

ir. Angela Severs

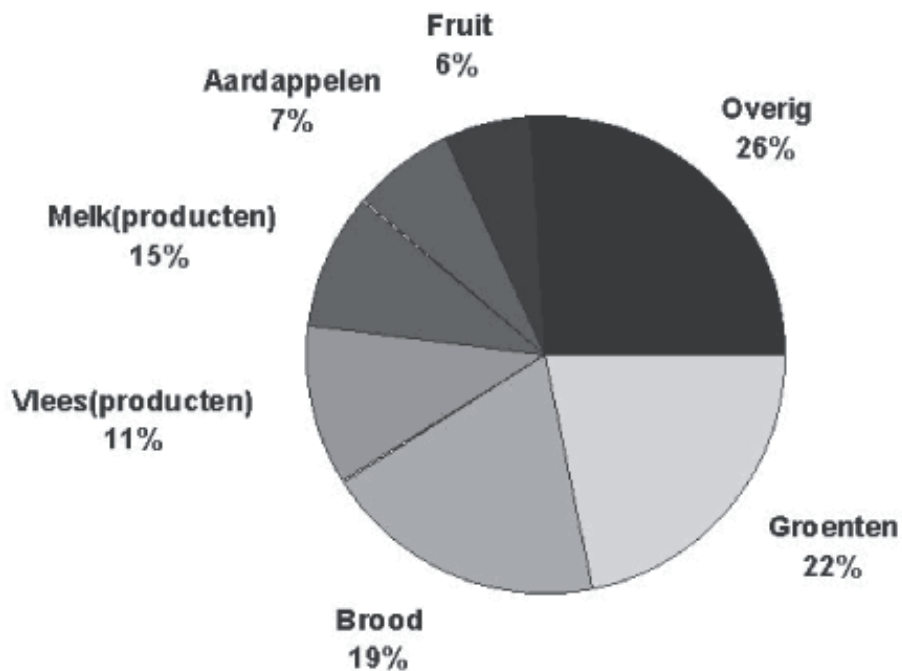
Vitamine Informatie Bureau - TNO Voeding (NL)

Tot voor kort was foliumzuur nog een relatief onbekend vitamine; een onopvallend onderdeel van het vitamine B-complex. De laatste 10 jaar is het foliumzuuronderzoek echter in een stroomversnelling geraakt. Begin jaren 90 werd het duidelijk dat foliumzuur de kans op een baby met een neuraalbuisdefect (zoals een open ruggetje of spina bifida) kan verkleinen. Sindsdien wordt wereldwijd extra foliumzuur geadviseerd aan vrouwen die zwanger willen worden. In de Verenigde Staten en een aantal andere landen ging men nog een stap verder en werd de verrijking van graanproducten verplicht. Intussen lijkt foliumzuur ook een verhoogd gehalte aan homocysteïne, een tussenproduct in de stofwisseling van het lichaam, te kunnen verlagen en daarmee mogelijk ook het risico op hart- en vaatziekten. Dit laatste zou betekenen dat extra foliumzuur voor een nog groter deel van de bevolking gezondheidswinst zou kunnen opleveren. Heeft meer foliumzuur inmiddels geleid tot minder open ruggetjes? Is de tijd al rijp voor behandeling van een verhoogd homocysteïnegehalte met foliumzuur ter preventie van hart- en vaatziekten? En waarom blijft Nederland terughoudend voor het verrijken van voedingsmiddelen met foliumzuur?



Foliumzuur is een vitamine dat in de meeste voedingsmiddelen voorkomt. De belangrijkste bronnen van foliumzuur in onze contreien zijn groenten (spinazie, spruitjes, broccoli) en fruit, peulvruchten, brood en andere volkorengraanproducten, vlees(producten) (vooral lever), kip en vis, eigeel, melk(producten) en aardappelen (figuur 1).

Figuur 1: Voedingsbronnen van foliumzuur in Nederland (Konings 2001).



Zoals de meeste vitamines zijn ook folaten gevoelig voor verschillende bereidings- en bewaringstechnieken. De verliezen zijn groter naarmate de temperatuur hoger is en de tijd tijdens dewelke het product aan hoge temperaturen wordt blootgesteld, toeneemt. De bereiding van groenten kan bijvoorbeeld gepaard gaan met een verlies aan foliumzuur van 70 tot 80 %. Tijdens het UHT-warmtebehandelingsproces van melk waarbij slechts gedurende een zeer korte periode hoge temperaturen worden bereikt, blijft het verlies aan folaten beperkt (0 tot 20 %). Het fermentatieproces kan daarentegen leiden tot een toename van de hoeveelheid folaten in het product (bv. kaas, yoghurt) (Witthöft 1999).

