

## Foliumzuurverrijking: zowel preventie als bevordering van kanker

J.Kloosterman, N.de Jong, C.J.M.Rompelberg, H.J.van Kranen, E.Kampman en M.C.Ocké

Zie ook het artikel op bl. 1439.

- In veel landen wordt foliumzuur toegevoegd aan voedingsmiddelen ter voorkoming van neuraalbuisdefecten. Daarnaast worden gunstige effecten op kanker, hart- en vaatziekten en dementie verondersteld.
- Foliumzuurverrijking is in Nederland niet toegestaan; wel is het mogelijk om ontheffing van dit verbod aan te vragen.
- Behalve gunstige effecten kunnen er ook ongewenste effecten optreden, zoals maskering van vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat foliumzuurinname bij proefdier en mens tot progressie van bestaande tumoren zou kunnen leiden. Bovendien bestaat de hypothese dat verrijking met foliumzuur via genetische selectie eveneens tot ongewenste effecten op kanker kan leiden.
- Gezien de hoge prevalentie van kanker is het van belang dat de kans op deze ongewenste effecten wordt meegewogen in de Nederlandse discussie over voor- en nadelen van foliumzuurverrijking.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1443-8

In onder andere de VS en Canada is foliumzuurverrijking sinds 1998 verplicht voor meel en ontbijtgranen, om zo de foliumzuurinname van vrouwen in de vruchtbare leeftijd te verhogen en daarmee de incidentie van neuraalbuisdefecten te verlagen.<sup>1-3</sup> In veel andere landen worden met foliumzuur verrijkte producten op de markt toegestaan, maar is verrijking niet verplicht. In Nederland werd verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur niet toegestaan vanwege het relatief kleine verschil tussen de aanbevolen hoeveelheid en de maximaal aanvaardbare dosis.<sup>4</sup> Het niet verlenen van ontheffingen op dit verbod om producten te verrijken met foliumzuur is door het Europese Hof in december 2004 in strijd met de Europese wetgeving verklaard, onder andere op basis van het verdrag over vrij verkeer van goederen.<sup>5</sup> Daarom is sinds kort de Warenwet omtrent het toekennen van ontheffing voor het verrijken van producten met foliumzuur aangepast.<sup>6</sup>

In landen met een verplichte verrijking zijn na invoering daarvan de foliumzuurwaarden in het bloed van volwassen mannen en vrouwen statistisch significant gestegen (tabel 1).<sup>7-11</sup> Verschillende studies hebben daarnaast aangetoond dat verhoogde inname van foliumzuur via verrijking daadwerkelijk de incidentie van neuraalbuisdefecten verlaagt (tabel 2).<sup>10 12-16</sup> Ook in landen waar op dit moment

een vrijwillige verrijking wordt toegestaan is een verbeterde foliumzuurstatus geconstateerd.<sup>17</sup> In Nederland ligt de inname van foliumzuur uit de voeding veelal onder de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (voor volwassenen 300 µg per dag), maar of dit ook een te lage foliumzuurstatus impliceert, is nog niet duidelijk.<sup>18 19</sup>

Behalve een gunstig effect op de incidentie van neuraalbuisdefecten worden ook andere mogelijk gunstige effecten verondersteld, zoals verlaging van het risico op kanker, hart- en vaatziekten en vasculaire dementie ([www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3019554](http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3019554)).<sup>19-25</sup> Deze verbanden zijn niet causaal aangetoond; er lopen echter diverse studies om de positieve effecten van foliumzuur op hart- en vaatziekten en kanker verder te onderbouwen.

Naast deze mogelijke gunstige effecten zou een sterk verhoogde inname van (synthetisch) foliumzuur echter ook negatieve effecten kunnen hebben.<sup>26-28</sup> Op basis van een mogelijke maskering van vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie, is de maximaal aanvaardbare dosis vastgesteld op 1 mg synthetisch foliumzuur per dag.<sup>20 28 29</sup> Een tweede negatief effect van foliumzuur is een mogelijk groeistimulerend effect op tumoren en wellicht ook op voorstadia daarvan. In de tot nu toe verschenen evaluatierapporten blijft dit onderbelicht.<sup>20 28 29</sup>

In dit artikel willen wij het potentieel ongunstige effect van foliumzuur op kankerprogressie onder de aandacht brengen.

