



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 8623

Foliumzuur Risk-Benefit Analyse

7 December 2011

1. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De Hoge Gezondheidsraad heeft het nuttig geacht een advies over de voor- en nadelen van het toedienen van foliumzuursupplementen op te stellen.

De vraag werd gesteld wat de voordelen en de risico's zijn van een systematische inname van foliumzuur supplementen, al dan niet tijdens de zwangerschap en voor verschillende leeftijdscategorieën. Bovendien werden de voordelen en de nadelen van verrijking van algemene en specifieke voedingsmiddelen met foliumzuur beschouwd.

Om op de vraag te kunnen antwoorden werd het dossier toevertrouwd aan de permanente VGVV- werkgroep (Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen).

2. CONCLUSIE / AANBEVELING

Conclusies:

1. Folaat is essentieel voor het lichaam. Natuurlijke folaten vinden we terug in de voeding; de synthetische vorm die gebruikt wordt voor voedselverrijking of supplementen is foliumzuur. Uit de literatuur blijkt duidelijk dat het gebruik van een supplement aan foliumzuur (400 µg/dag) rond de conceptie het risico op neurale buisdefecten (NBD's) verlaagt. Ondanks het opstarten van preventiecampagnes sinds 1992 is het percentage vrouwen dat volgens de aanbevelingen extra foliumzuur gebruikt rond de conceptie nog te laag om significante gezondheidswinst te boeken.
2. De inname van foliumzuur binnen de Belgische bevolking is onduidelijk. Enerzijds zijn de gegevens uiterst schaars, anderzijds komen er steeds meer verrijkte producten (vooral graanproducten en fruitsappen) op de markt. Een berekening van de inname gebaseerd op gegevens die jaren geleden verzameld werden, lijkt dan ook niet erg zinvol en zal hoogst waarschijnlijk resulteren in een onderschatting van de inname.

3. Uit literatuurgegevens blijkt dat de gemeten folaatstatus binnen diverse bevolkingsgroepen beter is dan blijkt uit voedingsberekeningen. Voor België zijn hier tot op heden geen gegevens beschikbaar; een studie naar de folaatstatus bij zwangere vrouwen is lopende. Op dit moment is het dus absoluut niet duidelijk in hoeverre een eventueel tekort aan folaat/foliumzuur binnen de algemene bevolking een gezondheidsprobleem vormt.
4. De langetermijneffecten van vrij circulerend PMG (pteroylmonoglutaminezuur dat vrijkomt bij de inname van foliumzuur > 400µg/dag) zijn nog onduidelijk. Diverse studies suggereren een link tussen een hoge inname van foliumzuur en een verhoogd risico op kanker (vooral colorectale- en borstkanker). Er bestaat geen enkele evidentie voor een eventuele relatie tussen de inname van natuurlijk aanwezige folaten en het risico op kanker.
5. Er is een duidelijke UL (*tolerable Upper intake Level*) vastgesteld voor de inname van foliumzuur namelijk 1 mg/dag voor volwassenen.

Aanbevelingen:

Het blijft dus aangewezen enigszins voorzichtig te zijn.

1. Supplementen van foliumzuur van 400 µg/dag rond de conceptie hebben een bewezen gunstig effect; deze moeten dus structureel aanbevolen worden aan alle potentieel zwangere vrouwen vanaf minimaal 4 weken voor de conceptie tot 8 weken na de conceptie.
2. Er is echter momenteel geen enkele evidentie voor het geven van een hogere dosering. Supplementen van 800 µg/dag kunnen leiden tot een overschrijding van de UL.
3. Voor andere groepen binnen de populatie zijn er momenteel geen aanwijzingen om enerzijds tot systematische verrijking, anderzijds tot systematische supplementatie over te gaan.
4. Aangezien kinderen een kwetsbare groep vormen en de momenteel beschikbare verrijkte producten ook in grote mate door hen geconsumeerd worden, is hier verder onderzoek aangewezen. Het zou nuttig zijn om ook in deze doelgroep de folaatstatus effectief te meten.
5. De vraag rijst ook of de toename van het op de markt komen van verrijkte voedingsproducten (en vaak ook de populariteit van deze producten) niet kan leiden tot een overschrijden van de UL in bepaalde groepen binnen de Belgische bevolking. Hierop ingrijpen is waarschijnlijk niet zo eenvoudig en kan in strijd zijn met de vrije handelsmarkt binnen Europa. Regulerende maatregelen op het vlak van de EU dringen zich hier dan ook op.

3. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van de gebruikte afkortingen

5-MTHF: 5-methyl tetrahydrofolaat
CVD : cardiovascular disease
NBD: Neurale Buisdefecten
NVGP: Nationaal Voedings- en Gezondheidsplan
PMG: Pteroylmonoglutaminezuur
PRI: *Population reference intake*
RCT: *Randomised controlled trials*
SAM: S-Adenosylmethionine
THF: Tetrahydrofolaat
UL: *tolerable Upper Intake level*
VCP: Voedselconsumptiepeiling

3.1 Methodologie

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, een overzichtsrapport van een EFSA-werkgroep rond foliumzuur (2009), de grijze literatuur en het oordeel van de experts.

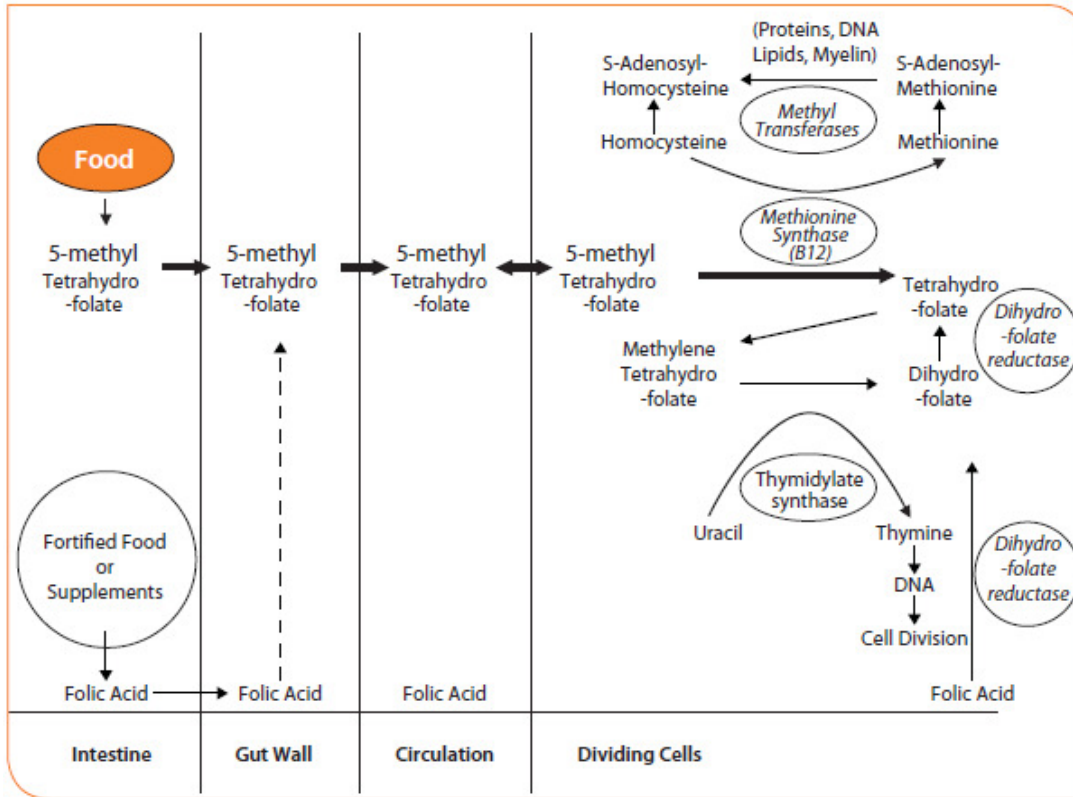
3.2 Uitwerking

Inleiding

Folaat is een vitamine van de B-groep; het bestaat uit een aromatische pteridinerig gebonden aan p-aminobenzoëzuur en één of meerdere glutamine residu's. Het menselijk lichaam heeft vooral behoefte aan folaat voor de synthese en het herstel van DNA en voor DNA methylatie; folaat fungeert verder als cofactor in heel wat biologische reacties. Folaat is vooral belangrijk tijdens periodes van snelle celdeling en groei. Het menselijk lichaam is zelf niet in staat om folaat aan te maken; men is dus afhankelijk van de inname via externe bronnen. Folaat is van nature aanwezig in groene groenten (bv. spinazie), gistextracten, citrusvruchten en orgaanvlees. Foliumzuur is de synthetische vorm van folaat. Van nature komt folaat vooral voor in de gereduceerde vorm, meestal als polyglutamaat, waarbij de glutaminezuureenheden afgesplitst worden in de dunne darm. Vitaminepreparaten en verrijkte voedingsmiddelen bevatten meestal een synthetische vorm van foliumzuur, nl. PMG. Het wordt vooral gebruikt voor voedselverrijking en in voedingssupplementen. Foliumzuur heeft het voordeel dat het stabiel is in voedingsmiddelen en beter geabsorbeerd wordt in vergelijking met de natuurlijke folaten (Lucock, 2000; IOM, 1998).

