

Mogelijke gezondheidsrisico's **bij** **ouderen door supplementen**

Het gebruik van supplementen is de laatste jaren toegenomen, ook bij ouderen. Supplementen kunnen echter schadelijk zijn voor de gezondheid. Resultaten uit de B-PROOF studie laten zien dat foliumzuur- en vitamine B12-suppletie bij ouderen mogelijk een verhoogd risico geeft op darmkanker.

TEKST DRS. SADAF OLIAI ARAGHI (ERASMUS MC)

De meeste mensen hebben geen extra vitamines en mineralen nodig. Gevarieerd eten volgens de Richtlijnen Goede Voeding levert voor vrijwel iedereen voldoende vitamines, mineralen en spoorelementen op.¹ Alleen specifieke groepen krijgen van het Voedingscentrum het advies om supplementen te gebruiken. Bij foliumzuur - ook wel folaat genoemd - geldt dat voor vrouwen die zwanger zijn of dat willen worden, en bij vitamine B12 voor veganisten (zie kader).² Teveel of een langdurige suppletie van vitamines kan schadelijk zijn voor de

gezondheid. Dat kan ook voor foliumzuur en vitamine B12 gelden. Tot kort geleden werd aan foliumzuurinname uit voeding en suppletie nog een beschermende werking tegen kanker toegeschreven. Dat is veranderd sinds er aanwijzingen zijn dat foliumzuursuppletie het risico op kanker zou kunnen verhogen. Mogelijk veroorzaakt suppletie van foliumzuur de progressie van neoplastische en nog niet gediagnostiseerde laesies. Het achterliggende mechanisme is moeilijk te doorgronden. Foliumzuur en ook andere micronutriënten, zoals vitamine B12, hebben in het 'one-carbon' metabolisme een complexe interactie met elkaar (figuur 1). Zowel

foliumzuur als vitamine B12 spelen een belangrijke rol bij de DNA-methylering en DNA-synthese.^{4,5} Bij DNA-methylering wordt een methylgroep (CH₃) toegevoegd aan cytosine binnen het DNA-molecuul, waardoor de structuur van het DNA verandert. Verschillende studies laten zien dat DNA-methylering is geassocieerd met een hoger risico op onder andere borst-, prostaat- en darmkanker.

Tegenstrijdige resultaten

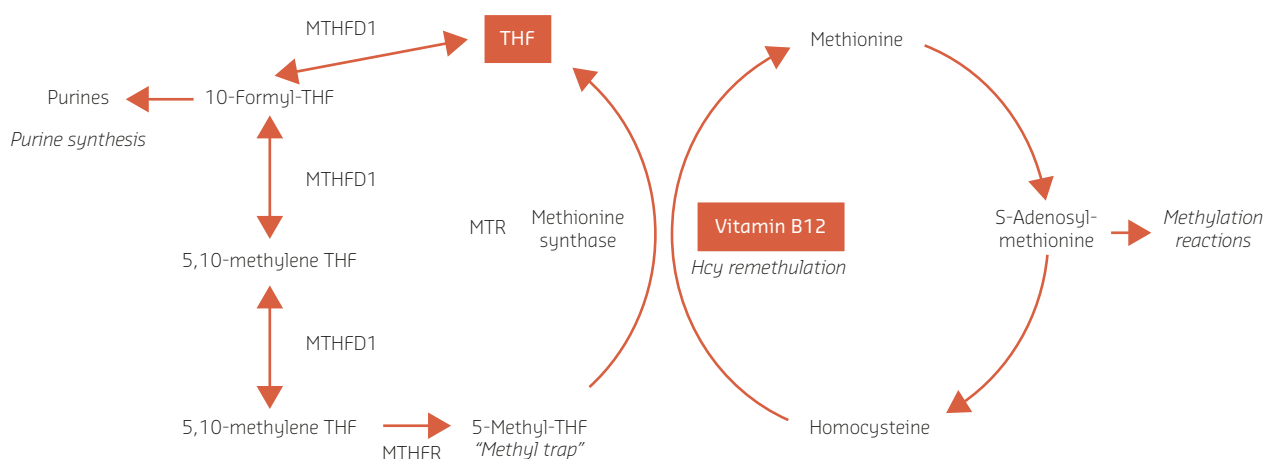
Studies naar de relatie tussen foliumzuur en kanker lieten tot nu toe vaak tegenstrijdige resultaten zien. Zo werd bij een meta-analyse van 10 geïncludeerde studies

