

Onzekere effecten van foliumzuur op andere aandoeningen dan neuraalbuisdefecten

P.Verhoef en M.B.Katan

Zie ook het artikel op bl. 1443.

Suppletie met foliumzuur rondom de bevruchting reduceert de kans op het krijgen van een baby met een neuraalbuisdefect.¹ Observationele epidemiologische studies wekten hoop dat een hoge inname van foliumzuur via de voeding of supplement ook het risico van onder meer hart- en vaatziekten, kanker en dementie kan verkleinen, maar recente interventiestudies lijken dat, althans voor hart- en vaatziekten, niet te bevestigen.²⁻⁴ Kloosterman et al. bespreken elders in dit nummer schadelijke effecten van foliumzuursuppletie, waaronder de mogelijke bevordering van kanker.⁵ In dit commentaar vatten wij de stand van zaken samen.

NEURAALBUISDEFECTEN

Foliumzuursuppletie rondom de bevruchting verlaagt de kans op het krijgen van een baby met een neuraalbuisdefect.¹ De bewijzen daarvoor zijn sterk. In epidemiologische studies werd al sinds 1945 een verband gezien tussen lage foliumzuurinnname of -status van de moeder en neuraalbuisdefecten van het kind. Vervolgens verlaagde in gerandomiseerde dubbelblinde klinische interventiestudies toediening van 200 µg tot 5 mg foliumzuur per dag het risico van zowel een eerste als een volgend kind met een neuraalbuisdefect met 50-75%. Tenslotte werd de verrijking van brood en andere meelproducten met foliumzuur vanaf 1998 in Noord-Amerika gevolgd door 20% minder gevallen van neuraalbuisdefecten in de Verenigde Staten en 50% minder gevallen in Canada.⁶⁻⁸ Deze afname werd niet veroorzaakt door een toename van geprovoceerde abortus van afwijkende foetussen. Foliumzuur lijkt dus daadwerkelijk schade aan de foetus te voorkomen.

In Europa bestaat geen verplichte verrijking met foliumzuur; hier wordt aan vrouwen met een kinderwens het advies gegeven om dagelijks 400 tot 500 µg foliumzuur te slikken, vanaf tenminste 4 weken vóór tot 8 weken na de bevruchting. In Nederland volgt ongeveer een derde van de vrouwen dit advies volledig op. Er worden in Nederland jaarlijks circa 200 baby's met neuraalbuisdefecten geboren;⁹

bij 3 van hen wordt euthanasie toegepast wegens uitzichtloos lijden.¹⁰ Nederlandse huisartsen, verloskundigen en gynaecologen dienen hun vrouwelijke patiënten dan ook nadrukkelijk te wijzen op de effectiviteit en de veiligheid van foliumzuursuppletie bij de planning van een zwangerschap (www.voedingcentrum.nl).^{11, 12}

KANKER

Foliumzuur is essentieel voor de *de-novobiosynthese* van nucleotiden die nodig zijn voor de replicatie en reparatie van DNA. Verder is foliumzuur betrokken bij de vorming van S-adenosylmethionine, nodig voor de methylering van DNA. Een rol van foliumzuursuppletie bij het ontstaan van kanker is hieruit niet zonder meer af te leiden: het opheffen van een relatief tekort aan foliumzuur zou DNA-reparatie kunnen bevorderen en mutaties tegengaan, maar zou ook de DNA-synthese en daarmee de groei van een bestaande tumor kunnen faciliteren.¹³ De foliumzuurantagonist methotrexaat remt inderdaad de groei van tumoren.

In epidemiologisch onderzoek hing een hoge foliumzuurinnamen samen met een 25% lager risico op colorectale kanker of adenomen.^{14, 15} Daarentegen zijn er dierexperimenten waarbij foliumzuur de groei van bestaande tumoren zou bevorderen.¹³ Effecten traden pas op bij doses die 4 tot 8 maal zo hoog waren als in normaal diervoeder, en men moet dus terughoudend zijn met extrapolatie naar de mens.

Gegevens uit interventiestudies zijn fragmentarisch. Bij 2928 vrouwen die in 1966/67 hadden meegedaan aan een studie naar foliumzuur en neuraalbuisdefecten waren er in de volgende 35 jaren 14 (1,9%) sterfgevallen ten gevolge van borstkanker onder de vrouwen die foliumzuur hadden geslikt en 17 (0,9%) in de placebogroep ($p = 0,10$).¹⁶ De onderzoekers testten echter sterfte aan allerlei vormen van kanker en aan hart- en vaatziekten, zonder vooropgezette hypothese. Dat verhoogt de kans op een toevalsbevinding. In een Noorse interventiestudie (NORVIT-studie) naar het effect van B-vitaminen op hart- en vaatziekten waren er meer kankergevallen onder patiënten die foliumzuur kregen vergeleken met patiënten die alleen pyridoxine (vitamine B₆) of placebo kregen (tabel), maar dit verschil was niet statistisch significant en vooral toe te schrijven aan een lagere incidentie in de pyridoxinegroep.² In de 'Aspirin/folate polyp prevention study' leidde toediening van 1 mg foliumzuur per

Wageningen Centre for Food Sciences en Wageningen Universiteit, afd. Humane Voeding, Bomenweg 2, 6703 HD Wageningen.

