

## Over de non-toxiciteit/(vermeende) toxiciteit van voedingssupplementen (Deel 1)

### Inleiding

Zoals bekend wordt volgend jaar en later bekend welke voorlopig toegestane supplementen door de EFSA (European Food Safety Agency) aan de lijst van supplementen, die reeds in bepaalde doseringen zijn toegelaten, worden toegevoegd. Ik ga aan de hand van de literatuur met als extra referentie de lijst van reeds toegestane supplementen na, welke supplementen aan genoemde lijst zouden moeten worden toegevoegd.

In dit artikel behandel ik L-selenomethionine, vitamine K, vanadium, jodium, magnesium en molybdeen.

### L-selenomethionine

Natriumseleniet is al toe gelaten, maar L-selenomethionine nog niet. Dit is om verschillende redenen vreemd; selenium komt in voeding in voornamelijk organische vorm voor : in gist komt de selenium voor 85% als L-selenomethionine voor (1); in knoflook komt selenium voor 73% als gamma-glutamyl-Se-methylselenocysteïne voor (1). Schrauzer (2) laat aan de hand van de literatuur zien dat selenium in voedsel overwegend als L-selenomethionine voorkomt. Hij zegt ook dat dit de vorm is waarin het gesuppleerd zou moeten worden. Omdat Se in eiwitvorm synchroon met eiwit wordt gemetaboliseerd, wordt altijd vroeger of later een steady-state bereikt en toxische accumulatie voorkomen. Let wel dit zegt de internationaal gezien meest vermaarde seleniumdeskundige! Zoals gezegd heeft L-selenomethionine een link met het eiwitmetabolisme. Vermoedelijk daarom leidt L-selenomethionine bij de mens tot hogere bloedspiegels van selenium dan natriumseleniet dat doet (3). De hogere opname van L-selenomethionine dan van seleniet vindt zijn weerspiegeling in een grotere uitscheiding in de urine (3). Clausen en Nielsen (4) bevestigen bij de mens de hogere bioavailability van L-selenomethionine in vergelijking met seleniet.

Clark et al (5) vonden met dagelijks 200 mcg L-selenomethionine gesuperponeerd boven op de natuurlijke inname aldaar van 100 mcg organisch selenium per dag bij rokers 50% vermindering van de prostaatkankersterfte. Van bijwerkingen was in dit onderzoek geen sprake.

Bij jonge varkens blijkt natriumseleniet dezelfde bijwerkingen te geven als L-selenomethionine, alleen vaak bij lagere doses (6); echter vaak bij lagere doses of m.a.w. seleniet is bij lagere doses toxisch dan L-selenomethionine.

Eindconclusie : L-selenomethionine is zeker zo registratiewaardig als natriumseleniet.

Ik wil hier ook nog ingaan op een stuk over selenium van de Europese commissie (zie onder selenium op [www.europa.eu.int/com/food/fs/sc/scf/out80\\_en.html](http://www.europa.eu.int/com/food/fs/sc/scf/out80_en.html) ), getiteld: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. Het blijkt dat chronische inname van meer dan 900 mcg per dag selenosis kan veroorzaken d.w.z. haren kunnen afbreken en kleurloos worden; nagels worden dikker en eventueel ook tand-, huidafwijkingen en zelfs lichte neurologische verschijnselen. Bij een chronische inname van 5000 mcg selenium per dag is de incidentie van selenosis althans in een Chinees onderzoek 49%.

Verlaging van de dagelijkse seleniuminname bij patiënten met selenosis van 1270 naar 819 mcg per dag deed selenosis volledig verdwijnen. Berekeningen laten zien dat er eerst kans op selenosis bestaat bij een inname van meer dan 952 mcg selenium per dag, althans onder Chinese condities.

