

Foliumzuur

Vraagtekens bij suppletie

Door: Willem Koert

Terwijl in steeds meer landen de overheid bedrijven toestaat om foliumzuur toe te voegen aan voedingsmiddelen, groeit bij sommige voedingswetenschappers de onrust. Hoewel buiten kijf staat dat extra foliumzuur kan voorkomen dat kinderen op de wereld komen met *spina bifida* of niet gesloten ruggenwervels, blijkt uit een klein, maar groeiend aantal studies dat foliumzuursuppletie het risico op sommige vormen van kanker verhoogt.

Twee jaar geleden schreven twee oncologen uit het Amerikaanse Whittier een gevalstudie, die in kringen van de zelfverkleerde supplementensceptici en critici van de moderne voedingsindustrie niet onopgemerkt bleef.¹ In die studie vertelden de artsen over een 71-jarige patiënt, bij wie ze prostaatcancer hadden ontdekt. Uit puncties van de prostaat konden ze opmaken dat de kankercellen zich door de prostaat aan het verspreiden waren, maar dat de kanker nog niet buiten de prostaat was gekomen.

De artsen behandelden de man tevergeefs met anti-androgenen, en begonnen daarna met chemotherapie. Ook op toediening met docetaxel reageerde de man niet. In zijn bloed bleef de concentratie van Prostaat-specifiek Antigeen (PSA), een eiwit dat hoger is naarmate prostaatcankercellen sterker groeien, onverstoort toenemen. In een gesprek vertelde de patiënt dat hij hooggedoseerde supplementen met foliumzuur slikte. Omdat hij dagelijks maar liefst tien tabletten consumeerde, kreeg hij per dag acht milligram foliumzuur binnen. Dat is twintig keer de hoeveelheid waarvan voedingswetenschappers zeggen dat volwassenen die dagelijks nodig hebben.

De oncologen vroegen de man of hij zijn supplement wilde laten staan, en zagen daarna dat zijn PSA-waarde snel

begon te dalen. De artsen konden de groei van de prostaatcancer in de man beteugelen.

Dat foliumzuur in grote hoeveelheden de groei van kankercellen bevordert is al langer bekend. In 1946, een jaar nadat Amerikaanse biochemici erin waren geslaagd foliumzuur te laten synthetiseren, ontdekten onderzoekers dat diezelfde vitamines in proefdieren met kanker het ziekteproces versnelde en de levensduur verkortte.²

Foliumzuur is synthetisch

Foliumzuur, zoals dat in supplementen of verrijkte voedingsmiddelen zit, is in onze voeding niet van nature aanwezig. In voeding zitten wel stoffen die op foliumzuur lijken, en die wetenschappers gemakshalve 'folaten' noemen. Ze zitten vooral in bladgroenten. Folaten zijn echter niet stabiel, foliumzuur is dat wel. Daarom gebruiken zowel de voedings- als supplementenindustrie meestal liever foliumzuur dan natuurlijke folaten. In het lichaam zetten enzymen als dihydrofolaatreductase foliumzuur om in een folaat dat de cellen kunnen gebruiken. Die enzymen zijn niet bij iedereen even actief. In studies waarin proefpersonen synthetisch foliumzuur kregen toegediend,

hebben onderzoekers in het bloed ongewijzigd foliumzuur aangetroffen.³

Cellen hebben folaten nodig voor de aanmaak van DNA en verwante moleculen. Hoe vaker cellen delen, des te groter is de behoefte aan foliumzuur. Om die reden kunnen vrouwen die zwanger willen worden door suppletie met foliumzuur het risico op een kind met *spina bifida* verminderen. De cellen van een foetus groeien snel, en hebben dus relatief veel foliumzuur nodig. Hetzelfde geldt voor de snel delende weefsels die rode en witte bloedcellen produceren, waardoor een tekortschietende inname van foliumzuur zich onder meer kan uiten in bloedarmoede. Dat geldt ook voor snelgroeiende tumoren, ontdekten de Amerikaanse onderzoekers die na de tweede wereldoorlog experimenteerden met foliumzuur. Die ontdekking leidde tot de ontwikkeling van een groep kankermedicijnen die tot op de dag van vandaag in gebruik is. Ze remmen kankercellen doordat ze de werking van folaten in het lichaam blokkeren, en kankercellen zich dus moeilijker kunnen delen.