Mw.dr.ir.P.Verhoef, voedingskundige en epidemioloog.

Vrije Universiteit, Instituut Gezondheidswetenschappen, Amsterdam.

Hr.prof.dr.M.B.Katan, biochemicus.

Correspondentieadres: mw.dr.ir.P.Verhoef (petra.verhoef@wur.nl).

dag versus placebo tot een niet statistisch significante toename van adenomen.^{17, 18}

De grootste en informatiefste trial is de recente 'Heart outcomes prevention evaluation 2' (HOPE 2)-trial, waarin 5522 oudere patiënten gedurende 5 jaar via randomisatie B-vitaminen of placebo ontvingen.⁴ De totale kankerincidentie was 358 in de actieve groep en 340 in de placebogroep ($p = 0,47$). Hoewel dit niet het laatste woord is omtrent B-vitaminen en kanker lijkt met HOPE 2 toch een deel van de zorg omtrent de relatie tussen foliumzuursuppletie en kanker te zijn weggenomen.

HART- EN VAATZIEKTEN

Foliumzuur verlaagt de concentratie in het bloed van het zwavelbevattende aminozuur homocysteïne, waarbij een atherogene en trombogene werking vermoed wordt. In honderden observationele studies werd een positief verband gevonden tussen een verhoogde plasmaconcentratie homocysteïne of een genetische aanleg voor een verhoogde homocysteïneconcentratie^{19, 20} en het risico van coronaire hartziekten en cerebrovasculaire aandoeningen.

De resultaten van de eerste interventiestudies zijn echter niet hoopgevend (figuur).³ In de NORVIT-studie was er evenmin een verlaagd risico van een nieuw myocardinfarct

Aantal patiënten (aantal per 1000 persoonsjaren) met hart- en vaatziekten en kanker binnen de 'Norwegian vitamin trial', een gerandomiseerde interventiestudie naar het effect van B-vitaminen bij patiënten die een acuut myocardinfarct hadden gehad in de week vóór randomisatie; de studie duurde 3,5 jaar²

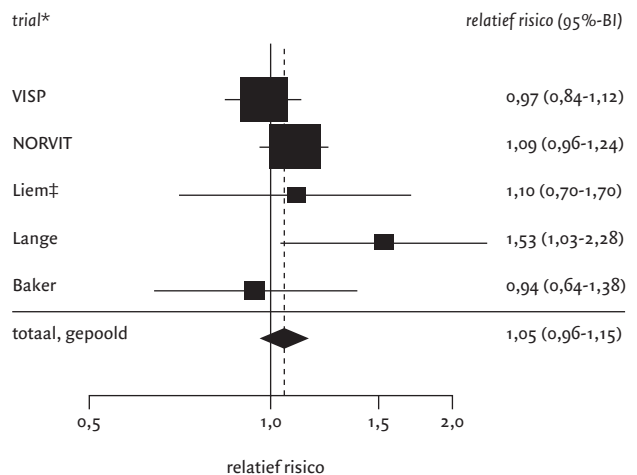
uitkomstmaat	behandeling*			
	groep A: foliumzuur, cyanocobalamine en pyridoxine (n = 937)	groep B: foliumzuur en cyanocobalamine (n = 935)	groep C: pyridoxine (n = 934)	groep D: placebo (n = 943)
recidiefmyocardinfarct of cerebrovasculaire aandoening†‡	201 (81,6)	168 (66,9)	175 (70,1)	172 (67,2)
kankers§	40 (15,5)	39 (14,9)	25 (9,8)	40 (15,2)

*Dosering per dag: foliumzuur: 800 µg; cyanocobalamine (vitamine B₁₂): 400 µg; pyridoxine (vitamine B₆): 40 mg.

†Niet-fataal en fataal myocardinfarct (inclusief plotse dood ten gevolge van coronaire aandoeningen) en niet-fatale en fatale cerebrovasculaire aandoeningen.

‡Relatief risico voor groep A en B versus groep C en D: 1,08 (95%-BI: 0,93-1,25; $p = 0,31$).

§Relatief risico voor groep A en B versus groep C en D: 1,22 (95%-BI: 0,88-1,70; $p = 0,23$).



