



Onmisbaar voor jong en oud

VITAMINE B12

Vitamine B12 is een bijzonder vitamine: het komt voor in verschillende vormen maar slechts enkele zijn bruikbaar voor de mens, het wordt in tegenstelling tot andere wateroplosbare vitaminen als reserve opgeslagen in het lichaam en tekorten kunnen ernstige gevolgen hebben voor de gezondheid.

Stof genoeg dus voor een grondige doorlichting en update van het vitamine B12-verhaal.

Vitamine B12, ook bekend als cobalamine, is een wateroplosbaar vitamine en een essentieel nutriënt. Voldoende vitamine B12 innemen is dus een vereiste voor de instandhouding van een goede gezondheid.

FYSIOLOGISCHE FUNCTIE VAN VITAMINE B12

Vitamine B12 beïnvloedt diverse cellulaire processen. Het speelt een rol in de celdeling en de synthese van DNA, in het homocysteïne- en energiemetabolisme, in de aanmaak van nieuwe bloedcellen en bij de neurologische ontwikkeling en werking (figuur 2 en 3).

Vitamine B12 en in het bijzonder methylcobalamine fungeert als cofactor voor methioninesynthase (MTR). Methioninesynthase heeft twee belangrijke functies. Het voorkomt dat homocysteïne accumuleert

in de cellen en de weefsels. Zo'n opstapeling verhoogt het risico op vaatziekten, beroertes en verschillende kankers. Methioninesynthase zorgt ook voor de aanmaak van het aminozuur methionine. Methionine is essentieel voor de synthese van eiwitten en is betrokken in verschillende cellulaire methylatieprocessen dankzij zijn verdere omzetting naar onder meer S-adenosylmethionine (SAM) en S-adenosylhomocysteïne (SAH). Als er te weinig vitamine B12 beschikbaar is, vermindert de activiteit van methioninesynthase, verhoogt het serumhomocysteïnegehalte, verlaagt de methylatie in de cellen en kan ook het aanwezige folaat onvoldoende worden gebruikt. Als folaat niet meer beschikbaar is voor de synthese van deoxyribonucleotiden in de cellen wordt de DNA-synthase geremd, met hematologische afwijkingen tot gevolg (3).

Vitamine B12 en in het bijzonder adenosylcobalamine fungeert als cofactor voor L-methylmalonyl-coenzym A-mutase, dat nodig is voor de omzetting van L-methylmalonyl-coenzym A naar succinyl-coenzym A via deoxyadenosylcobalamine. Bij een vitamine B12-tekort

KORT

Vitamine B12 is een wateroplosbaar vitamine en essentieel voor de mens. Het is ook een bijzonder vitamine want het komt in verschillende vormen voor. De bioactieve, voor de mens bruikbare vormen zijn enkel terug te vinden in dierlijke producten.

Vitamine B12 is betrokken bij een reeks belangrijke biologische processen.

Het speelt een rol in de celdeling en de synthese van DNA, in het homocysteïne- en energiemetabolisme, in de aanmaak van nieuwe bloedcellen en bij de neurologische ontwikkeling en werking.

De absorptie van vitamine B12 is complex en kan door verschillende endogene factoren worden beperkt. De absorptie loopt ook minder efficiënt naarmate men ouder wordt.

Dankzij een hoge vitamine B12-opslag in het lichaam komt een vitamine B12-tekort zelden voor bij gezonde individuen. Bepaalde groepen binnen de bevolking lopen meer risico op een vitamine B12-tekort: vegetariërs en veganisten, ouderen, bariatrische patiënten en zwangere vrouwen.

Een ernstig tekort kan aanleiding geven tot een megaloblastische anemie, een pernicieuze anemie en neurologische complicaties. Effectieve screening naar vitamine B12-tekorten bij risicogroepen is daarom aangewezen.

Vitamine B12 wint ten slotte aan belangstelling binnen het onderzoeksdomein van de epigenetica omdat het een belangrijke rol speelt bij de foetale programmering voor chronische ziekten in utero.