Volkomen arbitrair heeft de EFSA de dagelijkse upper intake level op 300 mcg gesteld, daarbij zoals reeds aangegeven de L-selenomethioninevorm negerend. Ik stel voor deze dagelijkse upper intake level hoger in te stellen daar in Venezuela endemisch een dagelijkse inname van 170-980 mcg per dag heel goed mogelijk is en bijvoorbeeld niet tot verstoring van schildklierfuncties leidt ( zie Bratter P en Negretti de Bratter VE; J Trace Elem Med Biol 10:163-6; 1996); dit bevestigt in feite dat hogere innames tot ca. 900 mcg per dag niet onverantwoord zijn. De EFSA houdt echter met nog iets geen rekening: korte of wat langere tijd nog (veel) hogere doses selenium kunnen van therapeutisch belang zijn zonder dat er selenosis optreedt. Twee voorbeelden: A: 3 weken 1000 mcg natriumseleniet per dag vermindert bij operatie wegens keelkanker aantoonbaar de oedeemvorming (Zimmermann T et al; Biol Trace Elem Res 106: 193-203; 2005); B: dagelijks 4000 mcg selenium, 4 dagen voor en 4 dagen na chemo met cisplatinum, vermindert het aantal bloedtransfusies, vermindert beenmergdepressie en reduceert nierschade; de selenium gaf op deze manier gegeven geen bijwerkingen (zie: Hu YJ et al; Biol Trace Elem Res 56:331-41; 1997). Duidelijk is dat er voor toepassing van hogere doses selenium in de therapeutische sfeer aparte richtlijnen moeten komen. Kortom de EFSA is nog lang niet klaar. De Amerikanen leggen de dagelijkse upper intake level bij 400 mcg (26). Ik stel dat deze gezien de voornoemde literatuur voor selenium bij 800 mcg per dag gelegd kan worden.

## Vitamine K

Een rapport van de EFSA over vitamine K is te vinden op hun website (vitamine K aanklikken op de eerder genoemde website). Men haalt dagelijks tot ca. 250 mcg vitamine K1 uit de voeding (vooral uit groenten en fruit); (7). Tien mg K1 gedurende een maand had bij atleten geen nadelige effecten; wel nam bij hen de calci-umbinding capaciteit van het osteocalcine, wat niet ongunstig is, toe (8). K1-suppletie, 1 maand lang 400 mcg per dag, had geen nadelig effect (9). De EFSA concludeerde mede op grond van veel andere literatuur dat er vooralsnog geen upper safety level (UPL) voor K1 vaststelbaar is. Onzin, want het is duidelijk dat die hoog moet liggen; op 1 mg per dag of hoger. Kortom de 333 mcg vitamine K1 die de multi van het AOV bevat kan geen probleem zijn.

## Vanadium

### Inleiding

Het mineraal vanadium (nummer 23 in het periodiek systeem) is in 1801 ontdekt door de Spaanse mineraloog Andres Manuel del Rio. De naam vanadium komt van de Scandinavische god van de schoonheid Vanadis (bron Wikipedia). Vanadium is blijkens experimenteel onderzoek essentieel voor geiten (10). Recenter onderzoek laat zien dat het zeer waarschijnlijk is dat vanadium ook voor de mens essentieel is (11). In ieder geval leidt een vanadiumtekort bij de mens tot schildklierproblemen en tot een verstoring van het glucose- en het lipidmetabolisme (zie ook 12); ook vele genen gerelateerd aan het immuunsysteem functioneren bij een vanadiumtekort niet goed; er zijn ook steeds meer aanwijzingen dat vanadium anti-kankereigenschappen heeft (11). Ter informatie de inname in de VS was 10-60 mcg per dag (10). Het is zeer merkwaardig dat de EFSA formeel stelt dat de essentialiteit van vanadium voor de mens niet is bewezen. Wil men het erop wagen om kinderen gerandomiseerd met dan wel zonder vanadium op te laten groeien? Voor het EFSA-rapport aangaande vanadium heeft het gaan naar de genoemde website nu geen zin meer: het is eraf. Ik zal naast andere feiten het oorspronkelijke rapport derhalve bespreken (dat natuurlijk bij de EFSA te krijgen is; het rapport is ook te vinden op blz. 1-22 van volume 33 van het EFSA-Journal uit 2004)) en wanneer opportuun zelf naar referenties verwijzen.

### Wat meer specifieke feiten over vanadium:

Ammoniummonovanadaat; 0,5 ppm ad libitum via het drinkwater, gaat bij ratten heel duidelijk tal van veranderingen richting darmkanker door 1,2-dimethylhydrazine tegen (13). In een ander vergelijkbaar onderzoek bij ratten met langere follow-up worden met vanadium op deze manier ook echt minder carcinomen gevonden (14). Ja wat is niet essentieel?

Ik ga me verder in hoofdzaak tot vanadylsulfaat beperken omdat dat de vorm is waarin vanadium in de mij bekende supplementen voorkomt.

Bij ratten (15) blijkt vanadylsulfaat (0,5 mg/ml drinkwater) de gevoeligheid van weefsels voor insuline te verbeteren. Een en ander blijkt samen te gaan met de bijsturing van ca. 33 genen (16).