De aanbeveling

De aanbevolen hoeveelheid voor foliumzuur bedraagt in Nederland momenteel 200 tot 300 µg per dag voor volwassenen en 400 tot 600 µg per dag tijdens de hele zwangerschap en bij borstvoeding. Op basis van het toegenomen foliumzuuronderzoek is de Nederlandse Gezondheidsraad momenteel echter bezig met een herziening. Met betrekking tot de preventie van een neuraalbuisdefect (zie verder) krijgen vrouwen die zwanger willen worden in elk geval al sinds 1993 het advies naast een goede voeding ook een foliumzuursupplement te gebruiken (400 of 500 µg per dag). Hierdoor wordt de kans op een aangeboren afwijking door een neuraalbuisdefect meer dan gehalveerd. De Belgische aanbeveling voor foliumzuur opgesteld door de Hoge Gezondheidsraad ligt voor volwassenen op 200 µg per dag; voor en tijdens een zwangerschap raadt men 400 µg per dag aan en bij borstvoeding 350 µg per dag (herziene versie 2000).

Voor een optimaal laag homocysteïnegehalte en daarmee mogelijk ook een beperking van het risico op hart- en vaatziekten (zie verder) zou de huidige aanbeveling van 200 µg per dag evenmin toereikend zijn. Met het oog op een optimale voorraad in de rode bloedcellen van het lichaam, werd de aanbevolen hoeveelheid foliumzuur voor volwassenen in de Verenigde Staten reeds verhoogd naar 400 µg per dag.

De inname

In Europese landen ligt de gemiddelde inname van foliumzuur via de voeding rond 300 µg per dag voor mannen en 250 µg per dag voor vrouwen (De Bree 1997). Deze waarden komen overeen met de algemene aanbevelingen maar liggen lager dan de aanbevelingen voor vrouwen met een kinderwens, vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. Om geen verhoging van het plasmahomocysteïne te krijgen zou er vermoedelijk eveneens meer foliumzuur moeten worden ingenomen. Recent echter is de hoeveelheid foliumzuur in voedingsmiddelen met moderne technieken geanalyseerd, met als resultaat gemiddeld 25 % lagere gehalten dan voorheen. Op basis van deze nieuwe analyses blijkt dat de huidige gemiddelde inname van foliumzuur in Nederland in plaats van 251 µg per dag slechts ongeveer 182 µg per dag bedraagt (Konings 2001). Uit hetzelfde onderzoek blijkt dat 42 % van de mannen en 54 % van de vrouwen minder foliumzuur

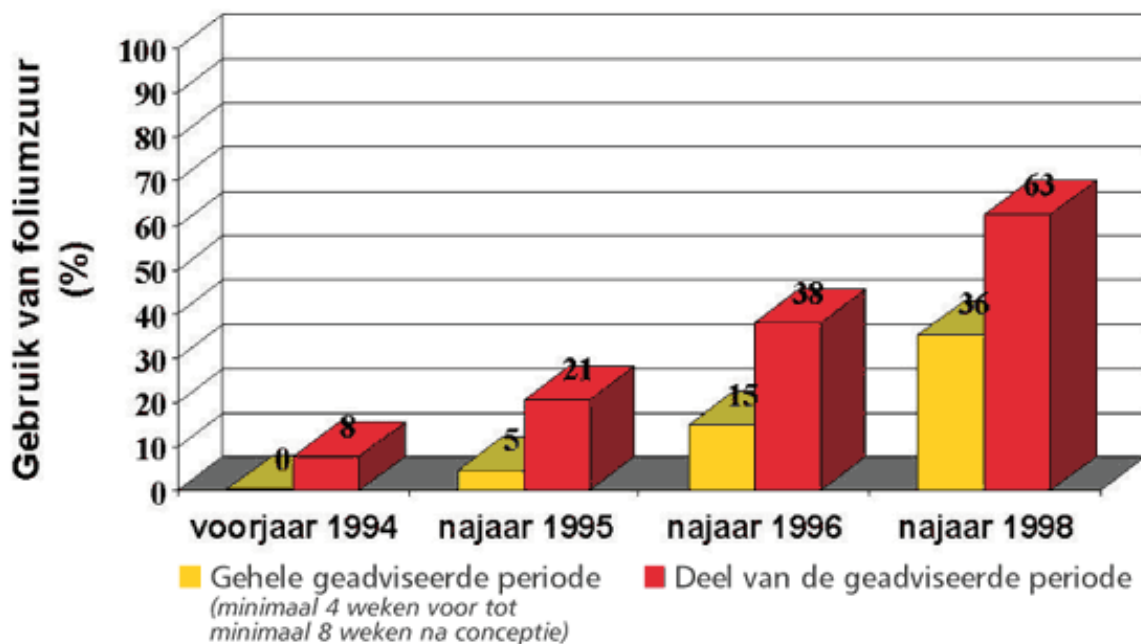
binnenkrijgt dan de huidige minimaal aanbevolen dagelijkse hoeveelheid van 200 µg. Zelfs bij een verdubbeling van de inname van groenten en fruit (tot het aanbevolen niveau) zou volgens deze gegevens nog steeds 33 % van de volwassenen minder dan 200 µg foliumzuur per dag binnenkrijgen.

