

## Samenvatting Orthica Expert Clinic 'Vitamine B12 uitgelicht'

### *Vitamine B12 en gezondheid in volwassenen en ouderen*

**Locatie:** Educatiecentrum Atrium Innovations, Almere

**Sprekers:** Rosalie Dhonukshe-Rutten, PhD, Wageningen Universiteit en Andrea van Vuuren (afd. Scientific Services Orthica)

28 november en 12 december 2013

### **Samenvatting**

#### **Gezond ouder worden is een uitdaging**

Onze levensverwachting neemt nog steeds toe. De keerzijde is dat we wel in minder goede gezondheid ouder worden. Op dit moment heeft 40% van de ouderen een vitamine D tekort, 25% heeft een vitamine B12 tekort en 1% lijdt aan ondervoeding, echter 44% heeft een verhoogd risico op ondervoeding (de Groot EJCN 1998, van der Wielen Lancet 1995, van Asselt, Am J Clin Nutr 1998).

#### **Wat is vitamine B12?**

Vitamine B12 staat voor cobalamine. In het algemeen verwijst B12 naar een groep cobaltbevattende vitameren die beter bekend staan als cobalaminen. Hieronder valt cyanocobalamine, hydroxycobalamine, adenosylcobalamine en methylcobalamine.

#### **Wat doet vitamine B12?**

Adenosylcobalamine en methylcobalamine zijn de vitameren die in het lichaam actief zijn, waarbij adenosylcobalamine cofactor is van methylmalonyl Coenzym A Mutase (MUT). MUT speelt een rol in de vetzuursynthese en is nodig voor de aanmaak van myeline (isolatie van de zenuwbanen). Methylcobalamine is cofactor is van 5-methyltetrahydrofolaat-homocysteïne methyltransferase (MTR). Dit enzym is nodig voor de omzetting van homocysteïne in methionine en de aanmaak van SAME, de belangrijkste methyl donor in het lichaam. SAME doneert zijn methylgroep aan meer dan 80 methylatiereacties met betrekking tot DNA synthese (rode bloedcellen, sneldelende slijmcellen) en neurotransmitters.

#### **Waar zit vitamine B12 in en hoeveel krijgen we binnen?**

Bacteriën zijn de enige organismen die vitamine B12 kunnen synthetiseren, ook dieren halen ze uit bacteriën die tot hun microbiota horen. Daarom halen we vitamine B12 voornamelijk uit dierlijke producten: zuivel, vlees, vis, eieren, schaaldieren. Lever en leverproducten bevatten zeer grote hoeveelheden vitamine B12. In sommige algen en zeeiwieren komt een stof voor die op vitamine B12 lijkt. Deze stof is echter inactief als vitamine. De bijdrage van vitamine B12 geproduceerd door de menselijke microbiota is vermoedelijk minimaal. In Nederland krijgen mannen gemiddeld 5.7 µg/dag binnen uit de voeding en vrouwen 4.3 mcg/dag. De aanbevolen dagelijkse hoeveelheid is 2.8 mcg/dag.

#### **Hoe wordt vitamine B12 opgenomen?**

De opnameroute van B12 is complex. Maagzuur en pepsine moeten vitamine B12 eerst losmaken uit de voedselmatrix, waarna vitamine B12 gebonden wordt aan R-proteïnen. R-proteïnen worden afgebroken in de dunne darm door verteringsenzymen, waarna het – dankzij de minder zure omgeving – gebonden wordt aan een ander transporteiwit, intrinsieke factor (IF), geproduceerd door de maagwand. Darmcellen kunnen dit complex vervolgens opnemen. Na opname bindt vitamine B12 zich aan transporteiwitten. 80% wordt vervoerd door Transcobalamine I (haptocorrine) en is bedoeld

voor opslag. 20% wordt vervoerd door het biologisch actieve Transcobalamine II (holotranscobalamine of holoTC). In een gemiddeld dieet wordt 1-3 mcg per maaltijd geabsorbeerd vanwege de beperkte capaciteit van de Intrinsieke Factor. Naarmate de leeftijd vordert, wordt er minder vitamine B12 opgenomen. Het lichaam kan vitamine B12 ook passief opnemen over de lengte van het hele maag-darmkanaal. Er is dan geen intrinsieke factor nodig. Het lichaam neemt 1,2% van het aangeboden vitamine B12 passief op.

