

MTHFR-genmutatie en chronische aandoeningen

Met een MTHFR-genmutatie is men genetisch vatbaar voor het ontwikkelen van chronische aandoeningen. Het geeft problemen in de zogenaamde (lever)methylatie. Methyleren is belangrijk voor de gezondheid. Wanneer de methylering niet goed verloopt dan heeft dit invloed op veel chronische aandoeningen. Het is eveneens een belangrijke regulator voor biologische veroudering (anti-aging). CYP-enzymen spelen een belangrijke rol in de methyleringsroute.

Problemen in de methylering kunnen in verband worden gebracht met o.a. **hartaandoeningen, diabetes, de ziekte van Alzheimer, ADHD, auto-immuunziekten, autisme, en ADHD**. Maar ze kunnen ook minder bekende gevolgen hebben bijvoorbeeld **open-kamerhoek glaucoom, migraine, bloedproppen, epileptische aanvallen, erectiele disfunctie en hypothyreoïdie**.



Wat is methylering?

Methylering vindt plaats in alle cellen van ons lichaam. Het werkt als een schakelaar die de genen aan en uit kan zetten. Problemen in de methylering kunnen ervoor zorgen dat u genetisch vatbaar bent voor het ontwikkelen van een ziekte, terwijl een goede methylering u ervan kan weerhouden die ziekte te ontwikkelen door de expressie van het ziektegerelateerde gen te blokkeren.

De methylering is betrokken bij o.a.:

- de genexpressie,
- de immuniteit,
- de ontgiftiging van de lever,
- de celvernieuwing,
- de energieproductie,
- de omzetting van neurotransmitters,
- de vorming en afbraak van hormonen,
- de histamineregulatie,
- de stressbeheersing.

Wat is MTHFR?

MTHFR (Methyleentetrahydrofolaatreductase) is een enzym dat betrokken is bij het methyleringsproces. MTHFR zet folaat of foliumzuur om in de actieve vorm (5-MTHF). Werkt de MTHFR goed dan blijft homocysteïne in evenwicht. Veel mensen hebben echter een mutatie (polymorfisme) in het MTHFR-gen dat leidt tot een slechte werking van het MTHFR-enzym. Dit kan leiden tot een **hoog homocysteïne** en **foliumzuur-en/of vitamine B 6 stapeling**, wat mensen kwetsbaarder maakt voor verschillende ziekten.

Er zijn twee mutaties mogelijk in het **MTHFR-gen; het C677T en het A1298C**. Afhankelijk van of u één of twee allelen (exemplaren) van de C677T-mutatie heeft, kunnen de niveaus van de MTHFR-enzymactiviteit met respectievelijk 33-35% of 70-75% dalen. Twee allelen van de A1298C-mutatie kunnen ervoor zorgen dat de MTHFR-enzymactiviteit met 39% daalt.

Foliumzuur is een B-vitamine die in wateroplosbaar is en van nature in heel veel voedingsmiddelen voorkomt. **Folaten die van nature in voedsel voorkomen**, zijn o.a. 5-methyltetrahydrofolaat (5-MTHF), 10-formyltetrahydrofolaat en 5-formyltetrahydrofolaat. **Foliumzuur verwijst naar de gesynthetiseerde, geoxideerde verbinding** die in de jaren '40 werd ontdekt. Het is de vorm die te vinden is in supplementen en voedingsmiddelen die met foliumzuur verrijkt zijn.

Glaucoom en MTHFR-C677T mutatie

Open-kamerhoek glaucoom is een vorm van glaucoom die het meeste voorkomt. Hierbij is sprake van een open kamer in de hoek van de voorste oogkamer tussen de iris en het hoornvlies. Bij de diagnose wordt er gekeken naar risicofactoren zoals een **hoge oogdruk, de leeftijd, een beschadigde oogzenuw, een beperkt gezichtsveld**, genetische factoren, ras en de extracellulaire matrix; de eromheen liggende cellen.

In onderzoeken is een hoge prevalentie gezien van een MTHFR-C677T mutatie bij patiënten met primaire open-kamerhoek glaucoom. De hoge homocysteïne en de ziektegevoeligheid van deze groep kunnen gedeeltelijk worden veroorzaakt door de aanwezigheid van het MTHFR-allel. Er zijn aanwijzingen dat een hoog homocysteïne wordt geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire problemen en occlusie van de bloedvaten van de centrale retinale ader. Homocysteïne kan vasculaire schade veroorzaken door een combinatie van de beschadiging van het endotheel, proliferatie van gladde spieren, activering van bloedplaatjes en trombogenese.