Ik ga nu weer naar het EFSA-rapport. Voor vanadiumsulfaat is bij ratten een LD50; de (dag)dosis waarbij de helft overlijdt, gevonden van 41 mg per kg. Voor ammoniumvanadaat is deze waarde 2-4 keer zo laag. Wat vanadiumsulfaat aangaat: bij de mens is de inname via de voeding ca. 40000 keer zo laag als de LD50 bij ratten. Zelfs bij suppletie met dagelijks 150 mcg vanadiumsulfaat is deze factor nog 10000. Dit is een enorme marge; in de voeding zit ca 10 gram keukenzout per dag, maar 100 keer zoveel, zijnde een kilo per dag is levensgevaarlijk; voor alcohol geldt dit nog nadrukkelijker. Kortom zelfs met suppletie is er een enorme marge. De verdere beschouwing in dit rapport over subacute toxiciteit bij chronische consumptie door dieren bevestigt dit beeld. In doseringen van ca. 3 mg per kg voer of 5 mg per liter water blijkt er met vanadylsulfaat bij dieren geen kanker induceerbaar. Vanadiumpentoxide lijkt wel in hogere doses carcinogeen. Verder onderzoek geciteerd in dit rapport draagt geen argumenten aan om niet een voorlopig zeer conservatieve upper threshold van bijvoorbeeld dagelijks 1000 mcg voor vanadylsulfaat te introduceren, met bijvoorbeeld maximaal 200 mcg vanadylsulfaat in een multi. Ter adstruatie noem ik nog wat humaan onderzoek uit het EFSA-rapport. Negen mg vanadylsulfaat per dag 12 maanden lang gaf bij atleten in vergelijking met een placebo mbt tal van bloedparameters geen afwijkingen te zien (Fawcett JP et al; Pharmacol Toxicol 80:202-6). De laagste dosering van een vanadiumverbinding die überhaupt bij de mens bijwerkingen gaf was 0,2 mg per kg lichaamsgewicht per dag oftewel voor iemand van 60 kg, 12 mg vanadium per dag (Dimond EG et al; Am J Clin Nutr 12:49-53; 1963). Naar analogie van selenium zou de EFSA zelfs als upper threshold voor vanadium 4 mg per dag kunnen opvoeren. Nee de EFSA durft een upper threshold niet te noemen. In ieder geval wijst alle onderzoek erop dat een paar honderd mcg vanadiumsulfaat per dag volkomen veilig is. Veel opportuener is evenwel de vraag bij welke minimale dosis vanadylsulfaat is een gunstig effect op de glucosehuishouding te verwachten?

## Jodium

Het rapport van de EFSA is door aanklikken van iodine op de voornoemde website te downloaden. Roken, glucosinolaten (broccoli!), maar ook soja o.a. remmen de opname/incorporatie van jodium. De dagelijkse inname van jodium uit de voeding zou volgens de EFSA 100-150 mcg en bij veel goiter-bevorderende substanties in het eten (veel broccoli, knoflook etc.) dagelijks 200-300 mcg moeten zijn. De EFSA geeft ook aan dat er aanwijzingen zijn dat een jodiumtekort het ontstaan van maagkanker bevordert. In mijn boek (17) wordt dit ook gezegd; ik geef echter ook aan dat onderzoek er ook op wijst dat een jodiumtekort het ontstaan van borst-, eierstok- en endometriumkanker bevordert. Zeer hoge doses jodium ineens kan de vastlegging van jodium remmen en zo hypothyreotische verschijnselen geven (Wolff-Charkoff-effect). Een feit is evenwel dat zoals de EFSA aangeeft een jodiumtekort wereldwijd veel voorkomt. In Europa hebben ca. 140 miljoen mensen kans op een jodiumtekort. Wereldwijd zijn 11 miljoen mensen met cretinisme (= het hebben van een ontwikkelingsstoornis door hypothyreoidie).

Teveel jodium kan ook. Dit kan zich ook uiten door struma (krop), maar ook door hyperthyreoidie of door hypothyreoidie met of zonder struma. Juist een extra hoge inname kan juist hypothyreoidie met eventueel struma geven (Wolff-Charkoff-effect). Het Wolff-Charkoff-effect kan juist ook gebruikt worden om ernstige hyperthyreoidie te behandelen. Bij autoimmuunziekten van de schildklier treedt het Wolff-Charkoff-effect bij lagere doses jodium op. Hoge doses jodium bevorderen wellicht ook autoimmuunthyreoiditis.

