waarbij het hormoon van de bijnierschlieren (parathyreoïd) als synergist kan optreden. Deze twee op het eerste gezicht tegenstrijdige processen moet men zien tegen de achtergrond van een jong groeiend bot, dat aan voortdurende vormverandering onderhevig is en waarbij groei gepaard gaat met afbraak van bestaand beenweefsel.

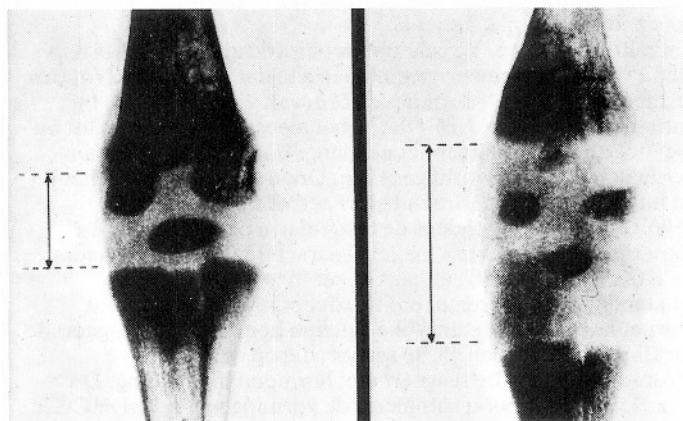
De bepaling van de 'biologische activiteit' van vitamine-D.

Vitamine-D₂ (voor zoogdieren) en vitamine-D₃ (voor zoogdieren en vogels) voorkomen en genezen rachitis en zijn derhalve antirachitisch actief. De 'antirachitische activiteit' van vitamine-D preparaten kan alleen in vivo met ratten of kuikens worden vastgesteld. Hierbij wordt de ontwikkeling van bepaalde skeletdelen gemeten met behulp van röntgenbeelden of ook wel door middel van bepalingen van het beenasgehalte. Men vergelijkt dan deze gegevens met die van de normale skeletontwikkeling onder invloed van een kristallijn vitamine-D preparaat als standaard. Deze dierproeven zijn zeer arbeidsintensief en vergen veel tijd. Het is om deze redenen dat men bij het metabolietenonderzoek van de twee vitaminen-D veelal zijn toevlucht neemt tot het in vitro bepalen van de calcium-resorptie in een geïsoleerd stuk darm van vooraf behandelde ratten. Daarnaast kan men onder speciale omstandigheden bij proefdieren de verhoging van het calcium in het bloed vaststellen als gevolg van calciummobilisatie uit beenweefsel. Op grond van de resultaten van deze twee proefmodellen besluit men dan tot een 'biologische activiteit' van het getoetste vitamine-D preparaat.

Het is echter goed erop te wijzen dat deze twee criteria misschien slechts partiële vitamine-D activiteiten aanduiden. Er zijn namelijk aanwijzingen dat vitamine-D in de een of andere metabole vorm onder andere ook activiteit ontplooit in de groeizones van het bot, dus bij het calcificatieproces zelf, zodat de 'antirachitische' activiteit van vitamine-D mogelijk meer inhoudt dan de som van de twee genoemde partiële vitamine-D effecten.

De sterkte van een vitamine-D preparaat wordt aangeduid in I.E. (Internationale Eenheden). Dit stamt nog uit de tijd dat bij vergelijkingsproeven noodgedwongen gebruik moest worden gemaakt van onzuivere standaardpreparaten.

Het eerste vitamine-D standaardpreparaat was een oplossing van bestraald ergosterol in olie en de antirachitische activiteit van 1 mg van die olie werd internationaal gelijkgesteld aan één I.E. Zodra de chemische structuur van de vitaminen D bekend



Röntgenfoto van een normaal (li) en een rachitisch (re) hakgewricht bij een 5 weken oud kuiken. Bij het rachitische hakgewricht is de afstand tussen de twee harde pijpbenen veel groter.