Hoewel een evenwichtige en gevarieerde voeding een belangrijke bijdrage kan leveren tot de dagelijkse inname van foliumzuur – te meer daar de werkelijke inname van bijvoorbeeld groenten en fruit nog onder de aanbevolen inname ligt - is het dus niet waarschijnlijk dat zelfs een inneming van 200 µg per dag in alle gevallen kan worden gehaald. Bovendien is de biobeschikbaarheid van foliumzuur uit de voeding naar schatting slechts 60 % ten opzichte van synthetisch foliumzuur. Naast een goede voeding behoren een supplement of extra inneming in de vorm van foliumzuurverrijkte levensmiddelen desgevallend tot de mogelijkheden.

Minder neuraalbuisdefecten dankzij foliumzuur

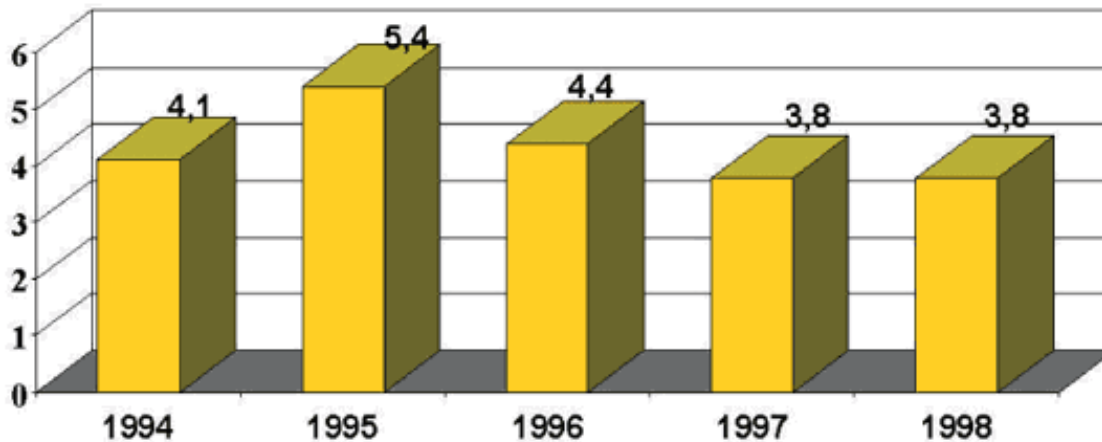
Eind 1995 is het Nederlandse Voedingscentrum een nationale campagne gestart om het advies dat vrouwen met een kinderwens extra foliumzuur moeten gebruiken onder de aandacht te brengen. Inmiddels gebruiken steeds meer zwangere vrouwen foliumzuursupplementen, zoals blijkt uit een onderzoek van de Universiteit Groningen bij 453 zwangere vrouwen in Noord-Nederland (De Walle 1999). In 1994 gebruikte nog geen 10 % een supplement met foliumzuur, inmiddels is dat meer dan 60 % (figuur 2). Slechts 36 % van de zwangere vrouwen gebruikte foliumzuur echter zoals het hoort, namelijk minimaal 4 weken voor tot minimaal 8 weken na conceptie. Uit het onderzoek blijkt ook dat zowel in de periode voorafgaand aan de campagne als in de periode erna het gebruik van foliumzuursupplementen is toegenomen. De media lijken daarvoor verantwoordelijk, aangezien kranten en tijdschriften als belangrijkste informatiebron worden genoemd.

Figuur 2: Gebruik van foliumzuursupplementen door zwangere vrouwen in Noord-Nederland.



Uit recent onderzoek in Nederland blijkt dat er minder baby's met open ruggetjes worden geboren nu zwangere vrouwen op grotere schaal foliumzuursupplementen gebruiken (figuur 3). Het verschil (zo'n 17 % daling) is echter niet statistisch significant (Van der Pal - De Bruin 2000). In de Verenigde Staten heeft de verplichte verrijking van graanproducten met foliumzuur wel geleid tot een significante daling van 19 % in het aantal neuraalbuisdefecten, al is een oorzakelijk verband op basis hiervan niet met zekerheid vast te stellen (Honein 2001).

Figuur 3: Geboorteprevalentie neuraalbuisdefecten per 10.000 levend geboren in Nederland.



De incidentie van neuraalbuisdefecten in Europa ligt tussen 5 en 20 per 10.000 geboorten. De meest recente cijfers, verzameld in het kader van de Eurocat-registratie voor de provincie Antwerpen (1989-1999), benaderen het Europese gemiddelde met 9,4 gevallen per 10.000 geboorten (Nelen V et al, PIH Antwerpen, november 2000).

