



ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9274

Onschadelijkheid van alfa-liponzuur in voedingssupplementen

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides an expert opinion on the safety of placing dietary supplements with alpha-lipoic acid on the market for the general population.

The Superior Health Council recommends to consider alpha-lipoic acid as a drug and not as a dietary supplement (ingredient).

Door het College gevalideerde versie van
4 juni 2015¹

I INLEIDING EN VRAAGSTELLING

De FOD (Federale Overheidsdienst Volksgezondheid) heeft zich op 23 februari 2015 tot de Hoge Gezondheidsraad (HGR) gericht nadat zijn diensten een verklaring hadden ontvangen van bijwerkingen die verband kunnen houden met het innemen van een voedingssupplement. Het supplement had als actief bestanddeel liponzuur in een dosis van 600 mg per tablet. Aangezien honderden producten in België die als voedingssupplement genotificeerd zijn, deze stof bevatten, verzoekt de FOD Volksgezondheid de HGR om zich uit te spreken over de gebruiksveiligheid van liponzuur in voedingssupplementen.

II CONCLUSIE EN AANBEVELINGEN

De HGR beveelt de overgang aan naar een statuut als geneesmiddel voor elk preparaat met liponzuur, rekening houdend met volgende elementen: in bepaalde landen heeft liponzuur al het statuut van geneesmiddel voor de behandeling van diabetische polyneuropathieën, een behandeling op basis van dit product heeft contra-indicaties en mogelijke bijwerkingen, de Europese Overheden weigeren bovendien een zeer groot aantal beweringen over voedingssupplementen op basis van dit ingrediënt te aanvaarden. Dit heeft als gevolg dat een preparaat met liponzuur geweigerd zou moeten worden in het kader van een notificatie als voedingssupplement. Liponzuur zou op medisch advies moeten worden gebruikt en de toediening zou onder medisch toezicht moeten verlopen, wegens de risico's die aan het gebruik verbonden zijn, vooral bij diabetespatiënten.

¹ De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht

Gezondheidsbevoegdheden in België

In deze overgangperiode op het vlak van gezondheidsbevoegdheden in België zijn deze aanbevelingen in de eerste plaats gericht aan de federale overheid, ten behoeve van de nationale regelgevingen voor de normen voor voedingssupplementen (FOD DG4) en geneesmiddelen (Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten).

Sleutelwoorden en MeSH *descriptor terms*²

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
"Food supplement"	Food supplement	Voedingssupplement	Complément alimentaire	Nahrungsergänzungsmittel
"Food safety"	Food safety	Voedselveiligheid	Innocuité alimentaire	Lebensmittelsicherheit
"Nutritional requirements"	Nutritional requirements	Voedingsbehoefte	Besoins nutritionnels	Ernährungsanforderungen
"Nutrition policy"	Nutrition policy	Voedingsbeleid	Politique nutritionnelle	Ernährungspolitik
"Legislation, Food"	Legislation, Food	Wetgeving, voedsel	Législation, nutrition	Gesetzgebung
"Alpha-lipoic acid"	Alpha-lipoic acid	Alfa-liponzuur	acide alpha-lipoïque	Alpha-Liponsäure
"Diabetic neuropathies"	Diabetic neuropathies	Diabetische neuropathie	Neuropathie diabétique	diabetische Neuropathie

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van het domein VGVV (Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen) de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd de beoordeling van het dossier toevertrouwd aan de permanente werkgroep VGVV, met daarbinnen de vertegenwoordigde expertises die worden weergegeven in de tabel onder punt VI. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een ad-hocverklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties (EFSA, 2011) die in deze materie bevoegd zijn (*peer reviewed*), alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep werd het advies tenslotte gevalideerd door het College.

² De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "Methodologie" raadplegen.

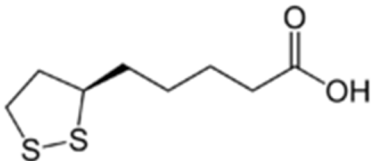
IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

Lijst van afkortingen

EFSA	European Food Safety Authority
FOD	Federale Overheidsdienst
HGR	Hoge Gezondheidsraad.
VGVV	Voeding en Gezondheid, Voedselveiligheid inbegrepen

1 Een natuurlijke stof, zowel voedingsmiddel als geneesmiddel

Liponzuur, ook bekend onder de naam alfa-liponzuur en thioctzuur, is een organozwavelverbinding afgeleid van octaanzuur. Het bevat twee zwavelatomen (op C6 en op C8) die met elkaar verbonden zijn in de vorm van een disulfidebrug.



Het koolstofatoom op positie 6 is een chiraal atoom en de molecule bestaat dus uit twee isomeren: R (+) en S (-). Het bestaat onder vorm van pure isomeren (R of S) of onder vorm van een racemisch mengsel (R/S). Er komt ook een gereduceerde vorm voor, genoemd dihydroliponzuur (in dit geval zijn de twee thioolfuncties vrij).