Inname folaten gering

Zoals hierboven al is opgemerkt zijn folaten instabiel. Bij het bewaren, verwerken en koken van voedingsmiddelen worden moleculen van folaten snel beschadigd, waardoor ze hun werking verliezen. Ook bij een dieet dat volgens diëtisten en voedingswetenschappers aan alle voorwaarden voldoet, kan de inname van folaten dan ook beneden de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 200 microgram zitten. Volgens onderzoek is dat bij meer dan de helft van de

volwassen Nederlanders het geval.⁴ Om die reden en omdat een tekort aan folaten in de vroegste stadia van de zwangerschap ernstige gevolgen voor de foetus kunnen hebben, zijn steeds meer landen sinds de jaren negentig foliumzuur gaan toevoegen aan levensmiddelen. Omdat foliumzuur stabiel is dan folaat blijft het, nadat het is toegevoegd aan levensmiddelen, tot in lengte van jaren zijn voedingswaarde behouden.

Voorlichting aan zwangere vrouwen om foliumzuur-supplementen te slikken werkt vaak niet. Onderzoekers van de Vrije Universiteit ontdekten onlangs bijvoorbeeld dat bijna de helft van de Nederlandse zwangere vrouwen geen foliumzuur slikt.⁵ Daar komt nog bij dat vrouwen volgens de Gezondheidsraad eigenlijk een maand voordat ze zwanger raken met suppletie zouden moeten beginnen, om een optimaal beschermend effect te sorteren. Om die reden klinkt ook in ons land de roep om voedingsmiddelen te gaan verrijken met foliumzuur.

Verrijking

In landen waar foliumzuurverrijking al plaatsvindt, laten de statistieken een reductie zien van het aantal kinderen dat met *spina bifida* ter wereld komt. Toch staan wetenschappelijke advieslichamen van een aantal landen, waaronder Nederland, huiverig tegenover foliumzuurverrijking en houden die verrijking tegen. Een argument tegen verrijking is de vrees dat blootstelling van de gehele bevolking aan extra foliumzuur in sommige groepen het kankerrisico kan laten stijgen. Een dergelijke kwetsbare groep zou een excentriek consumptiepatroon kunnen hebben, waarin verrijkte voedingsmiddelen oververtegenwoordigd zijn. De inname van foliumzuur zou dan ongemerkt een te hoog niveau bereiken. Zeker bij gebruikers van hooggedoseerde supplementen is de kans op een te hoge inname niet denkbeeldig.

Vrees voor kanker

Een onderbouwing voor de vrees voor een te hoge foliumzuurinnname komt onder meer uit fundamenteel oncologisch onderzoek, waaruit blijkt dat foliumzuur in bijvoorbeeld borstkankercellen in hoge concentraties antikankergenen uitschakelt.⁶ Daardoor nemen de overlevingskansen van de kankercellen in het lichaam toe en stijgt het risico dat bijvoorbeeld het immuunsysteem of medische behandelingen de kankercellen afdoende kunnen bestrijden.

Een minstens even belangrijke bron van ongerustheid zijn de trials waarin proefpersonen langere tijd hoge doses foliumzuur slikten, en waarin onderzoekers een aantal keren stuitten op een onverwachte stijging van het aantal gevallen van kanker.