G. JANS¹, R. DEVLIEGER¹, C. MATTHYS²

¹ ONTWIKKELING EN REGENERATIE, KU LEUVEN

² KLINISCHE EN EXPERIMENTELE GENEESKUNDE, KU LEUVEN

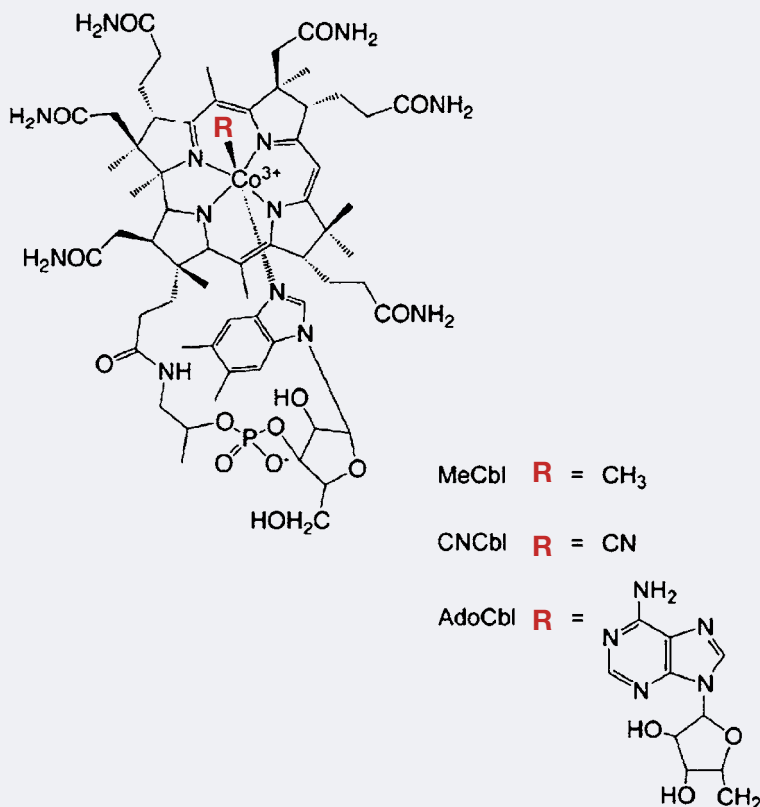
Moleculaire structuur van vitamine B12

De term vitamine B12 staat voor een verzameling van moleculen, cobalaminen genoemd. Deze cobalaminen zijn corrinoïden. Zij worden gekenmerkt door een kern of corrinering met centraal een kobaltatoom waaraan vier pyrrolringen zijn gebonden (figuur 1) (1). Loodrecht op de platte corrinering en gebonden aan het kobaltatoom staat het nucleotide 5,6-dimethylbenzimidazole dat aan de andere kant via een suiker, fosfaatgroep en een ribosidedeel eveneens met de corrinering is verbonden. Aan de bovenkant van het platte vlak zit ten slotte nog een restgroep (R) gebonden aan het kobaltatoom. Deze restgroep bepaalt het type cobalamine. De meest voorkomende vormen zijn cyano-, hydroxy-, methyl- en adenosylcobalamine.

De cyanocobalaminevorm wordt vooral in voedingssupplementen en voor voedselverrijking gebruikt (2). De drie andere vormen komen vooral voor in voedingsmiddelen.

Enkel methyl- en adenosylcobalamine zijn biologisch actief (3). In de lever kunnen niet-actieve vormen worden geconverteerd naar actieve vormen maar deze omzetting gebeurt niet altijd even efficiënt. Vitamine B12 kan ook door de darmflora worden omgezet in cobalamineanalogen die niet biologisch actief zijn.

FIGUUR 1:
VITAMINE B12-STRUCTUUR (4).



vermindert de activiteit van L-methylmalonyl-coenzyme A-mutase met een methylmalonicacidemia tot gevolg. Dit is een metabole aandoening waarbij eiwitten en vetten niet kunnen worden afgebroken. Kenmerkend zijn verhoogde serumwaarden van methylmaloniczuur (3).