### FOLIUMZUUR EN KANKER

Foliumzuur en andere B-vitaminen spelen een rol in het complexe methioninemetabolisme. Dit metabolisme is van belang in de productie van essentiële cofactoren die nodig zijn voor de synthese van S-adenosylmethionine (SAM).

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

Centrum voor Voeding en Gezondheid: mw.ir.J.Kloosterman, mw.dr.ir.N.de Jong en mw.dr.ir.M.C.Ocké, voedingskundigen en epidemiologen; mw.dr.C.J.M.Rompelberg, toxicoloog.

Laboratorium voor Toxicologie, Pathologie en Genetica: hr.dr.ing.H.J.van Kranen, moleculair bioloog.

Wageningen Universiteit, afd. Humane Voeding, departement Agrotechnologie en Voedingwetenschap, Wageningen.

Mw.dr.ir.E.Kampman, epidemioloog.

Correspondentieadres: mw.ir.J.Kloosterman (janneke.kloosterman@rivm.nl).

TABEL 1. Foliumzuurconcentraties in het bloed bij volwassenen in verschillende landen vóór en na invoering van verplichte foliumzuurverrijking van meel en ontbijtgranen

1e auteur; jaar van publicatie	n	eenheid	gemiddelde foliumzuurconcentratie (95%-BI, tenzij anders vermeld)	
			vóór	na*
<b>VS</b>				
Jacques; 1999 <sup>8</sup>	248†	nmol/l (plasma)	10,4 (9,7-11,1)	22,7 (20,8-24,2)
Choumenkovitch; 2001 <sup>9</sup>	915†	mol/l (rode bloedcellen)	737,1 (711,8-763,4)	1019,7 (975,7-1065,7)
<b>Canada</b>				
Liu; 2004 <sup>10</sup>	204-233‡	nmol/l (serum)	13,5 (12,9-14,1)	18,1 (17,3-18,9)
		mol/l (rode bloedcellen)	625 (601-649)	818 (784-854)
<b>Chili</b>				
Hertrampf; 2003 <sup>11</sup>	605‡	nmol/l (serum)	9,7 (SD: 4,3)	37,2 (SD: 9,5)

\*Alle 5 vergelijkingen:  $p < 0,001$  voor het verschil tussen vóór en na foliumzuurverrijking van meel en ontbijtgranen.  
†Mannen en vrouwen.  
‡Vrouwen.

SAM is een primaire methyl donor, betrokken bij de methylering van eiwitten en DNA. Daarnaast is foliumzuur betrokken bij de DNA-synthese en -reparatie.<sup>30</sup>

Gebrek aan foliumzuur ontstaat voornamelijk door een geringe voorziening via de voeding. Te lage foliumzuur-inname kan leiden tot defecten in het hierboven beschreven metabolisme. Dit kan vervolgens leiden tot verschillende symptomen, met name in snel delende weefsels. Een van de effecten is megaloblastaire anemie, veroorzaakt door verstoorde DNA-synthese in jonge rode bloedcellen.<sup>31</sup> Daar-

naast zou foliumzuurdeficiëntie kunnen bijdragen aan het carcinogeneseproces door verstoring van de beschikbare methyl donor. Dit kan zowel via ontregeling van DNA- en eiwitmethylering als via verstoring van de DNA-synthese.

**Mogelijk minder kans om kanker te krijgen.** In epidemiologische studies wordt regelmatig een samenhang tussen een hogere foliumzuur-inname en een lager risico op een aantal typen kanker gevonden.<sup>20 30 32</sup> De relatie tussen foliumzuur en kanker is het best bestudeerd voor colorectale kanker: diverse studies laten een (niet altijd statistisch

TABEL 2. Verlaging van de incidentie van neuraalbuisdefecten na invoering van verplichte foliumzuurverrijking ten opzichte van de periode zonder foliumzuurverrijking