Preventie van andere aangeboren afwijkingen

Sinds duidelijk is dat foliumzuur de kans op neuraalbuisdefecten kan verkleinen, zijn er verschillende onderzoeken gedaan naar een mogelijke relatie tussen het gebruik van foliumzuurbevattende multivitaminen tijdens de zwangerschap en het optreden van andere - veel frequenter voorkomende - ernstige aangeboren afwijkingen bij de baby. Zo werden in Californië circa 700 vrouwen met een baby met een hazenlip of open gehemelte vergeleken met 700 vrouwen met een gezonde baby. Vrouwen met een baby met een hazenlip of open gehemelte bleken minder vaak multivitaminen te hebben gebruikt vlak voor en tijdens de zwangerschap dan vrouwen met een gezonde baby. Bij gebruik van een multivitaminen supplement was de kans op een baby met een hazenlip of open gehemelte zo'n 25 tot 50 % kleiner. De meerderheid van soortgelijke studies laten ook een verband zien tussen het gebruik van foliumzuurbevattende multivitaminen tijdens de zwangerschap en een verminderde kans om een baby te krijgen met aangeboren afwijkingen van het hart, de urinewegen of de ledematen. Ook in Noord-Nederland is recent onderzoek van dergelijke aangeboren afwijkingen minder vaak voorkomen als de moeder in de juiste periode foliumzuur heeft gebruikt. Men kwam tot het besluit dat het gebruik van extra foliumzuur tijdens de zwangerschap samengaat met een significante risicoverlaging van hartafwijkingen. Er was bovendien een sterke indicatie voor risicoverlaging van afwijkingen van de urinewegen bij de baby.

Het lijkt erop dat de werking van foliumzuur, al dan niet in combinatie met andere vitaminen, verder gaat dan alleen de preventie van neuraalbuisdefecten. Omdat de gevoelige embryonale periode bij andere aangeboren afwijkingen later kan liggen dan bij neuraalbuisdefecten, is het te overwegen om de duur van extra foliumzuur te verlengen tot zeker de vierde maand van de zwangerschap (De Walle 2001). Bovendien is het sterk de vraag of de verhoogde aanbevolen hoeveelheid foliumzuur die in Nederland en België geldt tijdens de gehele zwangerschap en de periode van borstvoeding (minimaal 400 µg per dag) uit een goede voeding kan worden gehaald.

Met foliumzuur een beter verloop van de zwangerschap

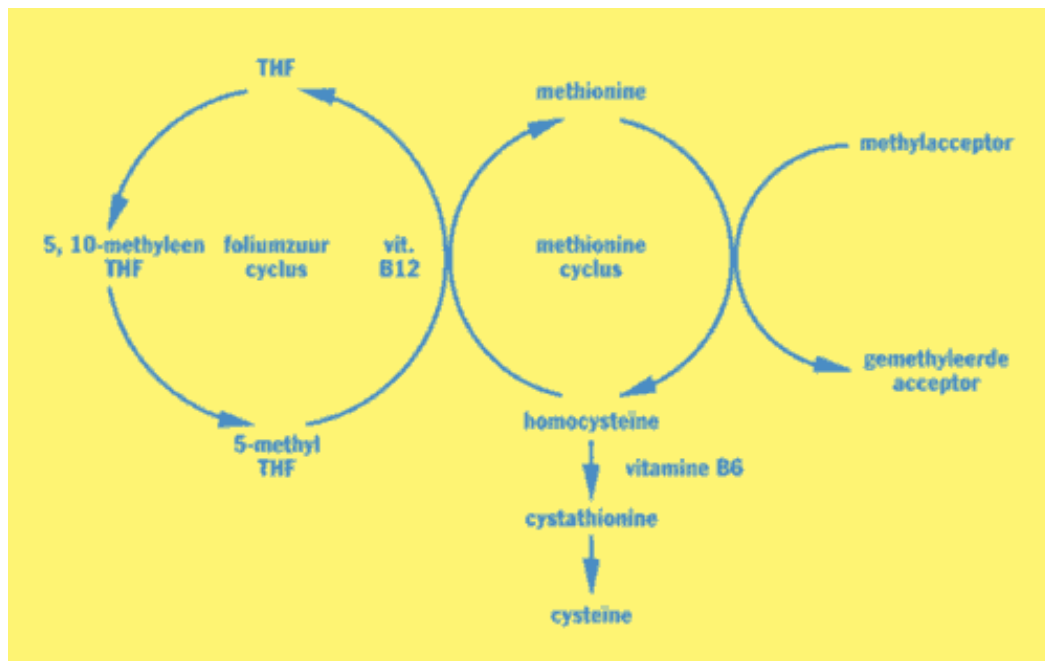
Het gebruik van een foliumzuurbevattend multivitaminenpreparaat is in enkele onderzoeken geassocieerd met minder ochtendmisselijkheid tijdens de zwangerschap en zelfs met een kleiner risico op vroeggeboorte en een baby met een laag geboortegewicht (Czeizel 1992). Opvallend is ten slotte ook dat een verhoogd homocysteïnegehalte recent is geassocieerd met een hoger risico op zwangerschapsvergiftiging, vroeggeboorte en een baby met een laag geboortegewicht (Scholl 1997).