ROL VAN VITAMINE B12 EN FOLIUMZUUR BIJ ANEMIE

Anemie betekent bloedarmoede door een tekort aan hemoglobine. De standaardbehandeling is een ijzersuppletie. Onderzoekers stelden echter vast dat het voorkomen van anemie relatief hoog bleef ondanks een aanbevolen ijzersuppletie. Sukla en collega's onderzochten daarom mogelijke associaties tussen een tekort aan vitamine B12 en foliumzuur en de prevalentie van anemie (7). Zij vonden hier een sterke positieve relatie alsook een veel voorkomend vitamine B12-tekort bij een micro- en normocytair anemie. Dit duidt mogelijk op zowel een ijzer- als een vitamine B12-tekort in de onderzochte populatie. Deze dubbele deficiëntie verklaart waarschijnlijk ook waarom een ijzersupplement alleen niet altijd volstaat in de strijd tegen een anemie. De onderzoekers suggereren daarom dat ook voldoende vitamine B12 aanbieden via de voeding of via een supplement kan bijdragen tot een lagere prevalentie van anemie.

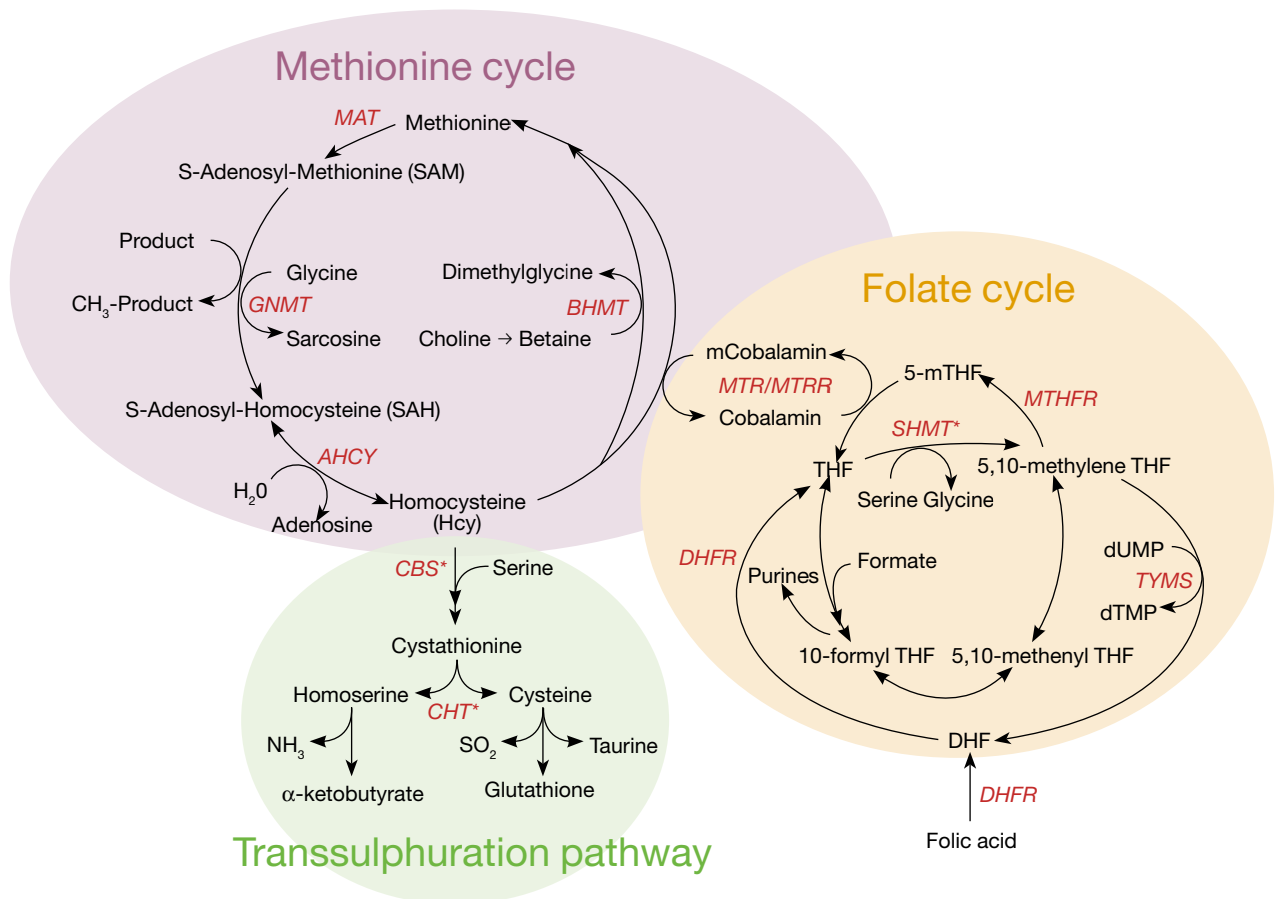
ABSORPTIE VAN VITAMINE B12

Naar schatting wordt ongeveer de helft van de hoeveelheid vitamine B12 in de voeding opgenomen in het lichaam. De opname vermindert naarmate de hoeveelheid in de voeding toeneemt (1). Betrokken organen in het absorptieproces zijn de maag, de pancreas en de dunne darm. Werkingsstoornissen van één van deze organen kunnen de absorptie sterk beïnvloeden en aanleiding geven tot tekorten. De absorptie verloopt ook minder efficiënt naarmate men ouder wordt.

De absorptie van vitamine B12 verloopt in verschillende stappen (3,8). Figuur 4 geeft een overzicht van het absorptieproces en van de mogelijke defecten die dit proces kunnen beïnvloeden.