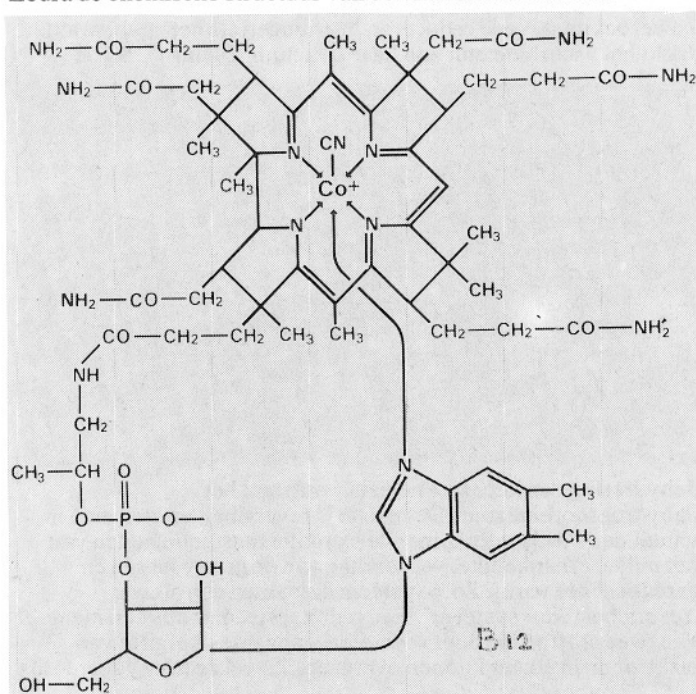
geworden was en de synthese ervan mogelijk werd, kon men door middel van de dierproef de I.E. 'kortsluiten' met de gewichtseenheid van de zuivere verbinding. Eén microgram vitamine-D (D₂ of D₃) bleek toen voor de rat equivalent met 40 I.E. Het is dus feitelijk reeds lange tijd mogelijk de enigszins met magie omgeven I.E.-aanduiding te laten vervallen. Tevens is men er zich niet altijd van bewust dat de I.E. van huis uit een aanduiding is voor antirachitische activiteit, die afhankelijk is van de formulering waarin het preparaat wordt aangeboden, alsmede van de wijze waarop het preparaat wordt toegepast (oraal of per injectie).

De hydroxy-metabolieten van vitamine D. De vitaminen D₂ en D₃ zijn in vitro zowel inactief ten aanzien van het calciumtransport door de darm als ten aanzien van calciummobilisatie uit beenweefselfragmenten. Tevens treedt meetbare activiteit in vivo pas op na een relatief lange inductieperiode. Door het werk van DeLuca (Wisconsin), Kodicek (Cambridge) en Norman (Californië) zijn deze reeds langer bekende waarnemingen geheel begrijpelijk geworden, doordat deze onderzoekers een aantal metabolieten wisten te isoleren en te identificeren, die alle gekenmerkt zijn door een of meer additionele OH-groepen. In de jaren vijftig trachtte Kodicek de verdeling van vitamine-D in het organisme te achterhalen. Hij gebruikte echter onfysiologisch hoge doseringen en nog relatief zwak gelabeld vitamine-D. Een tiental jaren later werd een snelle vooruitgang in gang gezet door DeLuca. Deze synthetiseerde radioactief vitamine-D₃ met zeer hoge specifieke activiteit (26 000 dpm/I.E.), waardoor de distributie en het metabolisme van vitamine-D₃ voor het eerst goed toegankelijk werden bij doseringen van slechts 0,25 microgram of 10 I.E. (Internationale Eenheden) per rat.

Uit het onderzoek van Kodicek was reeds bekend geworden dat vitamine-D zich na de resorptie door de darm eerst korte tijd ophoopt in de lever en verder duidelijk aantoonbaar is in het slijmvlies van de dunne darm, in beenweefsel, bloed en nieren. Dit beeld is door het meer verfijnde onderzoek van de laatste jaren in grote lijnen bevestigd en kan nu speciaal voor vitamine-D₃ meer gedetailleerd als volgt worden beschreven.

In de lever wordt vitamine-D₃ voor een gedeelte getransformeerd tot een metaboliet met een OH-groep op C25: 25-hydroxycholecalciferol (25-HCC). Dit 25-HCC is een in het bloed circulerende metaboliet van vitamine-D₃, die daar, naast onveranderd vitamine-D₃, complex gebonden aan α_2 -globuline voorkomt. 25-HCC heeft een grotere antirachitische activiteit dan vitamine-D₃ (factor 1,4 voor zowel rat als kip), terwijl het effect op de calciumresorptie in de darm en de calciummobilisatie uit beenweefsel aanmerkelijk sneller optreedt dan het geval is met vitamine-D₃.