Homocysteïne en hart- en vaatziekten

Het is al langer bekend dat personen met een sterk verhoogd homocysteïnegehalte vanaf de geboorte (homocystinurie) reeds op jonge leeftijd te maken kunnen krijgen met atherosclerose en een trombose in het hart, de hersenen en de perifere vaten. Bij deze groep is het verhoogde homocysteïnegehalte het gevolg van een erfelijk bepaald tekort aan het enzym dat een rol speelt in de omzetting van homocysteïne naar

cystathionine (figuur 4). Suppletie met vitamine B6 kan in dergelijke gevallen het homocysteïnegehalte verlagen. De relevantie van deze aandoening voor de volksgezondheid is echter te verwaarlozen gezien ze zeer zeldzaam is (in Nederland bij circa 1 op de 100.000 personen).

Figuur 4: Metabolisme van homocysteïne (vereenvoudigd) en de rol van foliumzuur, vitamine B6 en B12.



Homocysteïne is een in het lichaam voorkomend aminozuur dat wordt gevormd uit het essentiële aminozuur methionine. Homocysteïne kan via cystathionine worden omgezet in cysteïne. Daarbij fungeert vitamine B6 als co-enzym. Uit homocysteïne kan opnieuw methionine worden gevormd. Hierbij wordt een methylgroep opgenomen die kan worden aangeleverd door een metaboliet van foliumzuur (THF = tetrahydrofoliumzuur). Bij deze omzetting fungeert vitamine B12 als co-enzym.

De laatste 10 jaar zijn er echter steeds meer aanwijzingen dat ook een lichte verhoging van het homocysteïnegehalte in het bloed (>15 micromol/l) – voorkomend bij zo'n 10 tot 20 % van de Nederlandse bevolking – is geassocieerd met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. Dit blijkt niet alleen uit het overgrote deel van meer dan 80 patiëntcontrolestudies, maar ook uit het merendeel van 22 prospectieve studies (Nederlandse Hartstichting 2001). Op grond van een meta-analyse van 27 studies bij in totaal ± 4000 vaatpatiënten en evenveel controlepersonen, is berekend dat bij een toename van het homocysteïnegehalte in het bloed met 1 micromol/l het risico op hart- en vaatziekten met zo'n 10 % toeneemt (Boushey 1995). Deze bijdrage tot het risico op hart- en vaatziekten ligt daarmee op hetzelfde niveau als de bijdrage van een hypercholesterolemie en roken, twee bewezen risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Het definitieve bewijs moet nog worden geleverd aan de hand van interventie-onderzoeken die moeten nagaan of een verlaging van het homocysteïnegehalte in het bloed het voorkomen van hart- en vaatziekten kan tegengaan. Momenteel zijn er over de hele wereld circa 10 van dergelijke interventie-onderzoeken gaande bij in totaal ± 60.000 patiënten. De resultaten van deze onderzoeken zullen echter nog op zijn minst 3 jaar op zich laten wachten.

Homocysteïneverlaging door vitaminen

Foliumzuur, al dan niet in combinatie met vitamine B6 en vitamine B12, wordt in interventiestudies gebruikt om het homocysteïnegehalte te verlagen. Uit een meta-analyse van 12 studies naar het homocysteïneverlagende effect van deze vitaminen blijkt dat foliumzuur het meest effectief is: gemiddeld neemt het homocysteïnegehalte met 25 % af (Brattstrom 1998). Een dosering van 0,5 mg per dag is daarvoor al voldoende. Terwijl hogere doseringen niet leiden tot een verdere verlaging, blijkt uit een latere studie dat een lagere dosering minder effectief is (11 % verlaging bij een dosering van 0,25 mg foliumzuur per dag). Toevoeging van extra vitamine B12 (0,02 - 1 mg per dag) geeft een kleine extra daling (zo'n 7 %); toevoeging van extra vitamine B6 (2 - 50 mg per dag) heeft geen verder verlagend effect.

Hart- en vaatpatiënten nu al behandelen met foliumzuur, B6 en/of B12?