### **Oorzaak vitamine B12-tekort**

Een kwart van de 65-plussers heeft door een verminderde opname een verlaagd vitamine B12-gehalte of echt een tekort. Over de hele Nederlandse populatie is dat naar schatting 10%. De meest voorkomende oorzaak van een vitamine B12-tekort is een verstoorde opname. Wanneer bijvoorbeeld het maagslijmvlies beschadigd is, ontstaat er op den duur een vitamine B12-tekort, omdat het lichaam geen maagzuur, pepsine en/of intrinsieke factor kan aanmaken. Wees daarom alert bij mensen met hypo- en achloorhydrie, atrofische gastritis, maagresectie, deficiëntie van de intrinsieke factor of pancreasenzymen, coeliakie, bacteriële overgroei van de dunne darm en parasitaire infecties zoals giardia lamblia. Ook het gebruik van medicatie waaronder metformine (antidiabeticum) of langdurig gebruik van een protonpompremmer (maagzuurremmers), kan een vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. Een vitamine B12-deficiëntie kan ook, zij het zelden, ontstaan bij een voedingsdeficiëntie ten gevolge van een streng vegetarisch dieet.

### **Hoe stel je de diagnose?**

Pas als de eerste klinische symptomen zich voordoen, kan de diagnose worden gesteld. De standaard test (serum B12) voor de bepaling van de B12-status geeft niet altijd voldoende informatie. De afkappunten staan ter discussie. Deze test meet de totale hoeveelheid vitamine B12 in het bloed. Echter van de totale hoeveelheid is slechts 6-20% beschikbaar voor stofwisselingsreacties op celniveau. Dit is het actief-B12, dat gebonden is aan Transcobalamine II (Holo-Transcobalamine II). Actief B12 daalt sneller dan het serum-B12. Met het meten van het actief B12 is een tekort eerder aan te tonen. Twee andere markers vertellen indirect iets over de B12-status namelijk homocysteïne en methylmalonzuur (MMA), die beide stijgen als gevolg van een B12-tekort. Omdat 20-25% van de patiënten met een vitamine B12-deficiëntie geen anemie heeft, wordt de diagnose vaak niet tijdig gesteld. Als geen tijdige behandeling plaatsvindt, neemt de kans op neurologische restverschijnselen toe. Meer over diagnostiek leest u in Voedingswaarde Juni 2013

### **Wat zijn de symptomen bij tekort?**

Omdat vitamine B12 essentieel is voor celdeling ondervinden lichaamscellen die actief delen de eerste problemen, zoals de aanmaak van rode bloedcellen en de vernieuwing van slijmvliezen. Dat kan zich uiten in symptomen zoals vermoeidheid, gebrek aan eetlust en hoofdpijn. Door de rol van vitamine B12 bij de vorming van myeline treden er eerst veranderingen op in de isolatie van de lange zenuwbanen die naar voeten en handen lopen. Voeten en handen gaan tintelen en worden uiteindelijk gevoelloos. Later treden ook geheugenproblemen en coördinatiestoornissen op.

Samenvattend spelen klachten zich af op het gebied van neurologie (aantasting van de myelineschede), hart en bloedvaten (verhoogde homocysteïnespiegel), psychologie en psychiatrie (verstoorde methylering, die nodig is voor aanmaak van neurotransmitters) en vermoeidheid (verstoorde aanmaak van rode bloedcellen).

### **De vitamine B12-vormen en hun eigenschappen**

Vitamine B12 komt in de voeding voor in de co-enzymatische vormen 5-deoxyadenosyl- en methylcobalamine, gebonden aan eiwitten. In deze actieve vorm is vitamine B12 noodzakelijk als co-factor van een aantal belangrijke enzymen. In het bloedplasma vindt men voornamelijk methylcobalamine, in het weefsel voornamelijk adenosylcobalamine. In voeding en voedingssupplementen wordt vaak cyanocobalamine gebruikt.

### **Cyanocobalamine**

Deze synthetische vorm van vitamine B12 wordt ook het meest toegepast in klinisch onderzoek, omdat dit een stabiele vorm is. In het lichaam kan deze vorm van cobalamine, net als alle andere vormen omgezet worden naar de co-enzymatische vormen methyl- of 5-deoxyadenosylcobalamine. Hierbij komen zeer kleine hoeveelheden cyanide vrij die lager zijn dan bij gewone voeding vrijkomt. Dit heeft dus geen schadelijke gevolgen. Alleen rokers zijn minder goed in staat cyanocobalamine om te zetten in de actieve vormen, omdat zij een overschot aan cyanide in hun weefsels hebben. Deze mensen zijn beter af met de co-enzymatische vormen van B12 (methyl- en adenosylcobalamine).

### **Methyl- en adenosylcobalamine**

Sommige gezondheidsprofessionals zien dat hun patiënten beter reageren op methylcobalamine en/of adenosylcobalamine. Zij concluderen dat veel van hun patiënten niet in staat zijn om B12 te methyleren. Sommigen voeren aan dat cyanocobalamine een strakke verbinding is die überhaupt moeilijk is om te zetten. Hiervoor is geen wetenschappelijke onderbouwing te vinden. Wel is bekend dat vitamine B12 verminderd geactiveerd wordt bij bepaalde genetische polymorfismen en bij geneesmiddelgebruik zoals een aantal anticonvulsiva. Er is geen verschil in absorptie tussen de verschillende vormen van cobalamine.