Een verdere ontwikkeling is geweest de identificatie van 1,25-dihydroxycholecalciferol (1,25-DHCC), dat in de nieren ontstaat uit 25-HCC. Dit 1,25-DHCC stimuleert krachtig het calciumtransport door de darmwand en ook, doch in wat mindere mate, de mobilisatie van calcium uit botweefsel. Bij ratten, waarvan de nieren zijn weggenomen, induceert 1,25-DHCC het



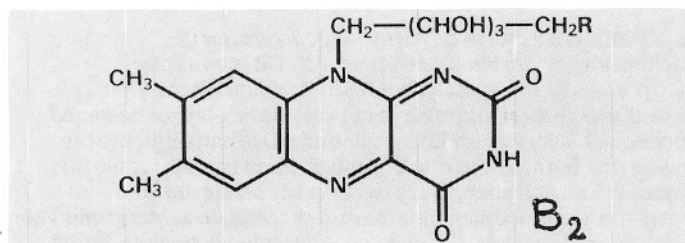
calciumtransport door de darm, terwijl 25-HCC in deze omstandigheden niet actief is.

Hetzelfde geldt voor de calciummobilisatie uit botweefsel. Op grond van deze gegevens neemt men aan dat 1,25-DHCC (of een metaboliet daarvan!) de actieve vorm van vitamine D₃ is. In antirachitische zin is 1,25-DHCC het meest actieve agens tot nu toe, doch alleen wanneer het niet langs de orale route en met herhaalde dosering wordt gegeven. Oraal toegepast heeft het bij de rat een zeer lage antirachitische activiteit, mogelijk ten gevolge van afbraak tijdens de maag-darm passage.

Experimentele gegevens maken waarschijnlijk dat de conversie 25-HCC → 1,25-DHCC, althans zeker in bepaalde omstandigheden, gereguleerd wordt door het parathyreoïd hormoon. Bij de zo belangrijke calcium homoiostase fungeert de parathyreoïd klier dan als de sensor, die op een te laag serumcalciumgehalte reageert met hormoonafschieding. Dit vrijgekomen hormoon stimuleert de vorming van 1,25-DHCC in de nier, waarna deze vitamine-D₃ metaboliet via de bloedbaan de darm en het beenweefsel bereikt met als gevolg dat een normale serumcalciumconcentratie kan worden opgebouwd.

De meest recente metaboliet is 24,25-dihydroxycholecalciferol (24,25-DHCC). Deze verbinding, die eerder ten onrechte als 21,25-DHCC werd geannonceerd, zou bij proefdieren met een normale calcium-fosforstatus in plaats van 1,25-DHCC in het bloed circuleren. Uit theoretische overwegingen verwacht men tenminste nog 1,24,25-trihydroxycholecalciferol (1,24,25-THCC) te vinden, maar hier wordt het terrein van de speculatie betreden en is een afwachting houding geboden.

Het fascinerende onderzoek van het metabolisme van vitamine-D wordt ook vooral door de medici met spanning gevolgd met het oog op nierpatiënten, waarbij vaak de calcium-fosforhuishouding



ontregeld is. Vitamine-D kan hier al gauw tot hypercalcaemie leiden als gevolg van de mobilisatie van calcium uit de botten. Men hoopt dat het onderzoek nog een metaboliet of een modificatie van vitamine-D zal opleveren, die alleen de calciumresorptie in de darm stimuleert, waardoor hypercalcaemie gemakkelijker kan worden voorkómen. In dit verband kan opgemerkt worden dat men reeds is overgegaan tot synthese van 5,6-trans-cholecalciferol en 5,6-trans-25-hydroxycholecalciferol, alsmede 1-hydroxycholecalciferol, waarvan op dit moment echter nog te weinig bekend is. Men mag verwachten dat de stroom van gegevens in de komende jaren zal aanhouden en het vitamine-D-metabolisme verder ontsluit zal worden.