Een commissie van de Nederlandse Hartstichting vindt enerzijds dat - ook al is de wetenschappelijke onderbouwing nog niet sluitend - opsporing en behandeling van een hyperhomocysteïnemie reeds kan worden overwogen bij patiënten met hart- en vaatziekten (zoals een hartinfarct, een herseninfarct en een trombose) en bij mensen met een hoog risico op hart- en vaatziekten (meer dan 20 % kans op het ontwikkelen van een hart- en of vaatziekte in de komende tien jaar conform risicotabellen) (Nederlandse Hartstichting 2001). De overweging dat de behandeling met foliumzuur, al dan niet aangevuld met vitamine B6 en/of vitamine B12, goedkoop, eenvoudig en niet schadelijk is, speelt hierbij mede een rol. De voorgestelde behandeling bestaat uit 500 µg foliumzuur per dag, in sommige gevallen aangevuld met 50 mg vitamine B6 per dag. Daarbij moet ten slotte een vitamine B12-tekort worden uitgesloten. Opmerkelijk is dat de commissie ook de behandeling van patiënten met een chronische nierinsufficiëntie voorstelt. Het is bekend dat het homocysteïnegehalte stijgt naarmate de nierfunctie vermindert. Voor verlaging van het homocysteïnegehalte heeft deze patiëntengroep echter een veel hogere dosering foliumzuur nodig, namelijk 1 tot 5 mg per dag. De oorzaak van deze foliumzuurresistentie is nog onbekend.

Anderzijds stelt de commissie dat het op dit moment eveneens nog verdedigbaar is om een hyperhomocysteïnemie niet op te sporen en te behandelen omdat een gunstig effect van de behandeling op hart- en vaatziekten nog niet is bewezen.

Verplichte verrijking met foliumzuur in de VS

In de Verenigde Staten moeten sinds 1998 graanproducten (meel, pasta, rijst, ontbijtgranen) worden verrijkt met foliumzuur (140 µg/100 g product). De oorspronkelijke reden voor deze maatregel is het verhogen van de foliumzuurinnname van vrouwen in de vruchtbare leeftijd, om zo het aantal baby's met een neuraalbuisdefect te verkleinen. Dat ook andere groepen in de bevolking door de verplichte verrijking gemiddeld zo'n 100 µg extra foliumzuur binnenkrijgen wordt niet als een probleem gezien vanwege de aanwijzingen voor een gunstig effect op hart- en vaatziekten. De verplichte verrijking heeft bij een deel van de bevolking al geleid tot een verbetering van de foliumzuurstatus: voor de verrijking had 22 % van de mannen van middelbare leeftijd een laag gehalte aan foliumzuur in het lichaam, na de verrijking was dat nog maar 2 % (Jacques 1999).

Nederland terughoudend met foliumzuurverrijking

In Nederland is foliumzuurverrijking wettelijk niet toegestaan. De Gezondheidsraad heeft hierover nog eind 2000 een advies uitgebracht (Gezondheidsraad 2000). Dit advies is erg terughoudend omdat er nog maar weinig systematisch onderzoek naar de veiligheid van foliumzuur is gedaan. De Gezondheidsraad stelt de aanvaardbare bovengrens voor de dagelijkse inneming op 1 mg synthetisch foliumzuur. Hogere doseringen kunnen een vitamine B12-tekort maskeren. Voor de diagnose van een B12-tekort vormt dit dankzij de moderne analysetechnieken geen probleem meer, maar volgens de Gezondheidsraad is niet volledig uit te sluiten dat foliumzuur de klachten van een vitamine B12-tekort onderdrukt. Daardoor zouden mensen pas later bij een huisarts komen nadat zij mogelijk reeds onomkeerbare neurologische schade hebben opgelopen ten gevolge van een vitamine B12-tekort. Het gevaar van zo'n situatie is niet ondenkbeeldig omdat naar schatting ongeveer 25 % van de ouderen aan een mild vitamine B12-tekort lijdt. Ongeveer een kwart van deze tekorten wordt veroorzaakt door absorptieproblemen en circa 5 % door een te lage inneming via de voeding. Van de overige 70 % is de oorzaak nog onbekend (Van Asselt 1998). De Gezondheidsraad adviseert daarom om voorlopig slechts foliumzuurverrijking toe te staan voor producten die zich specifiek richten tot vrouwen met een kinderwens. Het is echter de vraag of dergelijke producten ook daadwerkelijk zullen worden geconsumeerd in de periode dat foliumzuur belangrijk is. De neurale buis sluit immers ongeveer twee weken na de conceptie, juist op het moment dat een vrouw nog niet weet dat ze zwanger is.

Foliumzuurverrijking in België ?

De Belgische wetgeving laat aanrijking met foliumzuur slechts onder bepaalde voorwaarden toe. Het Koninklijk Besluit van 3 maart 1992 bepaalt dat voor elk voedingsmiddel waaraan extra nutriënten zoals vitamines, mineralen, oligo-elementen, aminozuren en vetzuren worden toegevoegd, een notificatiedossier moet worden ingediend bij de dienst Eetwareninspectie van het Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu. Het notificatiedossier moet de volgende gegevens bevatten: de aard van het voedingsmiddel, de ingrediëntenlijst (kwalitatief en kwantitatief), de nutritionele analyse, de etikettering, de nodige gegevens die toelaten de nutritionele waarde te beoordelen en een verbintenis dat de samenstelling van het product op regelmatige basis zal worden gecontroleerd.