1e auteur; jaar van publicatie	mate van verrijking	verlaging in incidentie van neuraalbuisdefecten per 10.000 geboorten (relatieve verlaging in %)		
		alle	spina bifida	anencefalie
<b>VS</b>				
Williams; 2002 <sup>12</sup>	graanproducten: 140 µg/100 g graan*		1,6 (31)†	0,4 (16)†
Honein; 2001 <sup>13</sup>		0,7 (19)†	0,6 (23)†	0,2 (11)
<b>Canada</b>				
Ray; 2002 <sup>14</sup>	meel: 150 µg/100 g*		3,3 (31)†	2,2 (61)†
Liu; 2004 <sup>10</sup>		5,5 (38)†	3,4 (78)†	
<b>Chili</b>				
Castilla; 2003 <sup>15</sup>	tarwemeel: 2,2 mg/kg‡		7,6 (31)†	
Hertrampf; 2004 <sup>16</sup>		6,9 (40)†		

\*Wettelijk vastgestelde dosis. In de VS wordt echter meer foliumzuur toegevoegd dan wettelijk vastgesteld; hierdoor is de extra inname bijna 2 maal zo hoog als van tevoren beoogd (namelijk 100 µg/dag).<sup>9</sup>

† $p > 0,05$  voor het verschil tussen vóór en na de periode voor verplichte verrijking.

‡Dit zal leiden tot een geschatte gemiddelde inname van 360 µg/dag.

significant) risicoverlagend effect zien van hogere foliumzuurinnname.<sup>33-42</sup> Andere studies laten zien dat het risico-verlagend effect van foliumzuur op darmkanker beïnvloed wordt indien rekening gehouden wordt met de inname van andere B-vitaminen (bijvoorbeeld vitamine B<sub>2</sub>),<sup>43</sup> alcohol, methionine of andere stoffen die een rol spelen in het methioninemetabolisme.<sup>33 35-42 44 45</sup>

In een meta-analyse werd aangetoond dat het risico op colorectale kanker 25% lager is in de groep met een hoge foliumzuurinnname (uitsluitend via voeding) ten opzichte van de groep met een lage foliumzuurinnname.<sup>46</sup> Een studie met gepoolde cohortstudies laat zien dat elke toename van de totale foliumzuurinnname met 400 µg per dag leidt tot 11% (95%-BI: 2-19) risicoverlagend.<sup>22</sup> Deze verhoging van de foliumzuurinnname is ten opzichte van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 300 µg per dag fors te noemen. Ook in dierstudies wordt deze inverse relatie tussen foliumzuurinnname en kanker gevonden.<sup>23 47</sup>

**Mogelijk meer kans op progressie van bestaande kanker of -voorstadia.** Het moment van foliumzuursuppletie lijkt echter ook belangrijk, want naast het mogelijk beschermende effect van foliumzuur op het voorkómen van kanker,<sup>3 48</sup> lijkt foliumzuur het carcinogeneseproces ook te kunnen bevorderen bij al bestaande tumoren of hun voorstadia. Al aan het eind van de jaren veertig van de 20e eeuw werd ontdekt dat synthetisch foliumzuur (met onbekende dosis) bij kinderen met acute leukemie of patiënten met myeloïde leukemie een verslechtering van de ziekte veroorzaakte.<sup>49 50</sup> Behandeling met een foliumzuurantagonist zorgde voor een (op zijn minst tijdelijke) verbetering van het ziektebeeld.<sup>49-51</sup> Sinds deze ontdekking worden foliumzuurantagonisten als cytostatica gebruikt bij de behandeling van verschillende soorten kanker.<sup>52</sup>

Een van de oudste en best bekende foliumzuurantagonisten die onder andere gebruikt wordt in de behandeling van diverse soorten kanker, is methotrexaat. Methotrexaat bindt in de cel aan verschillende enzymen die werkzaam zijn binnen het methioninemetabolisme en remt hierdoor de werking van met name enzymen betrokken bij de-novo-synthese van purinen. Eveneens wordt de werking van het enzym thymidinesynthetase geremd. Beide reacties zijn nodig om precursors voor de DNA-synthese te verkrijgen en bij gebrek hieraan zal celdood optreden.<sup>52 53</sup>