A. W. Norman: The Mode of action of vitamin D. *Biol. Rev.* 43, 97-137 (1968)
H. F. DeLuca: Metabolism of vitamins D and A. *J. Agr. Food Chem.* 17, 778-784 (1969)
H. F. DeLuca: Recent advances in the metabolism and function of vitamin D. *Federation Proceedings* 28, 1678-1689 (1969)
H. F. DeLuca: Vitamin D: A new look at an old vitamin. *Nutr. Revs.* 29, 179-181 (1971)
W. H. Sebrell, jr. and R. S. Harris: *The vitamins*, Vol. III second edition, 156-301 (1971), Academic Press, New York-London
Anon: New ideas on vitamin D. *Brit. Med. J.* no. 5854, 629-630 (1973)
P. A. Palmisano: Vitamin D: A reawakening. *J. A. M. A.* 224, 1526-1527 (1973)

Ascorbinezuur, vitamine en antioxydants

Al lang voordat ascorbinezuur werd geïsoleerd (1927) en gesynthetiseerd (1933), werd vitamine C in medicijnen gebruikt, vooral als gevolg van de relatie met de therapie en preventie van scheurbuik. Scheurbuik werd reeds in de oudheid beschreven. De eerste bekende genezing van deze ziekte wordt uit het jaar 1535 gemeld, toen een sterk aan scheurbuik lijdende scheepsbemannings door toepassing van een aftreksel van groene sparrenaalden herstelde.

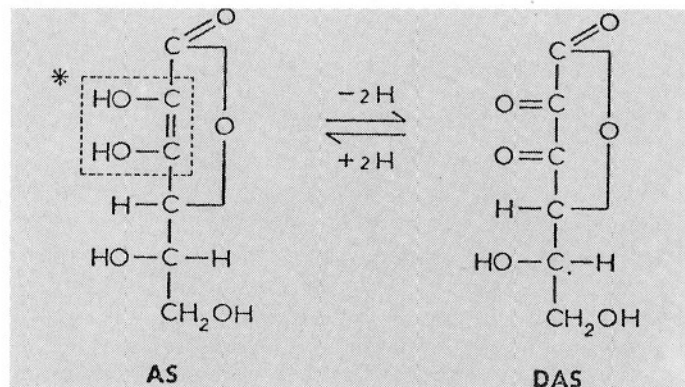
C. Zaeslein

Daarna begon men naar andere bronnen te zoeken die de substantie bevatten, die scheurbuik kon voorkomen en genezen. Men kwam daarbij op scheurbuikskruid, gele waterkers, sinaasappelen en tenslotte op citroenen. Zo verloor de scheurbuik weliswaar niet helemaal maar toch al verregaand aan betekenis, voordat geïsoleerd of zelfs synthetisch vitamine C voor een exacte proef ter beschikking stond.

Dank zij het onderzoek zoals dat tientallen jaren lang met grote intensiteit werd (en nog wordt) uitgevoerd, hebben we nu een zeer goed, zij het nog niet volledig, beeld van de functies, de eigenschappen en het gedrag van ascorbinezuren. Praktische betekenis heeft het niet alleen als vitamine, maar natuurlijk ook als antioxydants. Vanuit technologisch oogpunt kan ook het karakter als organisch zuur in verband met het voorkomen in de natuur interessant worden. Als vitamine functie van het ascorbinezuur kennen we tegenwoordig in hoofdzaak hydroxyleringsreacties van aminozuren en aminen, bijvoorbeeld bij de synthese van catecholamine, de bereiding van hydroxyproline voor de hallogeenvorming en van cortisteroiden.

Bovendien is ook een participatie van ascorbinezuur in o-methyleringsprocessen in discussie.

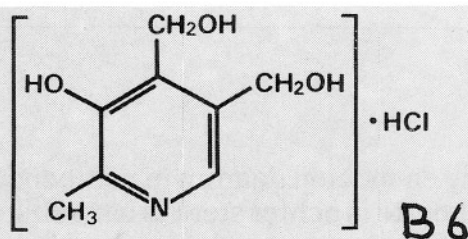
Zowel het uitstekend reducerend vermogen als het zuur karakter dankt het ascorbinezuur aan haar structuur (figuur 1). Bij de



dehydrering van het ascorbinezuur ontstaat het dehydroascorbinezuur. De reactie is reversibel, en stelt zich in vanuit de, van de voorkomende oxydatie omstandigheden van het milieu afhankelijke, verhouding van de geoxydeerde en gereduceerde vorm. Zo'n systeem duidt men aan als een 'reversibel redoxsysteem'. Een redoxsysteem is dus een mengsel van twee stoffen die door reverseerbare opname of afgifte van elektronen in elkaar kunnen overgaan. Zowel de geoxydeerde als