Folaten vanuit de voeding worden geabsorbeerd door de dunne darm en omgezet ter hoogte van de mucosa in 5-methyl-tetrahydrofolaat (5-MTHF); dit is ook de belangrijkste vorm in de circulatie. Foliumzuur daarentegen wordt eerst gereduceerd en gemethyleerd in de darmmucosa alvorens het kan worden geconverteerd tot 5-MTHF. De capaciteit van het lichaam om foliumzuur om te zetten tot 5-MTHF is echter gelimiteerd waardoor vrij PMG kan voorkomen in de systemische circulatie na inname van > 260 µg foliumzuur (zowel via voedselverrijking als via supplementen) (Kelly, 1997). 5-MTHF doneert een methylgroep aan homocysteïne waardoor methionine en tetrahydrofolaat (THF) ontstaan. Methionine wordt dan vervolgens geconverteerd naar S-adenosylmethionine (SAM), de gebruikelijke methylgroepdonor voor heel wat noodzakelijke methylatiereacties zoals de synthese van monoamine-neurotransmitters (serotonine, dopamine en norepinephrine) en de methylatie van cytosine welke nodig is voor het behoud van de epigenetische codering, de structuur van het chromatine en de stabiliteit van de centromeren (Fenech, 2008). Deze *pathways* vormen de biologische basis voor een '*risk-benefit*' analyse.

Figuur 1: Metabolisme van folaat / foliumzuur



Bron : EFSA, 2009

Folaat is vooral gekend als hét vitamine dat belangrijk is tijdens de zwangerschap voor het voorkomen van neurale buisdefecten (NBD). Dit werd reeds aangetoond in de jaren '70 maar ook in recente publicaties nog eens bevestigd (Oakley, 2009). NBD (*spina-bifida* of 'open-ruggetje') staat voor uiterst belangrijke malformaties met overlijden *in utero*, zware handicaps bij het kind en een korte levensverwachting. Door het geven van een foliumzuursupplement aan 'potentieel' zwangere vrouwen kan minstens 30% van de gevallen van NBD, anencephalie en hazenlip voorkomen worden (*Department of Health, 2000*).

Folaat heeft ook een functie als co-enzyme in de regulering van de homocysteïne reacties (methylatiereactie). Een vermindering van de concentratie homocysteïne in het bloed met 1 $\mu\text{mol/l}$ gaat gepaard met een daling van 10 % van het risico tot het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Een plateau wordt bereikt bij een inname van 400 à 500 $\mu\text{g/dag}$ (HGR, 2009).

Inname versus aanbeveling

De aanbeveling voor de inname van folaat/foliumzuur (PRI-waarden) stijgt van 100 tot 200 μg in de leeftijdscategorie van 0-18 jaar en bedraagt 200 μg per dag voor volwassenen. Tijdens de zwangerschap stijgt de behoefte echter tot 400 $\mu\text{g/dag}$ (HGR, 2009).