Relatieve risico's voor coronaire hartziekten bij vaatpatiënten, behandeld met foliumzuur (soms gecombineerd met pyridoxine (vitamine B₆) en cyanocobalamine (vitamine B₁₂)), versus de placebogroepen in gerandomiseerde klinische trials.³ De HOPE 2-trial ontbreekt in de figuur; hier vond men een relatief risico van 0,95 (95%-BI: 0,84-1,07; $p = 0,41$).⁴ (*) Referenties van de trials staan in het originele artikel.³ (‡) Bij de trial van Liem et al. was er geen placebogroep, maar een controlegroep die reguliere behandeling met statinen kreeg; de verumgroep werd ook met statinen behandeld.

of cerebrovasculaire aandoening in de groepen die foliumzuur slikten (zie de tabel).² In de HOPE 2-trial was er geen effect van 2,5 mg/dag foliumzuur op de primaire uitkomstmaat: dood ten gevolge van hart- en vaatziekten, een myocardinfarct of een cerebrovasculaire aandoening.⁴ De groep die foliumzuur kreeg had wel een 25% lager risico van cerebrovasculaire aandoeningen (relatief risico: 0,75; 95%-BI: 0,59-0,97).

Op dit moment lijkt foliumzuur dus niet geïndiceerd voor secundaire preventie van hart- en vaatziekten. Er lopen nog zo'n 10 interventiestudies met circa 40.000 patiënten; deze brengen mogelijk ook helderheid over de relatie tussen foliumzuur en specifieke vormen van kanker.

COGNITIE

In epidemiologische studies gaat een lage foliumzuuriname of -status bij ouderen soms gepaard met een hoger risico voor cognitieve achteruitgang of dementie, maar deze studies zijn niet eenduidig.²¹ Een viertal placebogecontroleerde interventiestudies, alle klein en van korte duur, liet geen effect zien van foliumzuurgebruik op cognitieve achteruitgang.²² Andere interventiestudies zijn gaande.

De Gezondheidsraad adviseerde in 2000 tegen verrijking van meel en brood met foliumzuur, omdat ouderen met een marginale vitamine B₁₂-status te veel foliumzuur zouden kunnen innemen, met als mogelijk gevolg maskering van vitamine B₁₂-deficiëntie.²³ Foliumzuuriname corrigeert namelijk wel de megaloblastaire anemie, maar niet de neurologische schade veroorzaakt door vitamine B₁₂-tekort. Dit probleem lijkt echter hypothetisch; er zijn ons geen goed onderbouwde casussen bekend waarin een vitamine B₁₂-deficiëntie over het hoofd werd gezien als gevolg van foliumzuurgebruik.²⁴ In de Verenigde Staten is sinds de invoering van de foliumzuurverrijking geen toename van het aantal gevallen van een lage vitamine B₁₂-status zonder anemie waargenomen.²⁵ Bovendien stelt men tegenwoordig een vitamine B₁₂-deficiëntie vast aan de hand van serumwaarden en niet aan de hand van hematologisch onderzoek zoals naar de grootte van de rode bloedcellen. Wij delen dus niet de door Kloosterman et al. geuite zorgen over maskering van vitamine B₁₂-deficiëntie door foliumzuur.⁵

GENETISCHE SELECTIE

Folaat en foliumzuur ondergaan in het lichaam een aantal omzettingen. Daar is onder meer het enzym methyleentetrahydrofolaatreductase bij betrokken. Ongeveer 10% van de Nederlanders is homozygoot voor de C677T-mutatie in het gen voor dit enzym en daardoor hebben zij meer 5,10-methyleentetrahydrofolaat en minder 5-methyltetrahydrofolaat, de actieve vorm in het lichaam. Bij deze personen met het TT-genotype is de homocysteïneconcentratie met zo'n 25% en de kans op hart- en vaatziekten met 10-15% verhoogd.^{19, 20} Extra foliumzuur normaliseert de homocysteïneconcentratie en lijkt de TT-homozygoten bovendien te beschermen tegen colorectalkanker. Er is gespeculeerd dat suppletie met foliumzuur zou leiden tot toename van het percentage TT's in de bevolking; er is zelfs een verviervoudiging in de komende 75 jaar genoemd.²⁶ Deze theorie is echter speculatief.²⁷

Een beschermende rol voor foliumzuur tegen neuraalbudefecten is evident. Tegen hart- en vaatziekten lijkt het echter niet te werken, voor preventie van dementie is nog geen bewijs, en de rol van foliumzuur-suppletie bij het voorkómen of juist bevorderen van kanker is niet geheel duidelijk. Deze onzekerheden maken het weinig aannemelijk dat in Nederland binnen afzienbare tijd foliumzuur aan het brood zal worden toegevoegd. Dit maakt het des te urgenter om vrouwen met een zwangerschapswens te wijzen op het belang van foliumzuurtabletjes.