De heer C. Zaeslein werd in 1919 in Biel/Zwitserland geboren. Hij studeerde medicijnen aan de Hogeschool in Bern en Bazel en slaagde in 1947 voor het Staatsexamen. In hetzelfde jaar promoveerde hij met een dissertatie over hygiëne en sociaal-politieke problemen van de stad Bazel. In 1958 trad hij in

dienst van de firma F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G. en hield zich als medisch adviseur bezig met de problemen van vitamines, mineralen en sporenelementen evenals met voedingsvraagstukken. Zijn speciaal werkterrein is vitamine C en combinaties van vitamines.



ook de gereduceerde vorm van vitamine C zijn op de zelfde manier werkzaam tegen scheurbuik.

Toepassingen Het ligt voor de hand dat vitamine C met zijn veelzijdige eigenschappen op verscheidene gebieden en met verschillende doelen wordt toegepast. Als vitamine biedt ascorbinezuur, zoals we later zullen zien, een reeks farmacologische werkingen en wordt het daarmee in overeenstemming toegepast. Verder worden ascorbinezuurhoudende levens- en voedingsmiddelen toegediend als gevaar voor een gering vitamine C gehalte in de voeding en daarmee een ascorbinezuur-gebrek bij mens of dier moet worden vermeden. Vitamine C wordt soms ook aan levensmiddelen toegevoegd, als het natuurlijke ascorbinezuurgehalte ervan gedurende de verwerking en opslag is gedaald. Hier gaat het er alleen om het oorspronkelijke vitamine C gehalte weer te herstellen. Tenslotte vindt ascorbinezuur in de levensmiddelenindustrie als antioxydant en als technologisch hulpmiddel toepassing.

Binnen het farmaceutisch toepassingsbereik is de toepassing van hogere doses vitamine C opvallend. Het is bewezen dat zulke ascorbine zuurdoses, die de behoefte in voeding ver overschreden, voor bepaalde indicaties gunstig werken. Daartoe behoort voor alles de stijging van het lichamelijke prestatievermogen van de mens door een dosis van 1 g ascorbinezuur per dag. Deze werking berust op een economischer maken van de lichamelijke prestatie of op het verschuiven van de prestatiegrens door een betere toepassing van energierijke substanties als gevolg van de stofwisselingswerking van vitamine C. Verder wordt de operatieshock door profylactische ascorbinezuurinjectie verhinderd of ten minste sterk gereduceerd. Bewezen is de werking van vitamine C eveneens bij methemoglobinemie, waarbij ascorbinezuur niet alleen de vorming van methemoglobine tegengaat, maar ook de al reeds aanwezige methemoglobine kan reduceren.

Omstreden is daarentegen de rol van vitamine C bij de voorkoming en verzachting van verkoudheden, tegenover een reeks positieve bevindingen staan negatieve. De stelling dat vitamine C preventief werkzaam is, is maar moeilijk te bevestigen, omdat het exacte, wetenschappelijk bewijs bij mensen op onderzoektechnische moeilijkheden stuit. Daartegenover zou het mogelijk zijn dat de symptomen van verkoudheid na toepassing van vitamine C minder uitgesproken zijn en de ziekte duurt wordt verkort. Iets dergelijks geldt voor berichten over de werking van vitamine C bij hart- en vaatziekten en op de cholesterol-spiegel van het bloed.

Voeding.

