

# NUTRIËNTENWIJZER

## Vitamine B<sub>12</sub>

Van alle dertien vitamines is de chemische structuur van vitamine B<sub>12</sub> als laatste opgehelderd: pas in 1956.<sup>1</sup> Toch dacht chirurg Combe uit Edinburgh al in 1824 dat een tekort aan een bepaalde stof in de voeding verantwoordelijk was voor perniciëuze anemie.<sup>1</sup> Iets meer dan een eeuw later, in 1926, ontdekten de Amerikaanse medisch onderzoeker Minot en de Amerikaanse huisartsen Murphy en Whipple dat in lever een stof zat, die deze anemie kon genezen.<sup>1</sup> Ze kregen hiervoor in 1934 de Nobelprijs voor Geneeskunde.

### Opname

Vitamine B<sub>12</sub> is een complex molecuul met een centrale plaats voor het mineraal kobalt. Het wordt daarom ook wel cobalamine genoemd. Vitamine B<sub>12</sub> komt in het lichaam voor in twee metabool-actieve vormen: 5-deoxyadenosylcobalamine zit vooral in weefsels en erythrocyten, en methylcobalamine zit vooral in het plasma. Ook in de voeding zitten deze co-enzymatische vormen, maar dan wel gebonden aan eiwitten. In de maag wordt vitamine B<sub>12</sub> hieruit vrijgemaakt onder invloed van maagzuur en proteolytische enzymen zoals pepsine.<sup>1</sup> In supplementen zit vitamine B<sub>12</sub> in ongebonden toestand in de vorm van Cyanocobalamine, Methyl- en adenosylcobalamine en Hydroxycobalamine (zie KADER 1). Al deze vormen worden even goed opgenomen. Vitamine B<sub>12</sub> kan actief en in veel mindere mate ook passief worden opgenomen in het lichaam.<sup>1</sup>

### Een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> komt meestal door opnameproblemen

Voor actieve opname moet vitamine B<sub>12</sub> eerst gebonden zijn aan *intrinsic factor*, een glycoproteïne en een bestanddeel van maagsap, dat wordt geproduceerd door het maagslijmvlies. Het zo gevormde vitamine B<sub>12</sub>-intrinsic-factor-complex kan worden opgenomen na binding aan receptoren in het ileum. Deze receptoren raken verzadigd bij doseringen tussen 1,5 en 2,5 mcg vitamine B<sub>12</sub>.<sup>1</sup> Daarom neemt het absorptiepercentage af bij toenemende doseringen vitamine B<sub>12</sub>. De opname is circa 50% bij een dosering van 1 mcg vitamine B<sub>12</sub> en nog maar 20% bij een dosering van 5 mcg.<sup>1</sup> Passieve opname van vitamine B<sub>12</sub> vindt plaats via diffusie

over de gehele lengte van het maagdarmkanaal en hiervoor is geen intrinsic factor nodig. Gemiddeld wordt 1% van oraal toegediende vitamine B<sub>12</sub> op deze manier opgenomen.<sup>1</sup>

### Werkingsmechanisme

Vitamine B<sub>12</sub> is nodig voor de aanmaak van rode bloedcellen en voor een goede werking van het zenuwstelsel. Zo speelt het een rol bij de vorming van de myelineschede in de zenuwen.<sup>1</sup> Vitamine B<sub>12</sub> fungeert als cofactor voor twee belangrijke enzymen. Methylcobalamine is nodig voor het enzym methioninesynthase en 5-deoxyadenosylcobalamine is cofactor van het enzym L-methylmalonyl-CoA-mutase.<sup>1</sup> Methioni-



William Parry  
Murphy



George Hoyt  
Whipple



George Richards  
Minot

nesynthase is een foliumzuur-afhankelijk enzym, dat nodig is voor de aanmaak van methionine uit homocysteïne en daarmee voor de synthese van onder meer DNA. Daarom is relatief veel vitamine B<sub>12</sub> nodig tijdens de groei en in weefsels met een snelle celdeling, zoals beenmerg, epitheelweefsel van het maagdarmkanaal, zenuwweefsel en tijdens de zwangerschap.<sup>1</sup> Het andere enzym waarvan vitamine B<sub>12</sub> cofactor is, L-methylmalonyl-CoA-mutase, speelt een rol bij de productie van energie uit vet en eiwitten en bij de synthese van vetzuren en hemoglobine.<sup>1</sup>