Liponzuur bevindt zich van nature in het menselijk lichaam, meer bepaald in de mitochondria waar het actief is als co-enzym voor meerdere enzymen, waaronder pyruvaat-dehydrogenase en alfa-ketoglutaaraat dehydrogenase. Het menselijk lichaam kan het ook in kleine hoeveelheden synthetiseren vanuit vetzuren en cysteïne, maar de belangrijkste bron is de voeding. Een groot aantal biologische effecten die eraan worden toegeschreven zijn het gevolg van de eigenschappen van het redoxkoppel (thiol/disulfide) waardoor het een "antioxidant" wordt na omzetting in dihydroliponzuur.

Liponzuur wordt door het menselijk organisme opgenomen via voedingsmiddelen van dierlijke (rood vlees, lever, hart en nieren) of plantaardige oorsprong (spinazie, broccoli, tomaten, spruiten, aardappelen, erwten en rijst). De biologische beschikbaarheid is variabel; voor de pure chemische vormen in waterige oplossing, wordt ze lager dan 40 % geraamd. De opname wordt sterk verminderd door de aanwezigheid van voedingsmiddelen, waardoor het wordt aangeraden om de moleculen buiten de maaltijden in te nemen. De hoeveelheid liponzuur in voedingssupplementen (tussen 200 en 600 mg) zou ongeveer 1.000 keer groter zijn dan de gewoonlijke hoeveelheid die via de voeding wordt aangebracht (Goraca *et al.*, 2011).

Het antioxidant vermogen is al duidelijk naar voren gebracht en wordt onderbouwd door meerdere eigenschappen die typerend zijn voor antioxidanten. Hiernaast zijn er voor deze stof een reeks potentieel interessante eigenschappen voor de menselijke gezondheid beschreven (Petersen Shay *et al.*, 2009), waaronder sommige het gewone vermogen van een antioxidant overschrijden. De relatieve onschadelijkheid heeft ervoor gezorgd dat liponzuur een veel voorkomend bestanddeel geworden is in preparaten van het type "voedingssupplementen", waaraan verschillende gezondheidsbeweringen worden toegeschreven in het kader van het

tegengaan van veroudering, diabetes, (behandeling van diabetische polyneuropathie), hart- en vaatziekten (aderverkalking, endotheeldisfunctie), hoge bloeddruk en ontstekingen (ontstekingswerend - Petersen Shay *et al.*, 2009). Tot slot wordt ook nog gewag gemaakt van hepatotrope eigenschappen (alcoholisme, intoxicaties door schimmels of zware metalen) of bepaalde toepassingen bij aidspatiënten.

2 Commerciële vormen

Liponzuur is verkrijgbaar in capsules en tabletten, vooral in natuurwinkels en op het internet. De gewoonlijke aanbevolen dosis bedraagt 300 tot 600 mg/dag. In België zijn er 260 producten die als voedingssupplementen genotificeerd zijn, die liponzuur in variabele hoeveelheden bevatten (volgens de FOD Volksgezondheid).

Het product is in Duitsland als geneesmiddel geregistreerd (Alpha-Liponsäure Sandoz 600 mg Filmtabletten) met een geïndiceerde dosis van 600 mg/dag voor de behandeling van diabetische neuropathie. Het betreft een indicatie die het onderwerp van meerdere klinische studies is geweest, waarvoor de resultaten volgens een meta-analyse uit 2004 overtuigend zouden zijn als het product intraveneus wordt toegediend (Ziegler *et al.*, 2004). Via orale weg moet de doeltreffendheid nog altijd bevestigd worden. De bijsluiter van het oraal toe te dienen product (kopie verstrekt door de FOD Volksgezondheid) beschrijft de mogelijke bijwerkingen en contra-indicaties. Voor dit soort behandeling is het aanbevolen om aandachtig de bloedsuikerspiegel van de patiënt op te volgen (in het bijzonder bij de toediening van bloedsuikerverlagende geneesmiddelen) en om het ijzer in het bloed te monitoren. Het geneesmiddel mag niet verstrekt worden aan kinderen, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, alsook niet aan patiënten met een verminderde nier-en/of leverfunctie. De erkenning van deze behandeling door een Europese gezondheidsinstantie betekent dat het wel degelijk om een geneesmiddel gaat. Bijgevolg vallen alle voedingssupplementen met dezelfde samenstelling onder hetzelfde statuut van geneesmiddel naar "werking".

3 Gezondheidsbeweringen en bijwerkingen

De Europese Voedselautoriteit (EFSA, *European Food Safety Authority*) heeft zich in 2011 uitgesproken over bepaalde gezondheidsbeweringen bij voedingssupplementen met alfa-liponzuur. Na het bestuderen van de wetenschappelijke gegevens, was de EFSA van oordeel dat deze producten de volgende beweringen **NIET** mogen dragen:

- beschermt de bloedvetten tegen oxidatieve schade;
- handhaaft normale cholesterolconcentraties in het bloed;
- doet de beta-oxidatie van vetzuren toenemen;
- handhaaft normale glucoseconcentraties in het bloed;
- regenerereert de genen (enz.);
- beschermt het zenuwstelsel;
- verhoogt de gevoeligheid voor insuline.