Suppletie bij zwangere vrouwen en veganisten

Vrouwen die zwanger willen worden of zwanger zijn, wordt aanbevolen om extra foliumzuur in te nemen, omdat ze niet voldoende via voeding binnenkrijgen voor de ontwikkeling van het ongeboren kind.

Foliumzuur is belangrijk voor de groei, aanmaak van cellen en voor de vroege ontwikkeling van het ongeboren kind. Voldoende foliumzuur voorkomt onder andere een open ruggetje, gespleten bovenlip, kaak en/of gehemelte. Het Voedingscentrum adviseert zwangere vrouwen om elke dag 400 microgram foliumzuur te slikken tot 10 weken na de zwangerschap.

Veganisten krijgen het advies om producten te gebruiken met toegevoegde vitamine B12, of - als dat niet mogelijk is - om vitamine B12-supplementen in te nemen. Veganisten consumeren geen dierlijke producten en krijgen daardoor te weinig vitamine B12 binnen via hun voeding.



Figuur 1: Het one-carbon metabolisme.³

(n=19,106; leeftijd 26-69 jaar) bij foliumzuursuppletie (0.4-1.0 mg) geen significant verhoogd risico gevonden op kanker. Onlangs liet de B-PROOF studie echter andere resultaten zien met betrekking tot foliumzuur- en vitamine B12-suppletie en het risico op kanker.⁵ In de interventiegroep van de B-PROOF-studie bleken meer deelnemers kanker te ontwikkelen (zelf-gerapporteerde data) dan in de placebo groep (HR 1.56; 95% CI 1.04-2.31).⁶ Dat gaf alle redenen voor een vervolgonderzoek.

B-PROOF studie

De B-PROOF studie (B-vitamins for the Prevention Of Osteoporotic Fractures) is een grootschalige studie van Erasmus MC Rotterdam, Amsterdam Medisch Centrum locatie VUmc en Wageningen Universiteit. De studie werd opgezet om te onderzoeken wat het effect is van dagelijkse vitamine B12- en foliumzuursuppletie voor de duur van 2 tot 3 jaar op fractuurrisico. In totaal zijn 2919 participanten ouder dan 65 jaar met een verhoogd homocysteïne gehalte (Hcy 12-50 µmol/l) geïncludeerd tussen september 2008 en maart 2011. Uitgesloten werden deelnemers met nierinsufficiëntie (creatinine waarde > 150 µmol/l), met kanker in de afgelopen 5 jaar (exclusief non-melanoom huidkanker) of wanneer ze vóór het onderzoek een te hoge dosis vitamine B of foliumzuur gebruikten (intramusculair injecties van vitamine B12 en/of foliumzuur inname > 300 µg/dag). In de B-PROOF studie kreeg de interventiegroep dagelijks een tablet met 500 µg

vitamine B12 en 400 µg foliumzuur.⁶ Beide groepen kregen dagelijks 15 µg (600 IU) vitamine D3 om de normale vitamine D status te kunnen waarborgen.⁸