1. Vitamine B12 is in onze voeding gebonden aan eiwitten. De maag produceert maagzuur en pepsine die ervoor zorgen dat vitamine B12 loskomt van deze eiwitten.
2. Nog altijd in de maag wordt vitamine B12 gebonden aan R-proteïnen (hap-

FIGUUR 2:
HET VITAMINE B12-METABOLISME MAAKT DEEL UIT VAN EEN GROTER GEHEEL,
NAMELIJK HET 1-CARBON METABOLISME (5).



Bron: Steegers-Theunissen R., Twigt J., Pestinger V., Sinclair K.D. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. Human Reproduction Update 2013; 19: 640-655

In deze metabole pathway fungeert vitamine B12 naast vitamine B6 en foliumzuur als methyl donor.

De folaatcirkel is essentieel voor de synthese van purine en pyrimidinenucleotide. Beide zijn essentieel voor de vorming en stabiliteit van DNA, RNA en nucleosidetrifosfaten.

De meest voorkomende vorm van folaat in ons bloed is 5-methyl-tetrahydrofolaat (5-mTHF). De 1-carbongroep van 5-mTHF wordt door de vitamine B12-afhankelijke enzymen methioninesynthase (MTR) en methioninesynthasereductase (MTRR) gebruikt om homocysteïne te remethyleren tot methionine.

Methionine wordt door methionine-adenosyltransferase (MAT) omgezet tot S-adenosyl-methionine (SAM). Na de transmethylering van SAM wordt S-adenosyl-homocysteïne (SAH) gevormd en door SAH-hydrolase omgezet tot homocysteïne en adenosine.

De folaatafhankelijke remethylatie van homocysteïne wordt gekatalyseerd door betaine-homocysteïnemethyltransferase (BHMT).

Als er voldoende methionine en folaat aanwezig zijn, wordt ongeveer 50 % van het homocysteïne onomkeerbaar omgezet tot cystathionine en verder tot homoserine en cysteïne (5).

Er kan een vitamine B12-tekort ontstaan doordat men geen dierlijke producten of verrijkte voedingsmiddelen eet.

tocorrine of HC) die vitamine B12 verder naar de darmen transporteren.