Problemen door teveel jodium ontstaan bij 10-20 maal de normale inname (dus bij een daginname van meer dan 1,5-3 mg). In gerandomiseerd onderzoek in Engeland bleek verhoging van de dagelijkse jodiuminname tot 750 mcg per dag bij gezonden wel tot een hogere TSH-spiegel te leiden, maar niet tot een verstoring van de schildklierfunctie (18). Zoals de EFSA ook aangeeft is indien er van eerdere jodiumdeficientie geen sprake was, van minder dan 5000 mcg jodium per dag, zelden hyperthyreoidie dan wel toxisch nodulair struma te verwachten. Ingeval van een eerder bestaande jodiumdeficientie, kan zelfs bij een suppletie met slechts 150-200 mcg jodium per dag, struma en/of hyperthyreoidie optreden. Kennelijk is het systeem dan uit z'n evenwicht en moet je de dagdosis dan zeer geleidelijk opbouwen.

Twee- tot drieduizend mg, dus 2-3 gram jodium per dag kan voor mensen dodelijk zijn. Aan de andere kant kunnen veel lagere doses ook bij gezonden al forse bijwerkingen hebben; we spreken dan zoals eerder aangegeven over 5 mg per dag of meer.

Op allergieën voor jodium ga ik hier niet in; die kun je in principe voor veel meer gezonde voedingsmiddelen/nutrienten hebben, maar dat devalueert nog niet in het algemeen het voedingsmiddel.

Bij mensen met een autonoom werkende schildklier ontstaat bij 100 mcg jodium per dag geen, maar bij 200 mcg al wel een te hoge schildklieractiviteit op. Bij gezonde mannen werd de schildklierfunctie al aantoonbaar met dagelijks 1500 mcg jodium licht geremd.

Duidelijk is dat hogere doses jodium bij mensen met een normale schildklierfunctie de schildklierfunctie minder snel verstoren dan bij mensen die door een jodiumtekort een te lage schildklieractiviteit hebben. In ander onderzoek bij euthyreote personen bleek 450 of 700 mcg jodium per dag niet, maar 1700 mcg jodium per dag de T4- en T3-spiegels wel te verlagen.

Op basis van genoemde feiten en veel ander onderzoek komt de EFSA tot de volgende UL (Upper-safe-level) als aanbeveling: voor volwassenen: 500 mcg per dag; voor 11- tot 14 jarigen 450 mcg per dag; voor 7-10 jarigen 300 mcg per dag; voor 4-6 jarigen 250 mcg per dag en voor 1-3 jarigen 200 mcg per dag. In de VS en Canada wordt als UL voor volwassenen 1100 mcg per dag aangegeven. De WHO geeft aan als UL 17 mcg jodium per kg per dag, wat redelijk overeenkomt met de norm in Canada en de VS. Internationaal wordt voor gebieden met een lange traditie van veel te weinig jodium in het eten, 500 mcg jodium per dag als UL aangegeven; dit om hyperthyreoidie tegen te gaan.

Verder wordt opgemerkt dat in Engeland 97,5 percentiel voor de inname van jodium bij 434 mcg per dag ligt. Er is dus een duidelijk mogelijkheid voor veilige suppletie van risicogroepen. Daarbij zou ik nog willen opmerken dat de let wel gemiddelde jodiuminname in 1992 in Japan 470 mcg per dag was (19). Ook dat wijst op een forse speelruimte.

Terecht wordt door de EFSA opgemerkt dat de UL voor jodium niet geldt voor mensen die onder medische supervisie om uiteraard medische redenen hoge doses moeten hebben. Dit had men ook bij selenium moeten opmerken. Volgens mij is dat niet gebeurd omdat de opstellers van het stuk over selenium domweg niet van de therapeutische aspecten van selenium op de hoogte zijn. Hoe het ook zij, het rapport van EFSA over jodium is doorwrocht, al zouden er geen bezwaren moeten zijn tegen de Noord-Amerikaanse upper-safe level van 1100 mcg per dag (die voor jongeren en kleine kinderen zou dan verdubbeld kunnen worden).