De gemiddelde inname van folaat/foliumzuur in België werd tot op heden enkel bestudeerd in wat kleinere studies maar we kunnen veronderstellen dat deze niet afwijkt van de gemiddelde inname binnen de EU welke zich situeert tussen 168 en 326 $\mu\text{g/dag}$ (De Bree, 1997). Een studie bij 150 vrouwen in de regio Leuven gaf een folaat/foliumzuurinname via de voeding van gemiddeld 217 $\mu\text{g/dag}$ (*range: 59-493 $\mu\text{g/dag}$*) (Vansant, 2005). Een studie bij Vlaamse kleuters toonde aan dat de meeste kleuters niet voldoen aan de aanbeveling van 100-130 $\mu\text{g/dag}$. Verder blijkt uit een eerste analyse van de data dat fruitsap (verrijkt + niet-verrijkt) de belangrijkste innamebron vormt bij deze onderzoekspopulatie (Huybrechts, 2008; Huybrechts, 2011^{Personal communication}). Deze data

dienen echter nog verder geëxploreerd te worden. Voor wat betreft de laatste voedselconsumptiepeiling (VCP, 2004) werd geen inname van folaat/foliumzuur berekend.

Binnen het kader van het Nationaal Voedings- en Gezondheidsplan (NVGP) werd de foliumzuurstatus bepaald bij zwangere vrouwen. Op dit moment zijn alle gegevens verzameld; de analyses zullen echter pas in de loop van de volgende maanden uitgevoerd worden. Ongeveer 1/3 van de ouderen in de U.K. vertoont een laag-adequate foliumzuurstatus; echter de overige 2/3 hadden een hoog-adequaat tot zelfs hoog serum folaat gehalte (EFSA, 2009). Een aantal Nederlandse studies tonen tevens aan dat een lage berekende inname niet per definitie gepaard gaat met een lage folaatstatus (Gr, 2009).

Gedurende het grootste deel van het volwassen leven, kan er theoretisch via een gevarieerde voeding een folaat-inname van 200 µg/dag bekomen worden. Tijdens de zwangerschap verdubbelt echter de behoefte tot 400 µg/dag. Dit kan zeer moeilijk via de voeding bereikt worden (een vrouw moet bv. 30 sneden volkorenbrood eten om aan 400 µg folaat te komen). Voor de 'potentieel' zwangere vrouw is er dus duidelijk supplementatie nodig.

Supplementeren: *risk-benefit* analyse

Er bestaan 3 mogelijkheden om tot een verhoging van de inname te komen:

- via standaard verrijking van een voedingsmiddel dat geconsumeerd wordt door de algemene bevolking (bv. bloem);
- via de verrijking van specifieke voedingsmiddelen (bv. ontbijtgranen, fruitsappen ...);
- via het nemen van een voedingssupplement, al dan niet specifiek voor 'potentieel' zwangere vrouwen.

Bij het opstellen van de aanbevelingen voor foliumzuur zijn er toch wel een aantal veiligheidsoverwegingen die moeten meegenomen worden.

Bij opname in de dunne darm wordt PMG gereduceerd tot de fysiologische actieve vorm van foliumzuur. Dit transformatieproces is echter verzadigd bij een inname van 400 µg/dag. Bij hogere dosissen wordt PMG getransporteerd in de bloedbaan. Van nature komt dit PMG nauwelijks voor in de bloedbaan. De effecten worden bestudeerd maar zijn nog niet volledig duidelijk (EFSA, 2009; Gr, 2009).

Zoals reeds eerder aangegeven werd in verschillende gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCT's) duidelijk aangetoond dat door een foliumzuursupplementatie ongeveer 2/3 van de gevallen van neurale buisdefecten (NBD's) kunnen worden voorkomen (MRC, 1991). Ook het risico op andere congenitale malformaties zoals hazenlip en anencephalie vermindert. De effectiviteit van verplichte foliumzuurverrijking van bloem in de USA en Canada toonde een significante daling van het aantal gevallen van NBD's (Williams, 2005; De Wals, 2007). De prevalentie is gedaald met 28 % (USA) en 46 % (Canada) (EFSA, 2009).