### Aanbevolen hoeveelheid

Onlangs heeft de Europese Voedsel Autoriteit (EFSA) nieuwe richtlijnen opgesteld voor de inname van vitamine B<sub>12</sub>.<sup>3</sup> Deze EFSA-aanbeveling ligt fors hoger dan de huidige Nederlandse aanbeveling (zie TABEL 1).<sup>4</sup>

Vitamine B<sub>12</sub> zit uitsluitend in dierlijke producten, zoals melk, melkproducten, vlees, vleeswaren, vis en eieren. Van de inname van vitamine B<sub>12</sub> in Nederland is gemiddeld 38% afkomstig van zuivel, 30% van vlees(waren) en 10% van vis.<sup>5</sup> Uit de Voedselconsumptiepeiling blijkt dat volwassen mannen gemiddeld 4,8-5,4 mcg vitamine B<sub>12</sub> per dag binnenkrijgen. Bij volwassen vrouwen is de gemiddelde inname tussen 3,6 en 4,2 mcg. Van de vrouwen tussen 19 en 30 jaar krijgt 8% minder dan 2 mcg vitamine B<sub>12</sub> uit de voeding binnen, wat volgens de Gezondheidsraad de gemiddelde behoefte is. Bij vrouwen tussen 31 en 50 jaar gaat het om 5%.<sup>5</sup> Zij lopen dus risico op een tekort, zeker als de hogere EFSA-aanbeveling wordt aangehouden.

### Deficiënties

Vitamine B<sub>12</sub> is de enige in water oplosbare vitamine die in het lichaam wordt opgesla-



### Vitamine B<sub>12</sub> zit uitsluitend in dierlijke producten, zoals melk, vlees, vis en eieren

gen. Gemiddeld is er 2-3 mg vitamine B<sub>12</sub> in het lichaam opgeslagen, waarvan ongeveer de helft in de lever.<sup>3</sup> Door deze voorraad ontstaat een tekort vaak pas na enkele maanden of zelfs een jaar.<sup>2</sup> Een tekort aan vitamine B<sub>12</sub> komt meestal niet door een tekort in de voeding, maar door opnameproblemen. Een tekort kan leiden tot macrocytaire anemie, een vorm van bloedarmoede met kenmerkende megaloblasten in het beenmerg en soms in het bloed.<sup>6</sup> Als het tekort veroorzaakt is door atrofische gastritis, wordt dit ook wel perniciëuze anemie genoemd.<sup>6</sup> Dit is een auto-immuunziekte waarbij het lichaam antistoffen maakt tegen de pariëtale

**TABEL 1:** Aanbevolen Dagelijkse Hoeveelheid (ADH) voor vitamine B<sub>12</sub> van de Gezondheidsraad en van EFSA.

Leeftijd	ADH (mcg/dag) Gezondheidsraad 2003 <sup>4</sup>	ADH (mcg/dag) EFSA 2015 <sup>3</sup>
0-6 maanden	0,4	-
6-12 maanden	0,5	1,5
1-3 jaar	0,7	1,5
4-8 jaar	1,3	1,5-2,5
9-13 jaar	2,0	2,5-3,5
Vanaf 14 jaar	2,8	4
Zwangere vrouwen	3,2	4,5
Lacterende vrouwen	3,8	5

## KADER 1: VORMEN VAN VITAMINE B<sub>12</sub>

### Cyanocobalamine

Deze synthetische vorm van vitamine B<sub>12</sub> wordt 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, worden omgezet naar de co-enzymatische vormen methyl- of 5-deoxyadenosylcobalamine. Hierbij komen zeer kleine hoeveelheden cyanide vrij, minder dan bij gewone voeding vrijkomt. Dit heeft 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 B<sub>12</sub> (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 vitamine B<sub>12</sub> te methyleren of 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 B<sub>12</sub> 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

Ten slotte is er hydroxycobalamine, een natuurlijke vorm die wordt toegepast in injecties. Ook deze vorm dient eerst nog te worden omgezet in de co-enzymatische vormen van vitamine B<sub>12</sub>.