## Magnesium

Het rapport over magnesium is op de eerder genoemde website door aanklikken van magnesium etc. te downloaden. De gemiddelde inname van magnesium is in ons land vanuit de voeding 312 mg per dag met als 2.5-percentiel 139 mg per dag en als 97.5 percentiel 558 mg per dag. Duidelijk is ook dat sommige mensen magnesium slecht opnemen waardoor hun feitelijke behoefte hoger is dan van de doorsnee-populatie. Ook het verlies kan door allerlei oorzaken (bijvoorbeeld suikerziekte) vergroot zijn. In de VS wordt mannen van 19-30 jaar dagelijks 400 mg en oudere mannen dagelijks 420 mg aanbevolen (zij komen echter respectievelijk slechts aan respectievelijk 330 en 350 mg per dag). Vrouwen van 19-30 jaar wordt dagelijks 310 mg en oudere vrouwen wordt dagelijks 320 mg aanbevolen (zij halen echter respectievelijk gemiddeld 255 en 265 mg per dag). Een magnesiumtekort gaat vaak vanwege een verstoord vitamine D-metabolisme vaak samen met een calciumtekort en soms met een kaliumtekort. Epidemiologisch gaat een magnesiumtekort samen met een verhoogde bloeddruk, meer hart- en vaatziekten, maar ook met meer complicaties tijdens de zwangerschap. Opmerkelijk is verder dat calcium en kalium bij de mens onder fysiologische condities niet de opname van magnesium remmen. Van belang is verder wel dat magnesium de ijzerresorptie remt!

Verder is het evident dat magnesium in principe invloed heeft op zuur-base-evenwichten.

Makkelijk dissocieerbare magnesiumverbindingen zoals magnesiumchloride en magnesiumsulfaat kunnen in hogere doses diarree induceren. Men geeft in dit rapport aan dat dit dan bij dagdoses van meer dan 250 mg (vanaf 360 mg met zekerheid) bij een paar procent van de personen gebeurt; bij hogere doses zijn het er meer. Ultra hoge doses (bijvoorbeeld 120.000 mg per dag in de vorm van magnesiumsulfaat) kunnen zelfs dodelijk zijn. Eigenlijk is dit geen vergelijking: je gaat 1 borrel per dag ook niet met 500 borrels per dag vergelijken.

Terecht geeft het rapport dan ook aan dat lichte diarree door dagelijks 400 mg magnesiumsulfaat bijvoorbeeld als een geringe bijwerking moet worden gezien. De UL voor volwassenen van 250 mg per dag moet dan ook als erg soft gezien worden. Uiteraard geldt dit alleen bij een (redelijk) normale nierfunctie. Merkwaardigerwijs komt men voor kinderen niet met een UL. Waarom gezien de buitengewoon geringe ernst van de diarree niet een UL voor kinderen berekend door rekening met het lichaamsgewicht te houden. Het rapport geeft verder aan dat bij volwassenen (en dat pleit voor de redenering voor een UL voor kinderen zoals aangegeven) ernstige bijwerkingen als hypotensie spierzwakte etc. eerst bij dagelijks 2500 mg magnesium optreden. Van mij mag de UL voor volwassenen gezien de zeer marginale bijwerkingen van niet al te hoge doses, mede ook gezien de tabel in het rapport naar 600 mg. In de VS (26) ligt deze voor magnesium in ieder geval al op 350 mg per dag. Ik zou er overigens voorstander van zijn om in de Europese gemeenschap het medisch specialisme clinical nutritionist in te voeren. Zij die deze specialisatie onder de knie hebben zouden dan hogere doses om medische redenen mogen voorschrijven; andere artsen mogen dat dan wegens onvoldoende expertise niet, net zoals een psychiater geen blinde darm verwijderd.

Ter adstructie nog enkele klinische studies: dagelijks 300 mg magnesium als magnesiumcitraat extra (totaal zal de inname dan toch wel in de buurt van de 500 mg of meer komen) vermindert in vergelijking met placebo aantoonbaar nachtelijke spierkrampen (20). Dagelijks 630 mg magnesium in de vorm van magnesiumchloride verbetert tov placebo bij patiënten met diabetes type-2 (waar een magnesiumtekort vaker voorkomt) de insulinegevoeligheid aantoonbaar (21). Bij jongeren, veelal kinderen in de leeftijd van 7-19 jaar die aan asthma lijden, blijkt dagelijks 300 mg magnesium extra de ernst van astma in vergelijking met een placebo aantoonbaar te verminderen (22). ETC. etc.!! De UL voor volwassenen van 250 mg per dag, waar dan ook de magnesium van de dagelijkse voeding in zit is, is derhalve een lachertje van de bovenste plank.