Follow-up studie

Voor de follow-up studie werden de deelnemers uit de B-PROOF studie met kanker - in zowel de interventie groep als placebo groep - nader onderzocht door een koppeling te maken met de geregistreerde data van Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Deze follow-up studie liep vanaf de baseline (september 2008) tot mei 2017. Alleen de gegevens van de deelnemers die daarvoor toestemming hadden gegeven, werden opgevraagd (n=2534). De studie was gericht op de incidentie van alle kanker gebaseerd op internationale classificatie (ICD-10) met de codes C00-C97. Om het lange termijneffect van de interventie - foliumzuur en vitamine B12-suppletie - te onderzoeken op alle soorten kanker en op de subgroep colorectaal kanker werden regressieanalyses uitgevoerd. De analyses zijn gecorrigeerd voor Holotranscobalamin (HoloTC) in het bloed, omdat deze waarden tussen de interventie en controle groep op de baseline verschilden. Daarnaast is onderzoek gedaan naar verschillende effecten van foliumzuur en vitamine B12-suppletie per geslacht, leeftijd, plasma homocysteïne en MTHFR polymorfisme.⁷

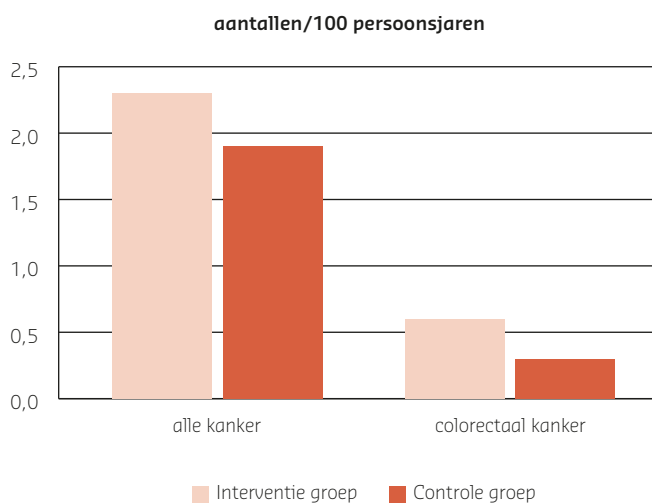
Resultaten follow-up

De geïncludeerde deelnemers uit de follow-up studie hadden een gemiddelde

leeftijd van 74 jaar (6.2 SD). In totaal waren er 314 personen gediagnostiseerd met kanker (alle kanker), waarvan 171 personen (13,6%) in de interventie groep en 143 personen (11,3%) in de controle groep. Hiervan waren er 68 personen met colorectaal kanker (darmkanker), waarvan 43 personen (3,4%) in de interventie groep en 25 personen (2,0%) in de controle groep. De mediaan follow-up tijd was 78 maanden (IQR 74-83). De aantallen per 100 persoonsjaren zijn weergegeven in figuur 2. Het effect van foliumzuur- en vitamine B12-suppletie bleek niet significant voor alle kanker (HR 1.23; 95%CI 0.98-1.53), maar wel voor colorectaal kanker (HR 1.76; 95% CI 1.07-2.88, figuur 3). Het effect van foliumzuur- en vitamine B12-suppletie verschildte niet naar geslacht, leeftijd, plasma homocysteïne en MTHFR polymorfisme. Daarnaast bleek het risico van foliumzuur en vitamine B12 suppletie op colorectaal kanker hoger bij deelnemers die meer dan 80% van de pillen hadden ingenomen (n=2,330, HR: 2,17; 95%CI: 1.26-3.75).⁷

Darmkanker

In dit onderzoek naar de lange termijn effecten van foliumzuur en vitamine B12 op kanker is een mogelijk verhoogd risico van foliumzuur- en vitamine B12-suppletie gevonden op alle kanker en meer specifiek op darmkanker. Dit effect was het meest zichtbaar bij mensen die de supplementen trouw en bijna dagelijks hadden ingenomen. Omdat het risico op kanker vooral in de



Figuur 2: aantal kankergevallen /100 persoonsjaren in de interventie- en controlegroep

eerste jaren van de follow-up verhoogd lijkt te zijn (figuur 3), zou het mogelijk kunnen zijn dat foliumzuur (gecombineerd met vitamine B12) de groei van de bestaande kankercellen stimuleert (progressie) en niet het ontstaan van kanker.^{5,8} Uit dit onderzoek kan niet worden geconcludeerd dat het effect op kanker toegeschreven moet worden aan foliumzuur-suppletie, vitamine B12-suppletie of aan de combinatie van beide.