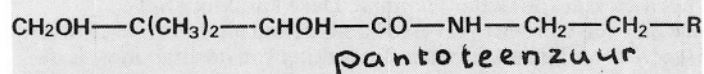
Het tweede toepassingsgebied voor vitamine C, de voeding van mens en dier, is betrekkelijk eenvoudig. Terwijl de meeste diersoorten in staat zijn vitamine C met behulp van verscheidene enzymen in de stofwisseling te synthetiseren, beschikken mens, aap, Guinese biggetjes, prairiehond en reeën niet over deze mogelijkheid, omdat deze soorten waarschijnlijk een of meer van de benodigde enzymen missen. Zij zijn daardoor op een continue toevoer van vitamine C in de voeding aangewezen. Wordt de vitamine C behoefte van een populatie niet door een natuurlijk vitamine C gehalte in de voedingscomponenten gedekt, dan laat zich deze toestand door vitamine C toevoegingen aan voeding regelen. Als leghennen bij hogere temperatuur worden gehouden dan kunnen vitamine C toevoegingen aan het voer de stabiliteit van de eierschalen verbeteren, hoewel de kip normaal al tot ascorbinezuurvorming in staat is.

In veel gevallen past de levensmiddelenindustrie ascorbinezuur niet in de eerste plaats toe vanwege haar vitamine C werking, maar voor alles als reductie- en stabilisatiemiddel.

Wijn en vruchtensap worden tegenwoordig bijna uitsluitend met zwavelige zuren gestabiliseerd, om kleurveranderingen, nagistingen en de vorming van ongewenste aroma's te voorkomen. Nieuwe onderzoeken hebben uitgewezen dat ascorbinezuren hier de zwavelige zuren weliswaar niet helemaal, maar toch vergaand, kunnen vervangen. Een volledige vervanging van zwavelige zuren door ascorbinezuren komt niet in aanmerking, omdat de laatste in tegenstelling tot zwavelige zuren geen bactericide eigenschappen bezitten.

Voor de verbruiker is een dergelijke gedeeltelijke vervanging daarom wenselijk omdat hogere gehalten aan zwaveligzuur in wijnen hoofdpijn kunnen veroorzaken. Ook bier laat zich met ascorbinezuren tegen de invloed van zuurstof uit de lucht stabiliseren. In fruit- en groenteconserven wordt enzymatische bruinkleuring door toevoegingen van ascorbinezuren verhinderd. Ook bij diepvriesfruit en groente is een stabilisatie-effect te bereiken door van te voren onderdompelen in of besproeien met een ascorbine zuuroplossing.

Geschilde aardappelen die voordat deze vacuüm worden verpakt worden gedompeld in een ascorbinezuuroplossing, worden beschermd tegen verkleuring, bij oliven blijft met behulp van ascorbinezuur de groene kleur behouden.



Bij geconserveerde paddestoelen verhindert ascorbinezuur veranderingen van smaak en aanblik. Bij meel- uit kleefstof tarwesoorten worden de bakeigenschappen door ascorbinezuurtoevoegingen verbeterd. Bijzondere betekenis heeft de toepassing van ascorbinezuren in de vleesverwerking verkregen.

Bij het pekelen en roken van vleeswaren bestaat het gevaar dat het myoglobine, de rode spierkleurstof, in de loop van het verwerkingsproces wordt geoxydeerd, waardoor de kleur bleker wordt. Als dan nitraten en nitrieten worden toegevoegd, dan leidt de reductie tot de vorming van stikstofoxyden die met het instabiele myoglobine het stabielere, rode nitrosomyoglobine vormen. Anderzijds kunnen in zulke vleeswaren nitrosaminen ontstaan, waarvan de gevaren in dierproeven zijn komen vast te staan. Door de toepassing van ascorbinezuren laten de nitraten en nitrieten zich wel niet vervangen, maar welk sterk reduceren. De jongste onderzoeken hebben uitgewezen dat een duidelijk hogere dosis ascorbinezuur het ontstaan van nitrosaminen kan verhinderen. Voor al deze toepassingen in de levensmiddelenindustrie wordt vitamine C overwegend op technologische gronden gebruikt. De vitamine C werking is daarbij een gewenst neveneffect.

Tot slot worden ascorbinezuren ook op verschillende andere gebieden nog technologisch gebruikt, hoewel de vitamine C werking hier geen rol speelt. Bijvoorbeeld de stabiliteit van ontwikkelaars in de fotografie wordt verbeterd met behulp van ascorbinezuur. Het voorstel om ascorbinezuur voor de reiniging van ketels te gebruiken berust niet op de werking als antioxydant naar op het zuurkarakter. Op het gebied van de zuivere technologie zullen overigens ook nog de meeste nieuwe toepassingsmogelijkheden voor ascorbinezuur zijn te vinden.