## Biotine

Om het bijbehorende rapport van de EFSA te downloaden: ga naar voornoemde website en klik daar biotine aan. De dagelijkse doorsneeinname van biotine is ca. 40 mcg; de 97.5-percentiel van de dagelijkse inname varieert in de literatuur van 43,1 tot 103,3 mcg. Wat de aanbeveling voor biotine zou moeten zijn is niet bekend. Wat men heeft gedaan is een extrapolatie maken van de inname door kinderen die uitsluitend met borstvoeding worden gevoed. Zo komt men tot: dagelijks 5 mcg voor een kind van 0-4 maanden, oplopend tot dagelijks 30-60 mcg voor volwassenen. Ingeval van een biotinidasedeficientie zijn hogere doses vereist: men pleegt dan dagelijks 10 mg te geven; ingeval van een holocarboxylasedeficientie moet er in individuele gevallen wel 100 mg biotine per dag gegeven worden. Bij vrouwelijke ratten zonder enzymdeficienties blijkt dagelijks 50 mg biotine per kg lichaamsgewicht (dit is 100000 keer zoveel als de aanbeveling voor de mens!!) tot cyclusstoornissen en tot resorptie van foetussen te kunnen leiden.

Bij volwassen personen met een holocarboxylase- of biotinidasedeficientie leidt dagelijks 100 mg biotine niet tot bijwerkingen te leiden. Verder geeft dagelijks 10 mg biotine bij holocarboxylasedeficiente zwangeren in het 3e trimester geen bijwerkingen. Uiteraard is bij deze patienten door de deels kwantitatief andere verwerking van biotine ook een ander bijwerkingenprofiel te verwachten; verder is bij deze patienten de dagdosis nog altijd veel lager dan bij de rat, zeker bij de zwangere proefpersonen.

Het rapport geeft verder aan dat in een recent rapport het volgende is gevonden: 750 mcg biotine per dag leidde bij 5 gezonden tot een vermindering van het vermogen van een externe stof om de delingssnelheid van mononucleairen te stimuleren; door de biotine nam bij 4 van de 5 proefpersonen de afgifte van interleukine-1beta en interleukine-2 af. De betekenis van dit alles is onduidelijk. Klinisch relevante feiten waren er niet. De EFSA concludeert dat het onwaarschijnlijk is dat van biotine uit voeding plus gangbare supplementen een risico te verwachten valt. Nochtans zijn er te weinig gegevens om een UL vast te kunnen stellen. Waarschijnlijk is derhalve wel dat deze zeer ruim boven de inname vanuit voeding plus supplementen ligt. Kortom multi's met 50 tot 150 mcg biotine kunnen geen probleem zijn. Hogere doses kunnen zeer relevant zijn zoals bij bijvoorbeeld bepaalde enzymdeficienties het geval is.

Een dosis van dagelijks 12,5 mg per dag kan bij diabetes type-2 triglyceriden- en VLDL-gehaltes verlagen zonder dat de diabetes zelf nadelig beïnvloed wordt (23). In een ander onderzoek werd met dagelijks 16 mg biotine in vergelijking met placebo bij patienten met diabetes type 1 een verbetering van de glucosetolerantie gezien (24); ook in dit onderzoek wordt over bijwerkingen niet expliciet gerept. Duidelijk is dat de EFSA wat studies gemist heeft. Er is derhalve geen enkel bewijs dat doses van dagelijks ruim 10 mg biotine bij patienten zonder enzymdeficientie tot bijwerkingen aanleiding geeft, in tegendeel zelfs.

Tot slot wil ik opmerken dat rokers een grotere behoefte aan biotine hebben doordat roken het catabolisme van biotine versnelt (25).

## **Molybdeen**

Het rapport van de EFSA over molybdeen is door aanklikken van molybdeen op de eerder genoemde website te downloaden. De inname varieert voor volwassenen van 40 tot ca. 500 mcg per dag; ingeval van door mijnen verontreinigd water kan dit zelfs 1000 mcg per dag zijn. Onbekend is wat precies de dagelijkse behoefte is. In de VS wordt voor grotere kinderen 75-250 mcg per dag als voldoende en safe beschouwd; voor kleinere kinderen wordt in de VS een correctie op basis van het lichaamsgewicht gehanteerd. In het UK is de dagelijkse inname door volwassenen 50-400 mcg (gemiddeld 128 mcg). Bij ons is de dagelijkse inname door volwassenen 48-96 mcg. Opportunuun hierbij is het antagonisme tussen molybdeen en koper/sulfaat.