In de Verenigde Staten krijgen alle 50-plussers het advies extra vitamine B<sub>12</sub> in de vorm van supplementen of verrijkte voeding te gebruiken.<sup>8</sup>

cellen van de maagwand of tegen de door deze cellen geproduceerde intrinsic factor. Een tekort kan ook neurologische gevolgen hebben, zoals tintelingen in de vingers, parasthesie, geheugenverlies, coördinatiestoornissen of ataxie en spierzwakte in de benen.<sup>2</sup> Deze verschijnselen van een vitamine B<sub>12</sub>-tekort zijn onafhankelijk van de anemie. Ze kunnen namelijk ook optreden zonder dat er sprake is van anemie.<sup>6</sup> Bij een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie werden vroeger meestal intramusculaire vitamine B<sub>12</sub>-injecties voorgeschreven. Tegenwoordig hebben supplementen met 1.000 mcg vitamine B<sub>12</sub> de voorkeur van het Nederlands Huisartsen Genootschap.<sup>6</sup>

### Diagnose

De standaardtest voor de bepaling van de vitamine B<sub>12</sub>-status is het meten van de totale hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> in het serum. Deze test geeft niet altijd voldoende informatie en de afkappunten staan ter discussie. Het probleem is dat slechts 6-20% van de totale hoeveelheid vitamine B<sub>12</sub> beschikbaar is voor stofwisselingsreacties op celniveau. Het gaat dan om actief vitamine B<sub>12</sub>, dat gebonden is aan transcobalamine II (holo-transcobalamine II). Actief vitamine B<sub>12</sub> daalt sneller dan het serum vitamine B<sub>12</sub>. Door het meten van actief vitamine B<sub>12</sub> in het serum is een tekort daardoor eerder aan te tonen. Daarnaast zijn er ook functionele parameters die indirect iets vertellen over de vitamine B<sub>12</sub>-status, namelijk homocysteïne en methylmalonzuur. Deze stoffen hopen zich op bij een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>, omdat de enzymen methioninesynthase en L-methylmalonyl-CoA-mutase dan niet meer goed werken. Omdat 20-25% van de patiënten met een vitamine-B<sub>12</sub>-deficiëntie geen anemie heeft, wordt de diagnose vaak niet tijdig gesteld. Als geen tijdige behan-

deling plaatsvindt, neemt de kans op neurologische restverschijnselen toe. Meer over diagnostiek leest u in *Voedingswaarde*, juni 2013.

### Suppletieadvies

Hieronder worden verschillende risicogroepen voor een vitamine B<sub>12</sub>-tekort besproken.

#### Ouderen

Ouderen hebben vaak een tekort aan intrinsic factor of atrofische gastritis. Hierdoor heeft 12 tot 25% van de ouderen in Nederland een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>.<sup>7</sup> Toch is er geen algemeen advies van de Gezondheidsraad voor suppletie, in tegenstelling tot de Verenigde Staten. Daar krijgen alle 50-plussers het advies voor extra vitamine B<sub>12</sub> in de vorm van supplementen of verrijkte voeding.<sup>8</sup>

#### Vegetariërs en veganisten

Wie mindert met dierlijke producten, krijgt automatisch minder vitamine B<sub>12</sub> binnen. Bij vegetariërs die genoeg zuivel en eieren eten, hoeft dat niet meteen een probleem te zijn. Bij veganisten ligt het anders. Daarom adviseert de Gezondheidsraad 2,8 mcg vitamine B<sub>12</sub> in de vorm van supplementen of verrijkte voedingsmiddelen aan veganisten.<sup>7</sup> Het suppletie-advies is extra belangrijk voor lacterende veganistische moeders. Zonder extra vitamine B<sub>12</sub> voor de moeder heeft de baby een hoog risico op neurologische klachten.<sup>7</sup>

#### Maag-, darmresecties en bariatrische chirurgie

Ingrepen in het maagdarmkanaal gaan vaak ten koste van de opname van vitamine B<sub>12</sub>, ten gevolge van een verminderde aanmaak van intrinsic factor en maagzuur. Bij een maagresectie wordt daarom een vitamine B<sub>12</sub>-supplement geadviseerd.<sup>1</sup> Na een maagband en *gastric sleeve* wordt een dagelijkse multivitamine

met 100% van de ADH van vitamine B<sub>12</sub> geadviseerd en na een *gastric bypass* en *duodenal switch* elk kwartaal een vitamine B<sub>12</sub>-injectie of een hooggedoseerd dagelijks supplement.<sup>9</sup>