Recente resultaten van een gerandomiseerde dubbel-blinde placebogecontroleerde trial bij mensen met eerdere dikkedarmpoliepen laten zien dat suppletie met foliumzuur in hoge dosis (5 mg/dag gedurende 6 maanden) in combinatie met vitamine B<sub>12</sub> in hoge dosis ongunstige effecten kan hebben op DNA-synthese en DNA-methylering (mw. dr.M.van den Donk, schriftelijke mededeling, 2005). Een andere studie laat bovendien zien dat foliumzuursuppletie bij personen met eerdere dikkedarmpoliepen het ontstaan van meerdere poliepen kan bevorderen.<sup>54</sup>

In dierstudies wordt eveneens een tumorgroeibevorderend effect van foliumzuur gezien. Er is aangetoond dat foliumzuurantagonisten tumorgroei remmen<sup>55 56</sup> en dat het gebruik van een foliumzuurvrije voeding een soortgelijk effect heeft op al bestaande tumoren (door de korte duur ontstaan nog geen verschijnselen van foliumzuurdeficiëntie, zoals anemie, groeivertraging en premature sterfte).<sup>55-62</sup> Daarnaast wordt in zowel chemisch geïnduceerde als genetische diermodellen voor tumoren gesuggereerd dat foliumzuurverrijking tot versnelde groei van bestaande tumoren zou kunnen leiden. Dit is echter pas te zien bij 4 keer de normale hoeveelheid foliumzuur in het voer van proefdieren.<sup>3 60 61 63 64</sup> Gezien de verschillen tussen mens en dier moet echter voorzichtigheid worden geboden bij de extrapolatie van de resultaten uit dierstudies, hoewel de evolutionaire conservering van zowel het gastro-intestinale systeem als het methioninemetabolisme in dit opzicht wijst op een grote overeenkomst.<sup>65</sup>

De resultaten van de studies bij patiënten met eerdere dikkedarmpoliepen, leukemiepatiënten en proefdieren zouden tot de conclusie kunnen leiden dat het bij bestaande (nog onbehandelde) kanker niet wenselijk is om een voeding te consumeren die voorziet in een méér dan adequate foliumzuurstatus. In recent verschenen internationale publicaties wordt deze bezorgdheid eveneens geuit over verplichte foliumzuurverrijking.<sup>64 66</sup> Hierbij wordt met name gefocust op het mogelijk kankerbevorderende effect van foliumzuur bij bestaande ongediagnosticeerde tumoren.

#### GENETISCHE VARIATIE

Polymorfismen in genen die een rol spelen bij het methioninemetabolisme zouden eveneens van invloed kunnen zijn op het carcinogeneseproces. Een voorbeeld is het 677CT-polymorfisme in methyleentetrahydrofolaat-reductase (MTHFR), waarbij de 677TT-variant 30% van de enzymactiviteit van het 677CC-allel vertoont; het C677T-allel heeft nog 65% van de enzymactiviteit.<sup>67</sup> Bij een adequate foliumzuurstatus in combinatie met het 677TT-allel lijkt het risico op colorectale tumoren verlaagd te worden, echter, in combinatie met een inadequate foliumzuurinnname lijkt deze risicoverlagend opgeheven te worden.<sup>68 69</sup>

In een recent verschenen artikel wordt een andere hypothese,<sup>70</sup> mede gebaseerd op een eerder verschenen studie,<sup>71</sup> opnieuw besproken. Blootstelling aan verhoogde doses foliumzuur, door supplementen of een voeding rijk aan foliumzuur, tijdens de periconceptionele periode zou kunnen leiden tot selectie van het 677TT-allel.<sup>70-73</sup> Deze genetische selectie zou nu al te zien zijn bij het verschil in inname van foliumzuur tussen Noord- en Zuid-Europeanen, en tussen Afrikanen en Afro-Amerikanen.<sup>73</sup> Bij een normale foliumzuurstatus hangt dit polymorfisme samen met een verlaagd risico op kanker. Bij gelijke inname wordt 677TT in verband

gebracht met een lagere foliumzuurstatus en een hoger homocysteïneniveau in vergelijking met de andere allelen (CC en CT).<sup>74</sup>