Bevindingen van observationele studies suggereren dat een hoge inname van folaat (of hoge serum-folaat-concentraties) geassocieerd kunnen zijn met een lager risico op cardiovasculaire aandoeningen (CVD) en kanker en een afname van de leeftijdsgerelateerde vermindering van de cognitieve functies (EFSA, 2009). RCT's hebben echter tot op heden de associaties met CVD en kanker niet kunnen bevestigen. Alhoewel beperkte data van RCT's geen significant effect van foliumzuur op de cognitieve functie konden aantonen, werd in 1 RCT (Durga, 2007) een positief effect vastgesteld van foliumzuursupplementatie op de cognitieve functie bij ouderen met lage folaatstatus en vitamine B₁₂ deficiëntie.

Hoge innames van foliumzuur worden geassocieerd met theoretische risico's op neveneffecten. Aangezien hoge dosissen foliumzuur de vitamine B₁₂ deficiëntie geassocieerde anaemie kunnen corrigeren, bestaat er toch enige bekommernis dat de eigenlijke deficiëntie aan vitamine B₁₂ gemaskeerd wordt waardoor irreversibele neurologische schade kan ontstaan indien geen vitamine B₁₂ wordt toegediend. In de praktijk wordt anaemie echter zelden gebruikt als indicator voor een vitamine B₁₂ deficiëntie; in heel wat gevallen is er immers geen anaemie aanwezig (EFSA, 2009). Een zeer recent gepubliceerde studie bevestigt dat foliumzuur via voedselverrijking of supplementen niet interfereert met het vitamine B₁₂ metabolisme op cellulair niveau in een gezonde populatie (Mills, 2011).

Zoals reeds aangehaald, is er mogelijks een positief effect van foliumzuursupplementatie op een achteruitgang van de cognitieve functies met toenemende leeftijd. Er zijn echter ook een aantal studies die juist een versnelling van het proces suggereren (EFSA, 2009).

Foliumzuursupplementatie kan mogelijks ook interfereren met de werkzaamheid van andere geneesmiddelen zoals methotrexaat, dat gebruikt wordt in chemotherapie en bepaalde anti-epileptica (EFSA, 2009). Op dit vlak dient echter nog verder onderzoek verricht te worden.

Voor wat betreft de aanwezigheid van ongemetaboliseerd foliumzuur in de systemische circulatie na orale supplementatie van > 260 µg/dag zijn er op dit moment onvoldoende data beschikbaar om het langetermijneffect hiervan te evalueren (EFSA, 2009).

Diverse studies suggereren een link tussen een hoge inname van foliumzuur en een verhoogd risico op kanker (vooral colorectale- en borstkanker) (EFSA, 2009). Een zeer recente meta-analyse kon echter geen associatie aantonen tussen de inname van foliumzuursupplementen en colonkanker (Figuerido, 2011; Gibson, 2011). Een verschil in studie-design (observationale studies versus RCT's, dierproeven versus humane studies) kan aan de basis liggen van de soms tegenstrijdige resultaten. Er bestaat geen enkele evidentie voor een eventuele relatie tussen de inname van natuurlijk aanwezige folaten en het risico op kanker (EFSA, 2009).

Als we dus op basis van de literatuur een *risk-benefit* analyse uitvoeren, bekomen we het volgende schema (EFSA, 2009).

Voordelen

Zeker

Anemie en deficiëntie
NBD

Waarschijnlijk

Herseninfarct (*stroke*)

Mogelijks

Hart- en vaatziekten
Minder voorkomen van bepaalde kankers
Positief effect op cognitie
Alzheimer
Andere geboortefwijkingen

Risico's

<u>Zeker</u>	Maskeren vitamine B ₁₂ deficiëntie
<u>Waarschijnlijk</u>	Kan de groei van diverse tumoren bevorderen
<u>Mogelijks</u>	Versnellen van verlies van cognitieve functies
	Verstoord immuunfunctiesysteem
	Interferentie met methotrexaat therapie

Huidige aanbevelingen

Een aanbeveling die in de meeste EU-landen geldt, is dat potentieel zwangere vrouwen best een foliumzuursupplement nemen om het risico op NBD te verlagen. 20-60 % van alle NBD's zouden folaat-sensitief zijn. Campagnes (althoewel reeds opgestart in 1992) op het vlak van de volksgezondheid hebben tot op heden nog onvoldoende resultaat. Er bestaat een registratiesysteem op Europees niveau (EUROCAT: *European Surveillance of Congenital Abnormalities*: www.eurocat-network.eu). Prevalentiecijfers tussen diverse landen verschillen, afhankelijk van de volledigheid van de beschikbare data, het succes van gevoerde campagnes, maar ook van de mogelijkheden tot vroegtijdige detectie en een eventueel abortusbeleid.