Verder kan homocysteïne endotheel-afhankelijke vasorelaxatie verminderen door het remmen van de omzetting van stikstofmonoxide. Dit veroorzaakt disfunctie van het endotheel als gevolg van een verminderde biologische beschikbaarheid van stikstofmonoxide.

Metalloproteïnasen (MMP's)

Homocysteïne brengt ook veranderingen op gang in de extracellulaire matrix (ECM). Het ontregelt de matrix metalloproteïnasen (MMP's) en hun remmers (metalloproteïnasen inhibiters/TIMP's). De MMP's zijn familie van proteolytische enzymen die extracellulaire matrix componenten **zoals collageen afbreken** en een belangrijke rol spelen in meerdere biologische processen waaronder de ontwikkeling en het moduleren van het weefsel zowel bij gezondheid als bij ziekte.

Een verhoogd homocysteïne brengt ook apoptose (celdood) op gang in **retinale ganglioncellen** door een **overstimulatie van de NMDA-receptoren** en caspase-3-activering. Caspases zijn enzymen met een belangrijk cysteïne-groep die eiwitten kunnen splitsen naar een aspartaatgroep. Zij vervullen een essentiële rol in de cel bij celdood. De schade die ontstaat, wordt versterkt door een gelijktijdige verhoging van homocysteïne en glutamaat.

In één onderzoek werd glaucoom geassocieerd met een hoog homocysteïne, niet vanwege een C677T-mutatie, maar als gevolg van het **Pseudo Exfoliatie Syndroom (PEX)** waarbij er zich in het oog sneeuwvlokachtige proteïnedeeftjes vormen. Een C677T-mutatie en een hoog homocysteïne komen vaker voor bij patiënten met occlusie van de centrale retinale ader. Dit is een aandoening waarbij kleine aderen die bloed van het netvlies afvoeren, worden geblokkeerd.

Migraine en MTHFR-C677T mutatie

Migraine is een veel voorkomende aandoening die wordt gekenmerkt door **terugkerende hoofdpijn met maag-darm, neurologische en autonome symptomen**. Migraine wordt onderverdeeld in verschillende typen, de meest voorkomende is migraine met aura, waarbij de migraine begint met (visuele) aurasymptomen. Daarnaast bestaat er ook migraine zonder aura. Van deze veel voorkomende vormen van migraine wordt vaak gemeld dat ze samen voorkomen met depressie, waardoor screening op migraine bij personen met depressie en omgekeerd een belangrijke klinische beoordeling is met impact op de diagnose, de behandeling en de prognose.

Beide aandoeningen kunnen een genetische achtergrond hebben. De mutatie MTHFR C677T wordt onafhankelijk in verband gebracht met **zowel migraine als depressie**. Dit MTHFR-gen is gelinkt aan het metabolisme van foliumzuur en homocysteïne. De omzetting van MTHFR 677C naar T (C677T) wordt gekenmerkt door een mutatie waarbij het aminozuur alanine in de plaats komt voor valine. Personen met de homozygote (TT) variant van deze mutatie vertoonden een hogere homocysteïne. Homocysteïne werkt prikkelend en kan migraine veroorzaken.

Een hoog homocysteïne is aangetoond bij personen met migraine met aura via een systematische review en meta-analyse met 15 onderzoeken van mensen met migraine. Er werd een verband gezien met een MTHFR C677T-mutatie. Bij niet-blanken was de MTHFR C677T-mutatie ook gekoppeld aan totale migraine. Gesteld kan worden dat mensen met migraine er baat bij kunnen hebben om te testen op MTHFR-genmutaties.

Bloedproppen en MTHFR-mutaties

Veranderingen in de activiteit van het enzym MTHFR kunnen leiden tot een hogere gevoeligheid voor het ontwikkelen van **arteriële en een veneuze trombo-embolische ziekten**. De klinische dossiers van patiënten met trombo-embolische aandoeningen van wie de arts een test had aangevraagd om het MTHFR-gen, homocysteïne en pro-trombotische markers te laten bepalen, zijn bestudeerd om te onderzoeken of er een verband bestaat tussen mutaties van het MTHFR-gen en het homocysteïneniveau bij verschillende ziekten.