### **Hydroxycobalamine**

Tenslotte is er hydroxycobalamine een natuurlijk vorm die wordt toegepast in injecties. Ook deze vorm dient eerst nog omgezet te worden in de co-enzymatische vormen van vitamine B12.

### **Wat te doen bij een tekort; injecties of tabletten?**

Patiënten met opnamestoornissen worden vaak behandeld met vitamine B12-injecties rechtstreeks in de spieren, waarvoor ze op regelmatige tijdstippen naar de huisarts of het ziekenhuis moeten. Dat is niet altijd nodig. Het lichaam kan vitamine B12 ook passief opnemen over de lengte van het hele maag-darmkanaal. Er is dan geen intrinsieke factor nodig. Patiënten kunnen dus ook geholpen worden met hooggedoseerde vitamine B12-supplementen, waarvan ongeveer 1% passief wordt opgenomen. Op die manier wordt er uiteindelijk voldoende vitamine B12 opgenomen in het lichaam. De minimale effectieve orale dosering bij een tekort is 647-1032 mcg/dag. Bij slikproblemen, moeite met therapietrouw of bij ernstige klinische symptomen is parenterale toediening aangewezen.

*Duyvendak, M. and G.J. Veldhuis, [Oral better than parenteral supplementation of vitamin B12]. Ned Tijdschr Geneesk, 2009. 153: p. B485.*

*Eussen, S.J., et al., Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. Arch Intern Med, 2005. 165(10): p. 1167-72.*

### **Wordt vitamine B12 door het mondslijmvlies opgenomen?**

Alleen deeltjes die kleiner zijn dan 100 dalton kunnen door het mondslijmvlies worden opgenomen. Het moleculair gewicht van vitamine B12 is 1357 dalton. Daardoor is het zeer onwaarschijnlijk dat er veel vitamine B12 door het mondslijmvlies wordt opgenomen. Zuigtabletten zijn daarentegen geschikt voor mensen met slikproblemen.

*Sharabi, A., et al., Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. Br J Clin Pharmacol, 2003. 56(6): p. 635-8.*

### **Wat is de rol van Foliumzuur?**

Toediening van foliumzuur laat verbetering zien van de bloedwaarden (Hb en MCV). Daarom is het aan te raden eerst een B12-tekort uit te sluiten, voordat foliumzuur gesuppleerd wordt. Vitamine B12 is nodig om foliumzuur te activeren. Actief foliumzuur (Metafolin®) heeft geen vitamine B12 nodig en maskeert een B12-tekort niet. Bovendien is Metafolin® sterker in het verlagen van de homocysteïnespiegel.

### **Klinisch onderzoek**

Op lange termijn is een vitamine B12-tekort vermoedelijk betrokken bij cognitieve achteruitgang, osteoporose en hart- en vaatziekten. Vitamine B12 ondersteunt methylering die homocysteïne laag houdt en bijdraagt aan de aanmaak van o.a. neurotransmitters en fosfolipiden. Is het verband met genoemde aandoeningen 'keihard' bewezen? Eigenlijk niet. Er kunnen geen eenduidige conclusies uit onderzoek getrokken worden, wellicht speelt de interactie met foliumzuur een rol, men weet niet of homocysteïne oorzaak of indicator is en men kiest vaak niet de goede markers of gevoelige uitkomstmaten.

Wel is duidelijk dat zowel homocysteïne als een lage B-vitaminestatus risicofactoren zijn voor cognitieve achteruitgang. Interventiestudies moeten hier meer duidelijkheid over verschaffen, maar tonen tot nu toe weinig of geen effect. Wellicht zouden de studies een langere looptijd moeten hebben. Het gebruik van hersenscans (MRI) is een objectieve manier om cognitieve achteruitgang te meten. Een klinische studie met 300 deelnemers gaf wel een gunstig resultaat: een B-complex (0,8 mg foliumzuur, 0,5 mg B12 en 20 mg B6; 24 maanden) verminderde de krimp van de hersenen.

Homocysteïne is ook een grote risicofactor voor osteoporose, maar bewijs uit klinische trials is beperkt. In Nederland is een klinische studie (B-PROOF) uitgevoerd, waarbij ook Dhonukshe-Rutten als onderzoekster betrokken is. De resultaten van deze twee jaar durende trial (500 µg B12 en 400 µg foliumzuur) worden in de nabije toekomst bekend gemaakt.