De hoeveelheid foliumzuur die mag worden toegevoegd is afhankelijk van het gemiddeld dagelijks verbruik van het product zoals vermeld in bijlage 2 van het bovengenoemde KB, of van de aanbevolen dagelijks te gebruiken portie zoals vermeld op het etiket. Een normale dagelijkse portie mag niet leiden tot een inneming lager dan 15 %

en hoger dan 200 % van de aanvaardbare dagelijkse hoeveelheid (ADH) of 400 µg foliumzuur.

Besluit

Een evenwichtige en gevarieerde dagvoeding met onder meer veel groenten en fruit, voldoende graanproducten zoals brood en genoeg melkproducten, draagt bij tot de foliumzuurinnname. Het is echter de vraag of de huidige aanbevolen hoeveelheid van 200 µg foliumzuur hiermee kan worden gehaald, te meer daar blijkt dat er circa 25 % minder foliumzuur in voedingsmiddelen zit dan voorheen gedacht.

Naast een goede voeding extra foliumzuur gebruiken voor en tijdens het begin van de zwangerschap verkleint niet alleen de kans op een neuralebuisdefect, maar mogelijk ook de kans op andere aangeboren afwijkingen. Of foliumzuur ook preventief werkt tegen hart- en vaatziekten zal pas over circa drie jaar duidelijk zijn zodra de resultaten van de nu lopende interventiestudies worden bekendgemaakt. Aangezien een groot deel van de bevolking (10-20 %) een verhoogd homocysteïnegehalte heeft, zou extra foliumzuur bij een positief resultaat ook bij deze groep een belangrijke gezondheidswinst kunnen opleveren.

Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering

In 1999 heeft de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen vzw (WVVH) een aanbeveling voor goede medische praktijkvoering uitgewerkt over de preventie van neuralebuisdefecten. In 2000 werd een nieuwe literatuurstudie uitgevoerd. Deze leverde echter geen argumenten op om de oorspronkelijke aanbeveling bij te sturen.

In de aanbeveling wordt onder meer gesteld dat de huisarts aan alle vrouwen met een zwangerschapswens uitleg dient te geven over een foliumzuurrijke voeding. Een supplement van 0,4 mg foliumzuur per dag is noodzakelijk vanaf 1 maand voor tot 3 maanden na de bevruchting.

Het document "Preventie van neuralebuisdefecten" kan gratis (uitgezonderd de verzendingskosten) worden aangevraagd op het secretariaat van de WVVH (St-Hubertusstraat 58, 2600 Berchem, tel. 03/281 16 16) of worden gedownload van de website op het adres www.wvvh.be.

Nog enkele opmerkelijke recente onderzoeksresultaten

Foliumzuur verkleint de kans op een miskraam

Een foliumzuursupplement verkleint de kans op een miskraam bij vrouwen die al twee of meer miskramen hebben gehad. Normaal is hun kans op een succesvolle volgende zwangerschap 70 %, met extra foliumzuur neemt deze kans toe tot maximaal 90 %. Dit blijkt uit een recent proefschrift van de Katholieke Universiteit Nijmegen (Nelen 2000).

Ongeveer 0,5 tot 2 % van de vrouwen die kinderen willen, krijgt te maken met twee of meer miskramen. Een laag foliumzuurgehalte in het bloed is een risicofactor voor herhaalde miskramen, evenals een hoog homocysteïnegehalte. Het dagelijkse gebruik van een foliumzuursupplement kan afwijkende homocysteïne- en/of foliumzuurgehaltes in het bloed verbeteren en daarmee de kans op een succesvolle volgende zwangerschap vergroten. Dit bleek uit een onderzoek bij 78 vrouwen met herhaalde miskramen, die nog nooit een foliumzuursupplement hadden gebruikt. Dit keer gebruikten ze een foliumzuursupplement (0,5 mg/dag) in de periode voorafgaand aan de nieuwe zwangerschap en gingen daarmee door tot ze 16 weken zwanger waren.

Kan extra foliumzuur mede het Downsyndroom voorkomen?

Ongeveer 1 op 600 kinderen wordt geboren met het syndroom van Down. Recent Amerikaans onderzoek toont aan dat vrouwen met een genetisch bepaald afwijkende foliumzuurstofwisseling een bijna driemaal grotere kans hebben op het krijgen van een kind met het Downsyndroom dan vrouwen zonder deze afwijking (James 1999). Dit is de eerste aanwijzing dat de foliumzuurstofwisseling mogelijk een rol kan spelen bij het voorkomen van het Downsyndroom.