De genoemde hypothese wordt inmiddels breder ondersteund, maar de vraag blijft hoe relevant deze selectie van het 677TT-allel daadwerkelijk zal zijn voor de Nederlandse situatie. Indien de hypothese waar is, zullen er in de toekomst steeds meer mensen komen met deze MTHFR-677T-variant, waardoor een adequate foliumzuurstatus nog belangrijker zal worden. Indien niet aan de hogere foliumzuurbehoefte voldaan wordt, ontstaat er mogelijk op langere termijn een hoger risico op kanker en hart- en vaatziekten. Het lijkt erop dat er een soort genetisch gestuurde afhankelijkheid ontstaat. Het is dan ook van belang om uitgebreider onderzoek te doen naar dit mogelijke effect van foliumzuur en na te gaan welke consequenties een verhoogde foliumzuurinname op kortere én langere termijn kan hebben voor de algehele bevolking.

## CONCLUSIE

Internationaal bestaat geen consensus over verplichte foliumzuurverrijking. In de huidige debatten hierover wordt niet alleen het voorkómen van neuraalbuisdefecten aan de orde gesteld, maar ook spelen de mogelijk gunstige effecten op homocysteïneniveaus, hart- en vaatziekten en kanker een rol.<sup>75-78</sup> Zoals aangegeven kan foliumzuur ook negatieve effecten hebben. Het kankerprogressiebevorderende effect van foliumzuur lijkt haaks te staan op het kankerbeschermende effect van een hoge foliumzuurinname. Aan deze effecten ligt echter hetzelfde mechanisme ten grondslag, namelijk het bevorderen van normale groei en celdeling door foliumzuur, dat echter voor tumoren en normaal weefsel verschillend uitpakt. Dosis en tijdstip van toediening lijken van groot belang in foliumzuurinterventies om kankerontwikkeling te voorkómen of de groei van bestaande, (nog) onbehandelde tumoren te remmen. Terwijl bij gezonde personen een meer dan adequate foliumzuurinname het ontstaan van kanker kan voorkómen, zou bij personen met al bestaande, (nog) onbehandelde tumoren een meer dan adequate foliumzuurinname mogelijk de groei van kanker kunnen bevorderen. Gezien de prevalentie van kanker en de lange periode die zich soms bevindt tussen het ontstaan van kanker en het stellen van de diagnose is het van groot belang om te weten of foliumzuurverrijking de progressie van tumoren bij mensen daadwerkelijk kan bevorderen en om welke dosis het dan gaat. In de periode dat een kanker nog niet gediagnosticeerd is, zou foliumzuurverrijking een ongewenst prolifererend effect kunnen hebben.

Daarnaast is er de hypothese dat foliumzuurverrijking nadelig zou kunnen zijn door een mogelijke rol van foliumzuur in genetische selectie van MTHFR-677T. Aangezien dit 677TT-allel in combinatie met een adequate foliumzuursta-

tus het risico op kanker lijkt te verlagen, maar in combinatie met een inadequate status dit effect tenietgedaan wordt én het risico op hart- en vaatziekten juist verhoogd lijkt te worden, zou foliumzuurverrijking op lange termijn nadelig kunnen zijn voor de volksgezondheid. Er wordt, mits deze hypothese klopt, immers een groeiende populatie gecreëerd met een verhoogde behoefte aan foliumzuur.

Deze bevindingen pleiten voor zorgvuldige afwegingen van alle voors en tegens van foliumzuurverrijking. Hiervoor is meer inzicht nodig in de langetermijneffecten van verrijking en in de doseringen waarbij deze effecten bij de mensen zouden kunnen optreden. Wij pleiten ervoor om ook de effecten op tumorgroei en genetische selectie in de (Nederlandse) discussie over de voor- en nadelen van foliumzuurverrijking mee te wegen. De uiteindelijke gevolgen voor de volksgezondheid zullen in een goed onderbouwde afweging van de voor- en nadelen van foliumzuurverrijking berekend en bepaald moeten worden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.