In het onderzoek waren 334 bestanden opgenomen; 158 waren afkomstig van vrouwen en 176 van mannen. 63% procent had trombose gehad, 8% acute myocardischemie en 31% een longembolie. Patiënten met trombose hadden vaker een C677T-polymorfisme. Mensen met een longembolie hadden genotype 677TT en de AA1298. Een hoog homocysteïne in aanwezigheid van het T-allel in het C677T-gen en van het A-allel in het A1298C-gen zijn geassocieerd met acute myocardischemie en longembolie.

Epileptische aanvallen en MTHFR-C677T mutatie

In een aantal onderzoeken is een verband aangetoond tussen een verminderde activiteit van het MTHFR-gen en epilepsie. Patiënten met epilepsie of andere neurologische aandoeningen hebben vaak een hoog homocysteïne en een MTHFR C677T-mutatie. Het neurologische effect van een MTHFR-genmutatie is waarschijnlijk een combinatie van neurotoxiciteit door een tekort aan methionine en S-adenosylmethionine (SAMe) met als gevolg een ontregeling van de vorming van myeline en de omzetting van neurotransmitters en een verhoogd homocysteïne die een dysfunctie in het endotheel en verhoogde oxidatieve stress kan veroorzaken.

Erectiele disfunctie en MTHFR-C677T mutatie

Erectiele disfunctie wordt gedefinieerd als het onvermogen om een erectie te krijgen en te behouden. De prevalentie van **erectiele disfunctie** is erg hoog. Het treft 35-65% van de mannen ouder dan 50 jaar en de incidentie neemt toe met de leeftijd. Het moet als een multidisciplinair symptoom worden beschouwd, omdat er diverse oorzaken voor kunnen zijn.

Er zijn aanwijzingen dat een hoog homocysteïne en MTHFR-genmutaties een belangrijke rol kunnen spelen bij erectiele disfunctie en dit zou kunnen verklaren waarom reguliere medicatie bij sommige mannen geen effect heeft. In één onderzoek waren een MTHFR C677T-mutatie, een hoog homocysteïne en laag foliumzuur geassocieerd met erectiele disfunctie en was er geen reactie op reguliere medicatie.



Toen de onderzoekers aan de mannen, die niet reageerden, foliumzuur gaven naast reguliere medicatie verbeterden hun erecties. De onderzoekers concludeerden dat een MTHFR C677T-mutatie erectiemechanismen kan verstoren en dus verantwoordelijk kan zijn voor erectiele disfunctie. In het geval van een hoog homocysteïne en laag foliumzuur, kan reguliere medicatie mislukken wanneer deze niet vooraf wordt gegaan door een correctie in de waarden van homocysteïne en foliumzuur.

Hypothyreoïdie en MTHFR-mutatie

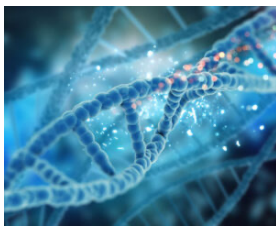
Wetenschappers zijn van mening dat MTHFR-genmutaties de oorzaak kunnen zijn van **onvruchtbaarheid bij mensen met hypothyreoïdie**. Daarom loont het de moeite om te screenen op MTHFR-genmutaties bij vrouwen met hypothyreoïdie die niet zwanger kunnen worden en hun partners wanneer de onvruchtbaarheid voortduurt zelfs nadat de schildklierfunctie is genormaliseerd.

Twee vrouwen met hypothyreoïdie met een lange geschiedenis van onvruchtbaarheid of herhaaldelijke miskramen dienden als voorbeeld voor deze strategie. Hun problemen rondom een succesvolle zwangerschap bleven onveranderd, ook nadat hun schildklierfunctie weer in balans was gebracht. Ze waren pas in staat om succesvol een zwangerschap te volbrengen toen hun MTHFR-genmutaties waren gedetecteerd en ze actief folaat (5-MTHF) kregen. Suppletie met actief folaat (5-MTHF) is één van de meest effectieve manieren om de methylering te ondersteunen en te herstellen in het geval er via DNA-onderzoek een MTHFR-genmutatie aan het licht is gekomen.