Aanvaard op 22 maart 2006

Literatuur

- 1 Ueland PM, Vollset SE. Homocysteine and folate in pregnancy. *Clin Chem.* 2004;50:1293-5.
- 2 Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1578-88.
- 3 Davey Smith G, Ebrahim S. Folate supplementation and cardiovascular disease. *Lancet.* 2005;366:1679-81.
- 4 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators.* *N Engl J Med.* 2006;354:1567-77.
- 5 Kloosterman J, Jong N de, Rempelberg CJM, Kranen HJ van, Kampman E, Ocké MC. Foliumzuurverrijking: zowel preventie als bevordering van kanker. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:1443-8.
- 6 Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA.* 2001;285:2981-6.
- 7 Gucciardi E, Pietrusiak MA, Reynolds DL, Rouleau J. Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999. *CMAJ.* 2002;167:237-40.
- 8 Persad VL, Hof MC van den, Dubé JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ.* 2002;167:241-5.
- 9 Meijer WM, Walle HEK de. Verschillen in foliumzuurbeleid en prevalentie van neuralebuisdefecten in Europa; aanbevelingen voor voedselverrijking in een EUROCAT-rapport. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2561-4.
- 10 Verhagen AAE, Sol JJ, Brouwer OF, Sauer PJ. Actieve levensbeëindiging bij pasgeborenen in Nederland; analyse van alle 22 meldingen uit 1997/'04. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:183-8.
- 11 Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Publicatienr 2003/04. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003.
- 12 Voedingsraad/Gezondheidsraad. Vervolgadvies inzake foliumzuurvoorziening in relatie tot neurale buisdefecten. Den Haag: Voedingsraad; 1993.
- 13 Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1123-8.
- 14 Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer.* 2005;113:825-8.
- 15 Donk M van den. The role of B-vitamins – gene interactions in colorectal carcinogenesis – a molecular epidemiological approach [proefschrift]. Wageningen: Wageningen Universiteit; 2005.
- 16 Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey Smith G, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ.* 2004;329:1375-6.
- 17 Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med.* 2003;348:891-9.
- 18 Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. A randomized intervention study of folic acid to prevent colorectal adenomas [abstract]. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2005;46:4399.
- 19 Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *MTHFR Studies Collaboration Group.* *JAMA.* 2002;288:2023-31.
- 20 Lewis SJ, Ebrahim S, Davey Smith G. Meta-analysis of MTHFR 677C→T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? *BMJ.* 2005;331:1053.

- 21 Ellinson M, Thomas J, Patterson A. A critical evaluation of the relationship between serum vitamin B, folate and total homocysteine with cognitive impairment in the elderly. *J Hum Nutr Diet.* 2004;17:371-83.
- 22 Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia [Cochrane review]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD004514.
- 23 Risico's van foliumzuurverrijking. *Publicatienr 2000/21.* Den Haag: Gezondheidsraad; 2000.
- 24 Dickinson CJ. Does folic acid harm people with vitamin B12 deficiency? *QJM.* 1995;88:357-64.
- 25 Mills JL, von Kohorn I, Conley MR, Zeller JA, Cox C, Williamson RE, et al. Low vitamin B12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1474-7.
- 26 Reyes-Engel A, Munoz E, Gaitan MJ, Fabre E, Gallo M, Dieguez JL, et al. Implications on human fertility of the 677C→T and 1298A→C polymorphisms of the MTHFR gene: consequences of a possible genetic selection. *Mol Hum Reprod.* 2002;8:952-7.
- 27 Whitehead AS. Changes in MTHFR genotype frequencies over time. *Lancet.* 1998;352:1784-5.

Abstract

Uncertain effects of folic acid on disorders other than neural-tube defects. – Periconceptional supplementation with folic acid prevents neural-tube defects in infants. However, contrary to expectations, clinical trials found no beneficial effect of folic acid on the recurrence of cardiovascular disease. Trial evidence on folic acid and cognitive decline or dementia is scarce, though observational studies suggest that high folate intake may prevent these disorders. In contrast, animal studies suggest that high doses of folic acid enhance the growth of existing tumours. However, recent clinical trials failed to show significant effects of folic acid on cancer incidence and mortality. There are also speculations that folic-acid fortification may increase the number of newborns with the thermolabile variant of methylene tetrahydrofolate reductase. There appears to be little evidence that folic-acid supplementation may mask vitamin-B12 deficiency. In view of these controversies, it is unlikely that the Netherlands will mandate folic-acid fortification of staple foods in the near future. Therefore, women who are planning a pregnancy should be urged to take folic-acid supplements. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2006;150:1439-42