#### Inflammatoire darmziekten en coeliakie

Een vitamine B<sub>12</sub>-tekort treedt vaak op bij inflammatoire darmziekten waarbij het terminale ileum is aangedaan, wat ten koste gaat van de absorptie. Dit komt vaker voor bij de ziekte van Crohn dan bij colitis ulcerosa. Suppletie met vitamine-B<sub>12</sub> is dan gewenst.<sup>1</sup> Ook bij coeliakie komen vaak B<sub>12</sub>-tekorten voor, maar suppletie is daar geen standaard advies.<sup>1</sup>

#### Toxiciteit

Vitamine B<sub>12</sub> staat bekend als een veilige vitamine; er zijn geen nadelige effecten op het lichaam bekend van hoge doseringen uit voeding of supplementen. EFSA heeft daarom geen veilige bovengrens opgesteld.<sup>3</sup>

#### Interacties

Er zijn verschillende medicijnen die de opname van vitamine B<sub>12</sub> remmen. De belangrijkste worden hieronder beschreven. Daarnaast wordt ook ingegaan op de interactie met foliumzuur.

#### Maagzuurremmers

Langdurig gebruik van maagzuurremmers vergroot de kans op een vitamine B<sub>12</sub>-tekort.<sup>7</sup> Protonpompremmers (zoals omeprazol) en de H<sub>2</sub>-receptorantagonisten (zoals cimetidine) remmen de aanmaak van maagzuur en pepsine, waardoor vitamine B<sub>12</sub> minder goed wordt vrijgemaakt van het voedingseiwit. Voor eenvoudige OTC maagzuurproducten (zoals Rennie®, Maalox® en Gaviscon®) geldt dit niet, omdat deze producten alleen overtollig maagzuur afbreken.

#### Metformine

Diabetespatiënten die lang-



Ingrepen in het maagdarmkanaal gaan vaak ten koste van de opname van vitamine B<sub>12</sub>.

durig metformine gebruiken, hebben bijna 2,5 keer zoveel kans op een tekort aan vitamine B<sub>12</sub>. Dit blijkt uit een recente meta-analyse op basis van in totaal 29 studies onder ruim 8.000 patiënten.<sup>10</sup> Een laag vitamine B<sub>12</sub>-gehalte komt voor bij 22% van de diabetespatiënten.<sup>11</sup> Toch is de relatie tussen vitamine B<sub>12</sub>-spiegels en het optreden van klinische verschijnselen niet helemaal duidelijk.<sup>11</sup> De Nederlandse Diabetes Federatie raadt het screenen van de vitamine B<sub>12</sub>-spiegel daarom alleen aan bij patiënten die langer dan 3 jaar metformine gebruiken en die klachten hebben die passen bij een vitamine B<sub>12</sub>-tekort of een slechte voedingstoestand.<sup>11</sup>

#### Foliumzuur

Vaak wordt gedacht dat een

hoge dosering foliumzuur een vitamine B<sub>12</sub>-tekort zou maskeren; het Hb-gehalte en de grootte van de erythrocyten zouden erdoor verbeteren, terwijl het vitamine B<sub>12</sub>-tekort blijft bestaan. Een dergelijk maskerend effect is echter nooit eenduidig vastgesteld. Uit onderzoek onder ruim 2.500 Ierse studenten blijkt dat extra foliumzuur een vitamine B<sub>12</sub>-tekort bij jongvolwassenen niet maskeert.<sup>12</sup> Bovendien wordt een vitamine B<sub>12</sub>-deficiëntie tegenwoordig vastgesteld aan de hand van de serumwaarden van vitamine-B<sub>12</sub> of methylmalonzuur, en daarop heeft foliumzuur geen invloed.

#### Recent onderzoek

Vitamine B<sub>12</sub> is belangrijk voor de vaatfunctie, zo blijkt

uit een Chinese interventiestudie onder 43 gezonde vegetariërs. De deelnemers kregen gedurende 12 weken een supplement met 500 mcg vitamine B<sub>12</sub> per dag of een placebo. Vitamine B<sub>12</sub>-suppletie ging niet alleen gepaard met een significante stijging van het vitamine B<sub>12</sub>-gehalte en een daling van het homocysteïne-gehalte in het bloed. Het opvallendste resultaat was een verbetering van de vaatfunctie, gemeten met *flow-mediated vasodilatation* (FMD) en *intima-media thickness* (IMT).<sup>13</sup>

De literatuurreferenties vindt u hier: [www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online](http://www.voedingswaarde-vakblad.nl/over-het-tijdschrift/voedingswaarde-online)