Aanvaard op 16 januari 2006

---

## Literatuur

- 1 Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Final rule. 1996. Fed Regist. 1996;61(44 parts 136, 137, 139):8781-807.
- 2 Regulations amending the Food and Drug Regulations (1066). Part II. Canada Gazette. 1998;132:3026-40.
- 3 Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. J Nutr. 2003;133(11 Suppl 1):3731S-9S.
- 4 Warenwetbesluit Toevoeging micro-voedingsstoffen aan levensmiddelen. Staatsblad 1996;311:1-18.
- 5 Europese Hof van Justitie. Arrest van het hof (derde kamer) van 2 december 2004 in zaak C-41/02: Commissie van de Europese Gemeenschappen tegen Koninkrijk der Nederlanden. Publicatieblad van de Europese Unie 2005;C19/02.
- 6 Bekendmaking inzake toevoegen microvoedingsstoffen aan levensmiddelen. 13 januari 2003. VGB/VL 2347514. Staatscourant 2005;11.
- 7 Quinlivan EP, Gregory 3rd JF. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. Am J Clin Nutr. 2003;77:221-5.
- 8 Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med. 1999;340:1449-54.
- 9 Choumenkovitch SF, Jacques PF, Nadeau MR, Wilson PW, Rosenberg IH, Selhub J. Folic acid fortification increases red blood cell folate concentrations in the Framingham study. J Nutr. 2001;131:3277-80.
- 10 Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'Connor K, Scott H, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. BMC Pregnancy Childbirth. 2004;4:20.
- 11 Hertrampf E, Cortes F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB, et al. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. J Nutr. 2003;133:3166-9.