Deze beweringen zijn dus verboden voor producten met alfa-liponzuur
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1474.htm>;
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2202.htm>.

De bijwerkingen van liponzuur zijn beschreven in de wetenschappelijke literatuur en geregistreerd door verschillende gezondheidsautoriteiten en opgenomen in databanken zoals "Micromedex" (<http://micromedex.com>). In deze laatste is het veiligheidsprofiel van liponzuur raadpleegbaar (*Drug details* MICROMEDEX®: geraadpleegd op 30/03/2015). In de databank Vidal wordt er een beknoptere beschrijving weergegeven (<http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/acide-alpha-lipoique-thioctique.html>).

De bijwerkingen zoals vastgesteld in België bij een patiënt met diabetische neuropathie en gemeld aan de FOD Volksgezondheid (indigestie, toegenomen gevoeligheid en pijnlijke steken in de handen) kunnen overeenstemmen met een tijdelijke verslechtering van de neuropathie in het begin van de behandeling zoals opgemerkt in Micromedex. Misselijkheid en braken zijn ook gemelde bijwerkingen.

4 Conclusies en aanbevelingen

De HGR beveelt de overgang aan naar een statuut als geneesmiddel voor elk preparaat met liponzuur, rekening houdend met volgende elementen: in bepaalde landen heeft liponzuur al het statuut van geneesmiddel voor de behandeling van diabetische polyneuropathieën, een behandeling op basis van dit product heeft contra-indicaties en mogelijke bijwerkingen, de Europese Overheden weigeren bovendien een zeer groot aantal beweringen over voedingssupplementen op basis van dit ingrediënt te aanvaarden. Dit heeft als gevolg dat een preparaat met liponzuur geweigerd zou moeten worden in het kader van een notificatie als voedingssupplement. Liponzuur zou op medisch advies moeten worden gebruikt en de toediening zou onder medisch toezicht moeten verlopen, gezien de risico's die aan het gebruik verbonden zijn, vooral bij diabeticiëpatiënten.

5 Perspectieven voor onderzoek

In het kader van de huidige wetenschappelijke kennis is het niet mogelijk om aan deze verbinding eigenschappen toe te schrijven die vergelijkbaar zijn met die van een essentieel nutriënt. Liponzuur wordt door het lichaam in voldoende hoeveelheden aangemaakt en er is geen enkele ziekte ten gevolge van een tekort aangetoond. Het gebruik als antioxidant is mogelijk, maar het nut is niet bewezen. Het effect op diabetische neuropathie is interessant, maar in dit kader moet het product absoluut als een "geneesmiddel" benaderd worden. Er lijken klinische proeven lopende te zijn, maar de resultaten zijn nog niet beschikbaar.

V REFERENCES

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to alpha-lipoic acid and "protection of the nerve system" (ID 3157) and increase in insulin sensitivity (ID 3158) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(6):2202.

Goraca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. *Pharmacol Rep* 2011;63:849-58.

Petersen Shay K, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1149-60.

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114-21.

VI SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: [samenstelling en werking](#).

Al de experten hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De permanente werkgroep VGVV heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Guy MAGHUIN-ROGISTER** en het wetenschappelijk secretariaat door **Anouck WITTERS**.

DE HENAUW Stefaan	Public health nutrition	UGent
DELZENNE Nathalie	Toxicologie, voeding	UCL
FONDU Michel	Chemie, additieven, contaminanten	ULB
GOYENS Philippe	Pediatrie, metabolisme	ULB
KOLANOWSKI Jaroslaw	Fysiologie en fysiopathologie van de voeding ; fysiopathologie van obesitas, van het metabool syndroom en van diabetes type 2	UCL
MAGHUIN-ROGISTER Guy	Levensmiddelenanalyse	ULg
MAINDIAUX Véronique	Voeding en dieetleer	Instituut Paul Lambin
NEVE Jean	Therapeutische chemie en voedingswetenschappen	ULB
PENNINCKX Michel	Endocrinologie, toxicologie, biotechnologie	ULB
RIGO Jacques	Pediatrie voeding	ULg
VAN DE WIELE Tom	Microbiële technologie, contaminanten	UGent
VAN LOCO Joris	Chemie, contaminanten	ISP
VANHAUWAERT Erika	Dieetleer, voeding en gezondheid	KULeuven-Limburg

De volgende administraties en/of ministeriële Kabinetten werden gehoord :

DOUGHAN Laurence	Voedingsbeleid en normen voor voedselveiligheid	FOD VVVL, DG 4
------------------	---	----------------

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. 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 probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke 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, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; 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 Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 40 leden van de pool van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.