Deficientie aan molybdeen uit zich o.a. door een te lage activiteit van het enzym xanthine-oxydase, wat o.a. leidt tot afwijkingen in het nicotinamidemetabolisme. Indien men door Crohn een stuk ileum moet missen werkt dat o.a. een molybdeentekort in de hand. Ook sommige zeldzame stofwisselingsziekten kunnen dat teweegbrengen. Lage innames van molybdeen zijn lokaal in China en Afrika gekoppeld aan meer kans op slokdarmkanker (dierexperimenteel is dit ook gevonden: zie 17).

Zeswaardig molybdeen wordt veel makkelijker opgenomen dan vierwaardig molybdeen. Molybdeensulfide wordt ongeveer in het geheel niet opgenomen. Verder wordt de resorptie van molybdeen in het algemeen door sulfaat en door silicaten geremd. Sulfaat bevordert verder de uitscheiding van molybdeen.

De LD50 van molybdeen hangt van de molybdeenverbinding af (oplosbare zijn toxischer); ze ligt bij proefdieren tussen de 60 en de 330 mg per kg lichaamsgewicht. Bij de mens induceert 4 mg MoO<sub>3</sub> per kubieke meter lucht longproblemen.

Molybdeen kan verder in principe de benutting van beta-caroteen in de darm verminderen en de vitamine A-status verslechteren (feitelijk hebben we het dan over interacties zoals die er zoveel zijn).

Bij ratten geeft 3,75 mg per kg lichaamsgewicht per dag reeds ernstige bijwerkingen, zoals gewrichtsafwijkingen, groeiremming etc. Het verbaast niet dat sulfaat dit soort effecten tegenwerkt.

Bij konijnen gaven doses van 0,025 en 0,5 mg per kg lichaamsgewicht per dag geen, maar 5 mg per kg lichaamsgewicht per dag wel bijwerkingen.

Hoge doses molybdeenoxide veroorzaken bij muizen goedaardige longtumoren. Verder blijkt molybdeen bij proefdieren inductie van diverse vormen van kanker door N-nitroso-verbindingen tegen te gaan.

Bij kalveren wordt bij doses boven 4,1 mg per kg lichaamsgewicht de spermatogenese aangetast.

Bij zwangere muizen werd bij 1,5 mg molybdeen per kg lichaamsgewicht per dag een verhoogde foetale sterfte gezien. Bij mannelijke ratten werd bij 2 mg molybdeen per kg lichaamsgewicht per dag groeiremming gezien. Voor alle duidelijkheid dit zijn kolossale doses; een mens krijgt uit de voeding per dag slechts ca. 0,1 mg per 50-80 kg binnen!!

Bij vrouwelijke ratten heeft 0,91 mg molybdeen per kg per dag geen effect op de fertiliteit; doses tot 16,7 mg per kg lichaamsgewicht per dag ook niet; wel was er bij 1,6 mg per kg rat per dag sprake van een verlengde cyclus, waren foetussen lager in gewicht etc. Voor een vrouw van 50 kg zou dit betekenen dat 45 mg molybdeen per dag of minder geen bijwerkingen geeft.

Over hoge doses bij de mens zelf is ook meer informatie beschikbaar. In Armenie is er een gebied waar de grond 77 mg molybdeen en 39 mg koper per kg grond bevat, resulterend in een inname 10-15 mg molybdeen en 5-10 mg koper per dag. Het xanthine-oxydase was bij hier levende personen verhoogd. Duidelijke relevante klinische verschijnselen waren er niet; een zwak punt van genoemde studie was dat er slechts ongeveer 50 personen bekeken zijn.

Met 4 jaar blootstelling aan 9,5 mg MoS<sub>2</sub> per kubieke meter lucht in een bepaalde fabriek bleek er van gewrichtsklachten en veel hoofdpijn sprake; de berekende dagelijkse inname was 10,2 mg per dag.

In ander onderzoek bij de mens vond men bij een blootstelling van molybdeen tot dagdoses van maximaal 1500 mcg, 24 dagen lang, geen bijwerkingen.