Wanneer het MTHFR-metabolisme verminderd is, gaat het omzetten van foliumzuur naar de actieve vorm niet goed. Met de actief folaat wordt het MTHFR-enzym omzeilt om de waarde aan te vullen. Het is belangrijk om niet te overdrijven met de hoeveelheid foliumzuur of andere methyl donors, want dit kan leiden tot overmethylering, wat ook weer tot problemen kan leiden. Veel mensen hebben een verhoogd foliumzuur in het serum die ze niet goed kunnen afbreken.

Dit komt **voornamelijk door suppletie van foliumzuur en voedingsmiddelen die met foliumzuur verrijkt zijn**. Daarom is de beste strategie om foliumzuur te laten bepalen en dit langzaam aan te vullen met suppletie, terwijl de methylering wordt verbeterd door middel van een dieet en andere interventies om de andere factoren zoals bijvoorbeeld het darmmicrobioom in balans te brengen. Een disbalans in het darmmicrobioom kan op zichzelf al leiden tot een verhoogd foliumzuur (en vitamine B 6).

Commentaar van Natuur Diëtisten Nederland



Via een **DNA-onderzoek kunt u erachter komen welke CYP-enzymen afwijken**. Aan de hand van uw speeksel wordt een DNA-analyse gemaakt. Het materiaal wordt daarna meteen vernietigd, zodat uw privacy zorgvuldig wordt gewaarborgd. Na 3 tot 4 weken ontvangt u de uitslag met een uitgebreid verslag en het DNA-paspoort in de vorm van een plastic kaartje ter grootte van het rijbewijs.

In het verslag wordt weergegeven wat het vermogen is van uw lever om **specifieke medicijnen af te breken of om te zetten** in werkzame stoffen. Met deze test kan **de apotheker** bepalen welke medicijnen in welke dosering het beste werken en de minste bijwerkingen geven.

Therapeuten met kennis van DNA kunnen hetzelfde, maar dan voor **kruiden en andere suppletie**. Ook bij tandheelkundige ingrepen of operaties kan de anesthesist bekijken welke verdoving veilig gebruikt kan worden zonder dat dit vervelende consequenties voor u heeft.

Monique van Iwaarde
Natuurdiëtist en orthomoleculair Therapeut

Referenties

- Bleich S. et al. Homocysteine and risk of open-angle glaucoma. J Neural Transm (Vienna). 2002 Dec;109(12):1499-504.
- Clement C.I. et al. Plasma homocysteine, MTHFR gene mutation, and open-angle glaucoma. J. Glaucoma.2009 Jan;18(1):73-8.
- Jünemann AGM. Et al. C677T variant in the methylentetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for primary open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol. 2005 Apr;139(4):721-3.
- Samaan Z. et al. Methylentetrahydrofolate reductase gene variant (MTHFR C677T) and migraine: a case control study and meta-analysis. BMC Neurol. 2011 Jun 2;11:66.
- Herrera E.L. et al. Polymorphisms C677T and A1298C of MTHFR Gene: Homocysteine Levels and Prothrombotic Biomarkers in Coronary and Pulmonary Thromboembolic Disease. Jan-Dec 2019;25:1076029618780344.
- D'Aco K.E. et al. Severe 5,10-methylentetrahydrofolate reductase deficiency and two MTHFR variants in an adolescent with progressive myoclonic epilepsy. Pediatr Neurol. 2014 Aug;51(2):266-70.

Kolínová M. et al. Moderate hyperhomocysteinemia in patients treated for epilepsy.

Prague Med Rep . 2006;107(2):227-41.

Lombardo F. et al. Treatment of erectile dysfunction due to C677T mutation of the MTHFR gene with vitamin B6 and folic acid in patients non responders to PDE5i. J Sex Med. 2010 Jan;7(1 Pt 1):216-23.

Allam M.M. et al. A hidden cause of infertility in hypothyroid patients. Clin Case Rep. 2020 Feb; 8(2): 374–378.

Pfeiffer CM. et al. Unmetabolized folic acid is detected in nearly all serum samples from US children, adolescents, and adults. J Nutr. 2015 Mar;145(3):520-31