- 12 Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD, Shaw GM, Kirby RS, Hobbs CA, et al. Prevalence of spina bifida and anencephaly during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology*. 2002;66:33-9.
- 13 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.
- 14 Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DE. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet* 2002;360:2047-8.
- 15 Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra Mda G, Nazer-Herrera J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. Latin American collaborative study of congenital malformations (ECLAMC). *Am J Med Genet A*. 2003;123:123-8.
- 16 Hertrampf E, Cortes F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev*. 2004;62(6 Pt 2):S44-8.
- 17 Sichert-Hellert W, Kersting M. Fortifying food with folic acid improves folate intake in German infants, children, and adolescents. *J Nutr*. 2004;134:2685-90.
- 18 Wijlers PMCM, Slob W, Ocke MC, Feskens EJM. Methode voor schatting van de prevalentie van inadequate innemingen van micronutriënten. Toepassing: foliumzuur. RIVM rapport 350010001. Bilthoven: RIVM; 2004.
- 19 Voedingnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12. Publicatienr 2003/04. Den Haag: Gezondheidsraad; 2003.
- 20 Institute of Medicine. Folate. In: Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington: National Academy Press; 1998. p. 196-305.
- 21 Signaleringscommissie Kanker/KWF Kankerbestrijding. De rol van voeding bij het ontstaan van kanker. Amsterdam: Nederlandse Kankerbestrijding/Koningin Wilhelmina Fonds (KWF); 2004.
- 22 Kim DH, Smith-Warner SA, Hunter DJ. Pooled analysis of prospective cohort studies on folate and colorectal cancer. Pooling project of diet and cancer investigators. *Am J Epidemiol*. 2001;153 Suppl:S118.
- 23 Cravo ML, Mason JB, Doyal Y, Hutchinson M, Smith D, Selhub J, et al. Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in dimethylhydrazine-treated rats. *Cancer Res*. 1992;52:5002-6.
- 24 Wargovich MJ, Jimenez A, McKee K, Steele VE, Velasco M, Woods J, et al. Efficacy of potential chemopreventive agents on rat colon aberrant crypt formation and progression. *Carcinogenesis*. 2000;21:1149-55.
- 25 Oakley jr GP, Weber MB, Bell KN, Colditz P. Scientific evidence supporting folic acid fortification of flour in Australia and New Zealand. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:838-41.
- 26 Safe upper levels for vitamins and minerals. Londen: Expert Group on Vitamins and Minerals; 2003.
- 27 Review of folic acid. Londen: Expert Group on Vitamins and Minerals; 2002.
- 28 Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on food on the tolerable upper intake level of folate. Brussel: European Commission; 2000.
- 29 Risico's van foliumzuurverrijking. Publicatienr. 2000/21. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000.
- 30 Glynn SA, Albanes D. Folate and cancer: a review of the literature. *Nutr Cancer*. 1994;22:101-19.
- 31 Stipanuk MH. Biochemical and physiological aspects of human nutrition. In: Shane B, editor. Folic acid, vitamin B12, and vitamin B6. Philadelphia: Saunders; 2000.
- 32 Giovannucci EL. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr*. 2002;132(8 Suppl):2350S-5S.
- 33 Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol*. 1991;20:368-74.
- 34 Tseng M, Murray SC, Kupper LL, Sandler RS. Micronutrients and the risk of colorectal adenomas. *Am J Epidemiol*. 1996;144:1005-14.
- 35 Martinez ME, Henning SM, Alberts DS. Folate and colorectal neoplasia: relation between plasma and dietary markers of folate and adenoma recurrence. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:691-7.
- 36 Benito E, Cabeza E, Moreno V, Obrador A, Bosch FX. Diet and colorectal adenomas: a case-control study in Majorca. *Int J Cancer*. 1993;55:213-9.
- 37 Su LJ, Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk: evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol*. 2001;11:65-72.
- 38 Glynn SA, Albanes D, Pietinen P, Brown CC, Rautalahti M, Tangrea JA, et al. Colorectal cancer and folate status: a nested case-control study among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996;5:487-94.
- 39 Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:57-62.
- 40 Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, Saris WH, Brandt PA van den. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from the Netherlands cohort study. *Cancer*. 2002;95:1421-33.
- 41 Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' health study. *Ann Intern Med*. 1998;129:517-24.
- 42 Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:227-34.
- 43 Donk M van den, Buijsse B, Berg SW van den, Ocke MC, Harryvan JL, Nagengast FM, et al. Dietary intake of folate and riboflavin, MTHFR C677T genotype, and colorectal adenoma risk: a Dutch case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1562-6.
- 44 Giovannucci EL, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine - low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87:265-73.
- 45 Giovannucci EL, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Trichopoulos D, Rosner BA, et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:875-84.
- 46 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.
- 47 Choi SW, Friso S, Dolnikowski GG, Bagley PJ, Edmondson AN, Smith DE, et al. Biochemical and molecular aberrations in the rat colon due to folate depletion are age-specific. *J Nutr*. 2003;133:1206-12.
- 48 Kim YI. Folate, colorectal carcinogenesis, and DNA methylation: lessons from animal studies. *Environ Mol Mutagen*. 2004;44:10-25.
- 49 Farber S, Diamond L, Mercer R, Sylvester R, Wolff J. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med*. 1948;238:787-93.
- 50 Heinle RW, Welch AD. Experiments with pteroylglutamic acid and pteroylglutamic acid deficiency in human leukemia. *J Clin Invest*. 1948;27:539.
- 51 Farber S. Some observations on the effect of folic acid antagonists on acute leukemia and other forms of incurable cancer. *Blood*. 1949;4:160-7.
- 52 Kamen B. Folate and antifolate pharmacology. *Semin Oncol*. 1997;24(5 Suppl 18):S18-30-9.
- 53 McGuire JJ. Anticancer antifolates: current status and future directions. *Curr Pharm Des*. 2003;9:2593-613.
- 54 Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. A randomized trial of folic acid to prevent colorectal adenomas. *Proc Amer Assoc Cancer Res*. 2005;46:4399.
- 55 Potter M, Briggs GM. Inhibition of growth of amethopterin-sensitive and amethopterin-resistant pairs of lymphocytic neoplasms by dietary folic-acid deficiency in mice. *J Natl Cancer Inst*. 1962;28:341-51.
- 56 Little PA, Sampath A, Paganelli V, Locke E, Subbarow Y. The effect of folic acid and its antagonists on Rous chicken sarcoma. *Trans N Y Acad Sci*. 1948;10:91-8.
- 57 Rosen F, Nichol CA. Inhibition of the growth of an amethopterin-refractory tumor by dietary restriction of folic acid. *Cancer Res*. 1962;22:495-500.
- 58 Bills ND, Hinrichs SH, Morgan R, Clifford AJ. Delayed tumor onset in transgenic mice fed a low-folate diet. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:332-7.