- In een studie waarin bijvoorbeeld honderden mannen acht jaar achtereen dagelijks 1000 microgram foliumzuur slikten, bleek dat de vitamine het prostaatankerrisico met een factor drie verhoogde ten opzichte van een controlegroep die geen foliumzuur kreeg toegediend.⁷
- Noorse wetenschappers, die hartpatiënten jarenlang 800 microgram foliumzuur per dag toedienden, rapporteerden eveneens een toename van het aantal gevallen van kanker in de experimentele groep.⁸
- Nu is een inname van 800 en 1000 microgram foliumzuur per dag zonder meer hoog. Deze ligt ver boven het inname-niveau in landen waar verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur gangbaar is, en ook boven het niveau dat een gebruiker van een doorsnee multivitamine of supplement met B-vitamines zal bereiken. Dat is wellicht de reden dat metastudies naar het effect van foliumzuur-suppletie op kanker concluderen dat de synthetische vitamine het risico op kanker met slechts een verwaarloosbaar aantal procenten verhoogt⁹, of alleen het prostaatankerrisico verhoogt¹⁰ of zelfs het risico op geen enkele vorm van kanker verhoogt.¹¹

Borstkanker

Het is opmerkelijk dat epidemiologische studies die niet naar suppletie met synthetisch foliumzuur kijken, maar naar de folaten die van nature aanwezig zijn in bladgroenten, peulvruchten en volle graanproducten, vaak melding maken van een beschermende werking van folaten.

- In een Zweeds onderzoek onder vrouwen bij wie artsen borstkanker hadden geconstateerd, verhoogde een dieet met veel folaten bijvoorbeeld de overlevingskansen met meerdere tientallen procenten.¹² In het geval van vormen van borstkanker die ongevoelig waren voor estradiol was zelfs sprake van meer dan een verdubbeling van de overlevingskansen.
- Even positieve resultaten rapporteerden onderzoekers van Imperial College London in een onderzoek naar de inname van folaten uit de voeding en het voorkomen van kanker. De kans op kanker in de mond, het strottenhoofd, de slokdarm, de dunne darm en de dikke darm was volgens die studie minder dan de helft bij mensen met veel folaten in hun dieet ten opzichte van mensen met een betrekkelijk geringe folaatinname.¹³
- Opmerkelijk in dit verband is ook de publicatie van onderzoekers van het Amerikaanse Roswell Park Cancer Institute, die binnenkort verschijnt in de *International Journal of Cancer*.¹⁴ Het is een epidemiologische studie, waarin onderzoekers het dieet analyseren van vrouwen met en zonder borstkanker van Europese en Afrikaanse origine. In die studie verminderde een dieet met veel natuurlijke folaten het risico op borstkanker bij de Afrikaans-Amerikaanse vrouwen. Een dieet met relatief veel synthetisch foliumzuur in de vorm van verrijkte voedingsmiddelen verhoogde echter het borstkankerrisico bij Europees-Amerikaanse vrouwen.



Foliumzuur versus voedingsfolaat

Het sterke punt van degelijke epidemiologische studies is dat ze verbanden kunnen laten zien tussen bijvoorbeeld gezondheid en de samenstelling van het dieet. Het zwakke punt van de epidemiologie is dat een verband niet noodzakelijkerwijs een oorzaak-gevolg-relatie is.

Desondanks suggereren de epidemiologische studies, trials en fundamenteel onderzoek gezamenlijk, dat het lichaam anders omgaat met synthetisch foliumzuur dan met natuurlijke folaten.

- In 2007 publiceerden Wageningse onderzoekers een studie in de *Journal of Nutrition* waarin patiënten met een voorstadium van darmkanker een half jaar lang 5000 microgram foliumzuur en vitamine B12 slikten.¹⁵ Het idee achter die trial was dat de suppletie de kansen van de patiënten zou verbeteren, maar de toediening van foliumzuur werkte averechts. De onderzoekers zagen dat in de cellen van de patiënten de vitamine het aantal genetische foutjes liet toenemen. Bovendien had de suppletie de werking van genen verstoord die normaliter helpen voorkomen dat gezonde cellen veranderen in kankercellen, en ervoor zorgen dat cellen zelfmoord plegen als dat niet lukt.
- In een andere Wageningse studie, die dateert uit dezelfde periode en is uitgevoerd door dezelfde onderzoekers, vergeleek de toenmalige promovenda Linette Pellis het effect van foliumzuur en het van nature in onze voeding aanwezige folaat 5'-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF) op menselijke darmcellen.¹⁶ Pellis ontdekte dat de twee vormen van dezelfde vitamine een ander effect op de activiteit van antikankergenen hadden. In concentraties die kunnen voorkomen in het menselijk lichaam had het voedingsfolaat 5-MTHF een positief effect, terwijl foliumzuur een negatief effect had.