Richtlijn 2002/46/EC betreffende de harmonisatie voor *labelling* van voedingssupplementen omvat specifieke richtlijnen betreffende vitamines en mineralen in voedingssupplementen binnen de EU.

Een verplichte verrijking van bloem of brood ter preventie van NBD's bestaat reeds lang in de USA en Canada (het effect hiervan werd eerder weergegeven). Deze strategie werd of wordt ook overwogen binnen diverse landen van de EU maar wordt tot op heden in geen enkel Europees land toegepast (EFSA, 2009; Gr, 2009; Herman, 2011).

Verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur is toegestaan in de meeste Europese landen. De gehalten van verrijking en ook de productgroepen verschillen echter sterk. Voor België wordt dit gereguleerd door het Koninklijk Besluit van 3 maart 1992 (betreffende het in de handel brengen van nutriënten en van voedingsmiddelen waaraan nutriënten werden toegevoegd). Het maximale gehalte voor foliumzuur bedraagt 400 µg. Voor voedingssupplementen is dit uitgedrukt per aanbevolen dagelijkse portie. Voor verrijkte voedingsmiddelen is dit uitgedrukt per aanbevolen dagelijkse portie of in functie van het gemiddeld verbruik zoals vermeld in bijlage 2 van het KB van 3 maart 1992.

Upper limit

In 2000 werd een '*tolerable upper intake level (UL)*' voor foliumzuur vastgelegd op 1 mg/dag voor volwassenen. UL's voor kinderen moeten aangepast worden in functie van het lichaamsgewicht (tabel 1).

Tabel 1: UL for children and adolescents (SCF, 2000)

Age (year)	UL (mg)
1 - 3	200
4 - 6	300
7 - 10	400
11 - 14	600
15 - 17	800

De UL is gebaseerd op een inschatting van de hoogste inname van een nutriënt die geen negatieve gezondheidseffecten oplevert. Voor foliumzuur werd deze UL gebaseerd op het risico voor progressie van neurologische symptomen veroorzaakt door het 'maskeren' van de hematologische symptomen van een vitamine B₁₂ deficiëntie (EFSA, 2009; Gr, 2000; SCF, 2000).

Discussie/Conclusie

Folaat is essentieel voor het lichaam. Natuurlijke folaten vinden we terug in de voeding; de synthetische vorm die gebruikt wordt voor voedselverrijking of supplementen is foliumzuur. Uit de literatuur blijkt duidelijk dat het gebruik van een supplement aan foliumzuur (400 µg/dag) rond de conceptie het risico op NBD's verlaagt. Ondanks het opstarten van preventiecampagnes sinds 1992 is het percentage vrouwen dat volgens de aanbevelingen extra foliumzuur gebruikt rond de conceptie nog te laag om significante gezondheidswinst te boeken.

De inname van foliumzuur binnen de Belgische bevolking is onduidelijk. Enerzijds zijn de gegevens uiterst schaars; anderzijds komen er steeds meer verrijkte producten (vooral graanproducten en fruitsappen) op de markt die verrijkt zijn. Een berekening van de inname gebaseerd op gegevens die jaren geleden verzameld werden, lijkt dan ook niet erg zinvol en zal hoogst waarschijnlijk resulteren in een onderschatting van de inname.

Uit literatuurgegevens blijkt dat de gemeten folaatstatus binnen diverse bevolkingsgroepen beter is dan blijkt uit voedingsberekeningen. Voor België zijn hier tot op heden geen gegevens beschikbaar; een studie naar de folaatstatus bij zwangere vrouwen is lopende. Op dit moment is het dus absoluut niet duidelijk in hoeverre een eventueel tekort aan folaat/foliumzuur binnen de algemene bevolking een gezondheidsprobleem vormt.