- 59 Kotsopoulos J, Sohn KJ, Martin R, Choi M, Renlund R, McKerlie C, et al. Dietary folate deficiency suppresses N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis*. 2003;24:937-44.
- 60 Baggott JE, Vaughn WH, Juliana MM, Eto I, Krumdieck CL, Grubbs CJ. Effects of folate deficiency and supplementation on methylnitrosourea-induced rat mammary tumors. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84:1740-4.
- 61 Song J, Sohn KJ, Medline A, Ash C, Gallinger S, Kim YI. Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in Apc+/-Msh2-/- mice. *Cancer Res*. 2000;60:3191-9.
- 62 Song J, Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim YI. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the ApcMin mouse. *Cancer Res*. 2000;60:5434-40.
- 63 Lewisohn R, Leuchtenberger C, Leuchtenberger R, Keresztesy JC. The influence of liver L. casei factor on spontaneous breast cancer in mice. *Science*. 1946;104:436-7.
- 64 Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1123-8.
- 65 Jonkers J, Berns A. Conditional mouse models of sporadic cancer. *Nat Rev Cancer*. 2002;2:251-65.
- 66 Cornel MC, Smit DJ de, Jong-van den Berg LT de. Folic acid – the scientific debate as a base for public health policy. *Reprod Toxicol*. 2005;20:411-5.
- 67 Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. 1995;10:111-3.
- 68 Chen J, Giovannucci EL, Hunter DJ. MTHFR polymorphism, methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. men and women: an example of gene-environment interactions in colorectal tumorigenesis. *J Nutr*. 1999;129(2S Suppl):560S-4S.
- 69 Bailey LB. Folate, methyl-related nutrients, alcohol, and the MTHFR 677C→T polymorphism affect cancer risk: intake recommendations. *J Nutr*. 2003;133(11 Suppl 1):3748S-53S.
- 70 Lucock M, Yates Z. Folic acid – vitamin and panacea or genetic time bomb? *Nat Rev Genet*. 2005;6:235-40.
- 71 Munoz-Moran E, Dieguez-Lucena JL, Fernandez-Arcas N, Peran-Mesa S, Reyes-Engel A. Genetic selection and folate intake during pregnancy. *Lancet*. 1998;352:1120-1.
- 72 Whitehead AS. Changes in MTHFR genotype frequencies over time. *Lancet*. 1998;352:1784-5.
- 73 Lucock M, Yates Z, Glanville T, Leeming R, Simpson N, Daskalakis I. A critical role for B-vitamin nutrition in human developmental and evolutionary biology. *Nutr Res*. 2003;23:1463-75.
- 74 Bree A de. Dietary, lifestyle and genetic determinants of homocysteine and its relation with coronary heart disease [proefschrift]. Nijmegen: Radboud Universiteit; 2001.
- 75 Oakley jr GP. Delaying folic acid fortification of flour. *BMJ*. 2002;324:1348-9.
- 76 Brent RL, Oakley jr GP. The Food and Drug Administration must require the addition of more folic acid in 'enriched' flour and other grains. *Pediatrics*. 2005;116:753-5.
- 77 Oakley jr GP. Inertia on folic acid fortification: public health malpractice. *Teratology*. 2002;66:44-54.
- 78 Fokkema MR, Meijer WM, Jong-van den Berg LTW de. Benefits and concerns regarding folic acid fortification. *Nederlands Tijdschrift voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde*. 2005;30:218-23.

---

### Abstract

#### Folic acid fortification: prevention as well as promotion of cancer

- In many countries foods are fortified with folic acid to prevent neural-tube defects. Beneficial effects on cancer, cardiovascular diseases and dementia are also assumed.
  - Fortification with folic acid is not allowed in the Netherlands, although exemption can be granted.
  - As well as beneficial effects, harmful effects may also occur. In addition to masking vitamin-B<sub>12</sub> deficiency, there is some evidence that folic acid may promote progression of established tumours in laboratory animals and humans. In addition, it has been hypothesized that fortification with folic acid may have further negative effects on cancer through genetic selection.
  - Given the high prevalence of cancer, these potentially harmful effects should also be taken into account in the Dutch debate on the advantages and disadvantages of folic acid fortification.
- Ned Tijdschr Geneesk. 2006;150:1443-8