Tot slot

Ondertussen blijven wetenschappers en bedrijven lobbyen om ook in ons land foliumzuur te gaan toevoegen aan voedingsmiddelen. Gelukkig blijft slechts een kleine groep consumenten hooggedoseerde supplementen met foliumzuur gebruiken, in de hoop dat de vitamine hen beschermt tegen een keur van ziekten. Het idee dat structurele toediening van het synthetische foliumzuur mogelijk meer kwaad doet dan goed, blijft binnen de voedingswetenschap een minderheidsstandpunt innemen. De meeste onderzoekers willen er weliswaar kennis van nemen, maar vinden niet dat het tot op de bodem moet worden uitgezocht. Kenmerkend voor dat klimaat is dat de manier waarop wetenschappelijke tijdschriften hebben gereageerd op het genoemde onderzoek van Pellis. Ze hebben het niet willen publiceren. Gelukkig is het proefschrift van de promovenda integraal via de website van Wageningen Universiteit beschikbaar. <

Referenties

1. Tisman G e.a. Control of prostate cancer associated with withdrawal of a supplement containing folic acid, L-methyltetrahydrofolate and vitamin B12: a case report. *J Med Case Rep*. 2011 Aug 25;5:413.
2. Lewisohn R, e.a. The influence of liver L. casei factor on spontaneous breast cancer in mice. *Science*. 1946 Nov 8;104(2706):436.
3. Powers HJ. Folic acid under scrutiny. *Br J Nutr*. 2007 Oct;98(4):665-6.
4. Konings EJ e.a. Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. *Am J Clin Nutr*. 2001 Apr;73(4):765-76.
5. Manniën J e.a. Factors associated with not using folic acid supplements preconceptionally. *Public Health Nutr*. 2013 Oct 10:1-7. [Epub ahead of print].
6. Lubecka-Pietruszewska K. e.a. Folic acid enforces DNA methylation-mediated transcriptional silencing of PTEN, APC and RARbeta2 tumour suppressor genes in breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Jan 11;430(2):623-8.
7. Figueiredo JC e.a. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Mar 18;101(6):432-5.
8. Ebbing M e.a. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*. 2009 Nov 18;302(19):2119-26.
9. Vollset SE e.a. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet*. 2013 Mar 23;381(9871):1029-36.
10. Wien TN e.a. Cancer risk with folic acid supplements: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2012 Jan 12;2(1):e000653.
11. Qin X e.a. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2013 Sep 1;133(5):1033-41.
12. Harris HR e.a. Folate intake and breast cancer mortality in a cohort of Swedish women. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Feb;132(1):243-50.
13. Aune D e.a. Dietary folate intake and the risk of 11 types of cancer: a case-control study in Uruguay. *Ann Oncol*. 2011 Feb;22(2):444-51.
14. Gong Z e.a. Associations of dietary folate, Vitamins B6 and B12 and methionine intake with risk of breast cancer among African American and European American women. *Int J Cancer*. 2013 Aug 30. doi: 10.1002/ijc.28466. [Epub ahead of print].
15. Van den Donk M e.a. Dietary folate intake in combination with MTHFR C677T genotype and promoter methylation of tumor suppressor and DNA repair genes in sporadic colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Feb;16(2):327-33.
16. Pellis, L. Folate metabolism in the human colon: cellular responses identified through in vitro studies. Proefschrift Wageningen Universiteit, 2006.