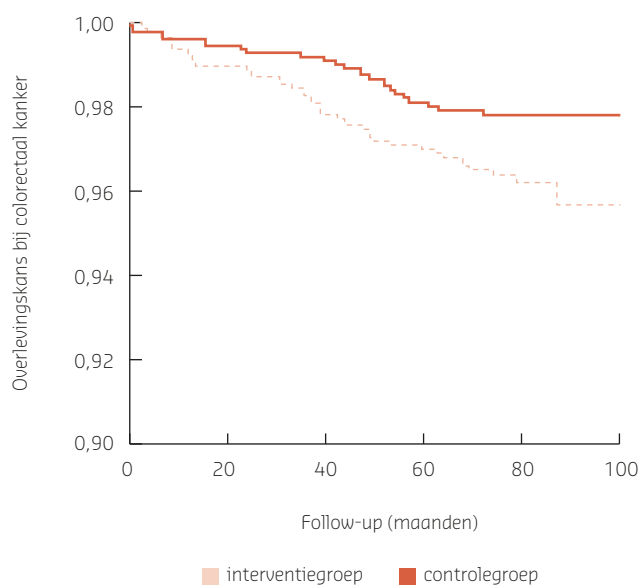
Aanvullend onderzoek nodig

De prevalentie van zowel de diagnose colorectaal kanker als de preklinische stadia neemt toe met de leeftijd.⁵ Daarnaast is de latentietijd tussen het ontstaan en de diagnose van bijvoorbeeld dikke darmkanker lang. Het mogelijk negatieve effect van suppletie met foliumzuur en vitamine B12 op darmkanker is wellicht bij ouderen gevonden, omdat zij meer risico lopen om colorectaal kanker te krijgen. Om deze hypothese te kunnen testen, is er meer informatie nodig over de aanwezigheid van vroege neoplastische cellen in de darm. Dit en aanvullend onderzoek kan bijdragen aan grotere onderzoeken en meta-analyses naar mogelijke effecten van foliumzuur- en vitamine B12-suppletie. Daarnaast kan de follow-up studie gebruikt worden bij het beoordelen van verrijkte voedingsmiddelen. Vanwege de

mogelijk negatieve effecten is het raadzaam om de richtlijnen van het Voedingscentrum te volgen en suppletie van foliumzuur en/of vitamine B12 alleen te adviseren aan mensen met bewezen deficiënties. <

Referenties

- 1 Gezondheidsraad. Richtlijnen Goede Voeding 2006. Den Haag: Gezondheidsraad 2006: publicatie nr 2006/21.
- 2 Gezondheidsraad. Naar een voldoende inname van vitamines en mineralen. Den Haag: Gezondheidsraad 2009: publicatie nr 2009/06.
- 3 Finkelstein JL, Layden AJ, Stover PJ. Vitamin B-12 and Perinatal Health. *Adv Nutr.* 2015 Sep 15;6(5):552-63. doi: 10.3945/an.115.008201. PMID: 26374177; PMCID: PMC4561829.
- 4 Friso S, Udali S, De Santis D, Choi SW. One-carbon metabolism and epigenetics. *Mol Aspects Med.* 2017;54:28-36.
- 5 Miller JW, Ulrich CM. Folic acid and cancer--where are we today? *Lancet.* 2013;381(9871):974-6.
- 6 van Wijngaarden JP, Dhonukshe-Rutten RA, van Schoor NM, van der Velde N, Swart KM, Enneman AW, et al. Rationale and design of the B-PROOF study, a randomized controlled trial on the effect of supplemental intake of vitamin B12 and folic acid on fracture incidence. *BMC Geriatr.* 2011;11:80.
- 7 Ollahi Araghi S, Kiefte-de Jong JC, van Dijk SC, Swart KMA et al. Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(2):275-82.
- 8 Kim YI. Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(3):267-92.



Figuur 3. Overlevingskans bij colorectaal kanker in follow-up studie naar foliumzuur- en vitamine B12-suppletie