Het syndroom van Down is een complexe genetische aandoening die het gevolg is van een drievoudige, in plaats van een tweevoudige, aanwezigheid van chromosoom 21 in de eicel. De achtergrond van het ontstaan van deze afwijking is nog niet duidelijk. Foliumzuur is een vitamine dat betrokken is bij de aanmaak van DNA, het erfelijke materiaal dat in de celkern aanwezig is. Een gestoorde foliumzuurstofwisseling kan bijgevolg mogelijk bijdragen tot het ontstaan van afwijkingen in de DNA-structuur, afwijkingen die vervolgens de normale gang van zaken tijdens de celdeling kunnen verstoren.

Een van de oorzaken van een gestoorde foliumzuurstofwisseling is een genetische mutatie in het gen dat verantwoordelijk is voor de aanmaak van het MTHFR-enzym (methyleen-tetrahydrofolaatreductase) dat een rol speelt bij de omzetting van homocysteïne in methionine. Onderzoekers in de Verenigde Staten hebben vastgesteld dat bij vrouwen met een kind met het Downsyndroom vaker een bepaalde mutatie in het MTHFR-gen voorkwam. De kans op een kind met het Downsyndroom was bij vrouwen met deze mutatie 2,6 maal hoger dan bij vrouwen zonder deze mutatie.

Minder kans op aderverkalking door foliumzuur en vitamine B6

Mensen met een hoog risico op aderverkalking - omdat het in de familie voorkomt - kunnen hun risico mogelijk verkleinen met extra B-vitamines. Dit blijkt uit een recent onderzoek van de Vrije Universiteit Amsterdam, dat gepubliceerd is in *The Lancet* (Vermeulen 2000).

Aan het onderzoek namen 158 gezonde personen deel. Ze hadden allen een broer of zus die last had van aderverkalking op relatief jonge leeftijd, namelijk voor hun 56-ste. De helft van de groep kreeg een supplement met hoge doseringen foliumzuur (5 mg per dag) en vitamine B6 (250 mg per dag). De andere helft kreeg een placebo zonder B-vitamines. Na twee jaar bleek in de vitaminegroep niet alleen het homocysteïnegehalte in het bloed te zijn gedaald, maar kwam er ook minder vaak een afwijkend inspanningscardiogram (fietstest) voor in vergelijking met de placebogroep. Dit duidt op een verlaging van het risico op aderverkalking door de B-vitamines. Twee andere testen waarmee het risico op aderverkalking kan worden geschat, bleken echter geen verschil tussen beide groepen op te leveren.

Literatuur

1. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS et al. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease; probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274 (13): 1049-57.
2. Brattstrom L, Landgren F, Israelsson B et al. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 894-898.
3. Czeizel AE, Dudas I, Fritsz G et al. The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch.Gynecol.Obstet.* 1992; 251:181-5.
4. De Bree A, van Dusseldorp M, Brouwer IA et al. Review: Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51: 643-660.
De Walle HEK, De Jong-van-den-Berg LTW, Cornel MC. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands. *The Lancet* 1999; 353: 1187.
5. De Walle HEK. Awareness and use of folic acid in the Netherlands: from science to practice. Proefschrift, Rijksuniversiteit Groningen, 18 juni 2001.
6. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285 (23): 2981-6.
7. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG et al. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *NEJM* 1999; 340: 1449-54.
8. James SJ, Pogribna M, Pogribny IP et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *AJCN* 1999; 70: 495-501.
9. Konings EJM, Roomans HHS, Dorant E et al. Folate intake of the Dutch population according to newly established liquid chromatography data for foods. *AJCN* 2001; 73 (4) 765-76.
10. Nederlandse Hartstichting. Homocysteïne en hart- en vaatziekten. Den Haag. Mei 2001.
11. Nelen WLDM. Risk factors for recurrent early pregnancy loss, hyperhomocysteinaemia, thrombophilia and impaired detoxification. Proefschrift, Katholieke Universiteit Nijmegen, 29 juni 2000.
12. Risico's van foliumzuurverrijking. Gezondheidsraad. Den Haag, publicatie nr 2000/21, 15 november

2000.

13. Scholl TO, Hediger ML, Bendich A et al. Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: Influence on the outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997; 146 (2) 134-141.
14. Van Asselt DZB, De Groot LCPGM, Van Staveren WA et al. Role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in older Dutch subjects. *AJCN* 1998; 68 (2) 328-334.
15. Van der Pal-De Bruin KM, Buitendijk SE, Hirasing RA et al. Geboorteprevalentie van neuralebuisdefecten voor en na campagne voor periconceptioneel foliumzuurgebruik. *Ned.Tijdschr. Geneesk.* 2000; 144 (36): 1732-6.
16. Vermeulen EGJ, Stehouwer CDA, Twisk JWR et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2000; 355: 517-22.
17. Witthöft CM, Forssén K, Johannesson L, Jägerstad M. Folates – food sources, analyses, retention and bioavailability. *Scand J Nutr* 1999; 43: 138-146.