De langetermijneffecten van vrij circulerend PMG (dat vrijkomt bij de inname van foliumzuur > 400µg/dag) zijn nog onduidelijk. Diverse studies suggereren een link tussen een hoge inname van foliumzuur en een verhoogd risico op kanker (vooral colorectale- en borstkanker). Er bestaat geen enkele evidentie voor een eventuele relatie tussen de inname van natuurlijk aanwezige folaten en het risico op kanker.

Er is een duidelijke UL vastgesteld voor de inname van foliumzuur namelijk 1 mg/dag voor volwassenen.

Het blijft dus aangewezen enigszins voorzichtig te zijn. Supplementen van foliumzuur van 400 µg/dag rond de conceptie hebben een bewezen gunstig effect; deze moeten dus structureel aanbevolen worden aan alle potentieel zwangere vrouwen vanaf minimaal 4 weken voor de conceptie tot 8 weken na de conceptie (Gr, 2009). Er is echter momenteel geen enkele evidentie voor het geven van een hogere dosering.

Supplementen van 800 µg/dag kunnen leiden tot een overschrijding van de UL. Voor andere groepen binnen de populatie zijn er momenteel geen aanwijzingen om enerzijds tot systematische verrijking, anderzijds tot systematische supplementatie over te gaan. Aangezien kinderen een kwetsbare groep vormen (UL) en de momenteel beschikbare verrijkte producten ook in grote mate door hen geconsumeerd worden, is hier verder onderzoek aangewezen. Het zou nuttig zijn om ook in deze doelgroep de folaatstatus effectief te meten.

De vraag rijst ook of de toename van het op de markt komen van verrijkte voedingsproducten (en vaak ook de populariteit van deze producten) niet kan leiden tot een overschrijden van de UL in bepaalde groepen binnen de Belgische bevolking. Hierop ingrijpen is waarschijnlijk niet zo eenvoudig en kan in strijd zijn met de vrije handelsmarkt binnen Europa. Regulerende maatregelen op het vlak van de EU dringen zich hier dan ook op.

4. REFERENTIES

- De Bree A, Van Dusseldorp M, Brouwer IA, van het Hof KH, Steegers-Theunissen RP. Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake. *Eu J Clin Nutr* 1997; 51:643-60.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357:135-42.
- DH - Department of Health. Folic acid and the prevention of disease. Report on Health and Social Subjects n°50. London: The Stationery Office; 2000.
- Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208-16.
- EFSA – European Food Safety Authority. Folic acid: an update on scientific developments. EFSA meeting summary report. 2009 (ISSN 1725-9843).
- EUROCAT – Europeans surveillance of congenital anomalies. Available from: URL:<<http://www.eurocat-network.eu>>
- Fenech M. Genome health nutrigenomics and nutrigenetics--diagnosis and nutritional treatment of genome damage on an individual basis. *Food Chem Toxicol* 2008;46:1365-70.
- Figueiredo JC, Mott LA, Giovannucci E, Wu K, Cole B, Grainge MJ et al. Folic acid and prevention of colorectal adenomas: a combined analysis of randomized clinical trials. *Int J Cancer* 2011;129:192-203.
- Gr - Gezondheidsraad. Risico's van foliumzuurverrijking. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000. Publicatie nr. 2000/21.
- Gr - Gezondheidsraad. Naar een optimaal gebruik van foliumzuur. Den Haag: Gezondheidsraad; 2008. Publicatie nr. 2008/02.
- Gibson TM, Weinstein SJ, Pfeiffer RM, Hollenbeck AR, Subar AF, Schatzkin A et al. Pre- and postfortification intake of folate and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort study in the United States. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1053-62.
- Herrmann W, Obeid R. The mandatory fortification of staple foods with folic acid: a current controversy in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:249-54.
- HGR – Hoge Gezondheidsraad. Voedingsaanbevelingen voor België. Herziene versie. Brussel: HGR; 2009. Advies nr. 8309.
- Huybrechts I, Matthys C, Pynaert I, De Maeyer M, Bellemans M, De Geeter H, et al. Flanders preschool dietary survey: rationale, aims, design, methodology and population statistics. *Arch Public Health* 2008;66:5-25.
- IOM - Institute of Medicine (US). DRI: dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, vitamin B6, folate, vitamin B12, panthothenic acid, biotin and choline. Panel on Folate, other B-Vitamins and Choline. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, D.C.: National Academy Press; 1998.