Op basis van het besproken onderzoek bij dieren en de mens alsmede op basis van ander onderzoek legt men de toxiciteitsgrens bij 0,9 mg per kg lichaamsgewicht per dag. Er wordt een veiligheidsfactor van 100 gekozen en dus wordt volgens de EFSA de tolerable upper safe level (UL) voor molybdeen voor mensen van 50 of 80 kg respectievelijk 0,45 en 0,72 mg per dag. De factor 100 wordt gehanteerd om mensen met bijvoorbeeld een lage inname van molybdeen-antagonist koper, te beschermen (hiervoor is een factor 10 in de genoemde factor 100 verdisconteerd). In ons land is de hoogste natuurlijke inname ca. 96 mcg per dag, maar in Duitsland waar de inname ongeveer het hoogst is van Europa is de dagelijkse inname 500 mcg per dag. Voor molybdeensuppletie is er uitgaande van de redenatie van de EFSA nog voldoende ruimte voor suppletie indien men derhalve molybdeen in een multi naast koper stopt. In de VS (26) hanteert men als safe upper limit 2000 mcg molybdeen per dag, het geen goed te verdedigen valt gezien de ruime Europese veiligheidsmarge.

Interessant is verder het gerandomiseerde onderzoek met tetrathiomolybdaat: bij de ziekte van Wilson blijkt 3 keer daags 20 mg tetrathiomolybdaat veel geschikter dan trientine om de stapeling van koper terug te draaien: er treedt in gerandomiseerd dubbelblind onderzoek dan aantoonbaar minder vaak neurologische verslechtering op wanneer tetrathiomolybdaat ipv trientine wordt gegeven. Ook voor molybdeen moet er voor hoge doses een aparte regeling komen (27).

De NPN heeft onlangs haar leden uitgenodigd om te gaan discussieren over welke doses er in de supplementen kunnen uitgaande van de door de EFSA aangegeven niveau's. Waarom komt de NPN niet met een inhoudelijk commentaar op de rapportage's van de EFSA? Eerst de gunstige juridische bijstelling van de Alliance of Health, waardoor Europa moeilijker een onredelijke regeling kan opleggen bagatelliseren en dan nu een inhoudelijk commentaar achterwege laten. Bij de NPN zijn er naar mijn mening te weinig academici in de top en die er zijn zijn niet goed genoeg. Ik zeg niet zomaar iets: ik ken er diverse en degenen waarmee ik gecommuniceerd heb bleken niet veel kennis in huis te hebben.

Dit artikel wordt vervolgd.

## Literatuurlijst

1. Ip C et al; J Agric Food Chem 48:2062-70; 2000.
2. Schrauzer GN; J Nutr 130:1653-6; 2000.
3. Burk RF et al; Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 15: 804-10; 2006.
4. Clausen J en Nielsen SA; Biol Trace Elem Res 15: 125-38; 1988.
5. Clark LC et al; JAMA 276:1957-63; 1996.
6. Kim YY en Mahan DC; J Anim Sci 79:942-8; 2001.
7. Schurgers LJ en Vermeer C; Haemostasis 30:298-307; 2000.
8. Cracium M et al; Int J Sports Med 19: 479-84; 1998.
9. Booth SL et al; Am J Clin Nutr 70: 368-77; 1999.
10. Harland BF en Harden-Williams BA et al; J Am Diet Assoc 94:891-4; 1994.
11. Mukherjee B et al; Toxicol Lett 150:135-43; 2004.
12. Thompson KH; Biofactors 10:43-51; 1999.
13. Kanna PS et al; J Biochem Mol Toxicol 17:357-65; 2003.
14. Kanna PS et al; World J Gastroenterol 9:1020-7; 2003.
15. Novelli M et al; Aging Clin Exp Res 17:351-7; 2005.
16. Willsky GR et al; Physiol Genomics 2006, 9 mei; Epub ahead of print; PMID 16684804.
17. Valstar E; Voedingsinterventie bij kanker; 2e druk 2004; ISBN 90-5860-192-7.
18. Chow CC et al; Clin Endocrinol (Oxf) 34 :413-6; 1991.
19. Ishizuki Y et al; Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 68:550-6; 1992.
20. Roffe C et al; Med Sci Monit 8: CR326-30; 2002.
21. Rodriguez-Moran M et al; Diabetes Care 26: 1147-52; 2003.
22. Gontijo-Amaral C et al; Eur J Clin Nutr 2006; Jun 21; Epub ahead of print.
23. Revilla-Monsalve C et al; Biomed Pharmacother 60: 182-5; 2006.
24. Coggeshall JC et al; Ann N Y Acad Sci 447: 389-92; 1985.
25. Sealey WM et al; Am J Clin Nutr 80:932-5; 2004.
26. Schuitemaker GE; Ortho 24: 130-3; 2006.
27. Brewer GJ et al; Arch Neurol 63: 521-7; 2006.