- Kelly P, McPartlin J, Goggins M, Weir DG, Scott JM. Unmetabolized folic acid in serum: acute studies in subjects consuming fortified food and supplements. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1790-5.
- Koninkrijk België – Koninklijk Besluit van 3 maart 1992 betreffende het in de handel brengen van nutriënten en van voedingsmiddelen waaraan nutriënten werden toegevoegd. BS van 15 april 1992.
- Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab* 2000;71:121-38.
- Mills JL, Carter TC, Scott JM, Troendle JF, Gibney ER, Shane B, et al. Do high blood folate concentrations exacerbate metabolic abnormalities in people with low vitamin B-12 status? *Am J Clin Nutr* 2011;94:495-500.
- MRC - Medical Research Council. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-37.
- Oakley GP, Jr. The scientific basis for eliminating folic acid-preventable spina bifida: a modern miracle from epidemiology. *Ann Epidemiol* 2009;19:226-30.
- SCF – Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of folate. Brussels: European Commission; 2000. SCF/CS/NUT/UPPLEV.
- Vansant G. Evaluatie van de foliumzuurinname bij vrouwen in België. *Tijdschrift voor Voeding en Diëtetiek* 2005;31(9).
- VCP – De Belgische Voedselconsumptiepeiling 2004. Voedingsgewoonten van de Belgische bevolking ouder dan 15 jaar. Brussels: WIV-ISP; 2007.
- Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005;116:580-6.

5. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

Al de deskundigen hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. De namen van de deskundigen van de HGR worden met een asterisk * aangeduid.

De volgende deskundigen hebben hun medewerking verleend bij het opstellen van het advies (tijdens de vergaderingen van 23/02/2011 en 28/09/2011):

CARPENTIER Yvon *	Voeding, pathologische biochemie	ULB
DE BACKER Guy *	Preventieve geneeskunde, volksgezondheid, epidemiologie	UGent
DE HENAUW Stefaan *	<i>Public health nutrition</i>	UGent
DELZENNE Nathalie *	Voeding, toxicologie	UCL
DEMEYER Daniel	<i>Animal product quality, health value of animal foods</i>	UGent
FONDU Michel	chemie, additieven, contaminanten	ULB
HUYGHEBAERT André	chemie, technologie	UGent
MAGHUIN-ROGISTER Guy *	levensmiddelenanalyse	ULg
NEVE Jean *	therapeutische chemie en voedingswetenschappen	ULB
PAQUOT Michel *	chemie, technologie	Gembloux Agro-Bio Tech
PAQUOT Nicolas *	Voeding, metabole en endocriene systemen	ULg
PUSSEMIER Luc *	Residuen en contaminanten, chemische risico's	CODA
SCIPPO Marie-Louise *	Residuen en contaminanten, stabiliteit van vetzuren	ULg
VAN CAMP John *	Nutritionele waarde van levensmiddelen, voeding en gezondheid	UGent
VANSANT Greet *	Voeding en gezondheid	KULeuven

De administratie werd vertegenwoordigd door:

DEGRYSE Pascale	FOD VVVL, DG4
DEBOOSERE Isabel	FOD VVVL, DG4
HORION Benoît	FOD VVVL, DG4

Het voorzitterschap werd verzekerd door de heren Yvon CARPENTIER en Guy MAGHUIN-ROGISTER en het wetenschappelijk secretariaat door mevrouw Michèle ULENS.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federale dienst die deel uitmaakt van de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van volksgezondheid en van leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR neemt geen beleidsbeslissingen, noch voert hij ze uit, maar hij probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijk kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen), waarvan er 200 tot expert van de Raad zijn benoemd; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten, en een referentiecómité) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingorgaan). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

De adviezen van de werkgroepen worden voorgelegd aan het College. Na validatie worden ze overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van volksgezondheid en worden de openbare adviezen gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be), behalve wat betreft vertrouwelijke adviezen. Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar doelgroepen onder de beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector.

De HGR is ook een actieve partner binnen het in opbouw zijnde EuSANH netwerk (*European Science Advisory Network for Health*), dat de bedoeling heeft adviezen uit te werken op Europees niveau.

Indien U op de hoogte wil blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kan U een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.