3. Vitamine B12 wordt in de darmen losgekoppeld van de R-proteïnen door proteasen afkomstig van de pancreas.
4. In het basische milieu van de darmen wordt vitamine B12 gebonden aan de intrinsieke factor (IF). Deze intrinsieke factor wordt uitgescheiden door de pariëtale cellen in de maagwand, maar slaagt er niet in om vitamine B12 te binden in het zure milieu van de maag.
5. Het complex van vitamine B12 en de intrinsieke factor wordt door specifieke receptoren getransporteerd naar de enterocyten en komt van hieruit in de circulatie.
6. Vitamine B12 wordt gebonden aan transporteiwitten: voor ongeveer 80 % aan haptocorrine (HC) en voor ongeveer 20 % aan transcobalamine II (TCII). De met cobalamine verzadigde vormen van HC en TCII worden aangeduid met holo-HC en holo-TCII. Enkel aan TCII gebonden cobalamine is beschikbaar voor niet-hepatische metabool actieve weefsels zoals het beenmerg en de hersenen en kan er zijn functie uitoefenen (2). TCII bindt zowel het methyl- als het adenosylcobalamine.

Slechts kleine hoeveelheden (ongeveer 1 %) kunnen worden opgenomen via passieve diffusie zonder de tussenkomst van IF (2).

Vitamine B12 wordt als enig wateroplosbaar vitamine opgestapeld in voornamelijk de lever. De totale vitamine B12-reserve bij een volwassene wordt geschat op 2 tot 3 mg. Per dag gaat er vooral via de stoelgang maar weinig verloren: ongeveer 0,5 µg of 0,1 % van de totale lichaamsreserve (1,2). Het verlies bestaat uit niet-geabsorbeerd vitamine B12 uit de galvloeistof en de darmcellen en wat door darmbacteriën is geproduceerd. Zonder aanvulling van de vitamine B12-voorraad kan het 3 tot 5 jaar duren vooraleer een gezonde volwassene enig teken van een tekort vertoont (8).

BRONNEN VAN VITAMINE B12

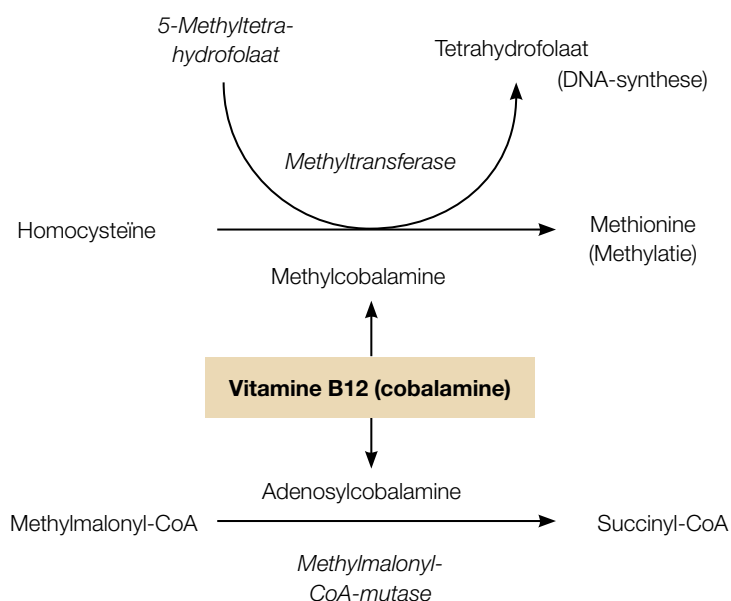
Vitamine B12 wordt uitsluitend geproduceerd door bepaalde micro-organismen. Dieren en planten kunnen zelf geen vitamine B12 aanmaken. De mens kan vitamine B12 produceren via zijn darmflora, maar dit gebeurt in een deel van de darmen waar het niet meer kan worden opgenomen. We zijn dus afhankelijk van vitamine B12 in de voeding of supplementen. Biologisch actief vitamine B12 zit alleen in voldoende mate in dierlijke producten. Dieren dragen vitamine B12-producerende micro-organismen in zich.

De absorptie van vitamine B12 uit de voeding is zeer heterogeen en afhankelijk van de aanwezige hoeveelheid. Er zijn nog maar weinig gegevens over de bio-beschikbaarheid van vitamine B12 in verschillende voedingsmiddelen voorhanden (tabel 1) (10). Tot op vandaag ontbreken er ook nog eensluitende gegevens over natuurlijk voorkomende bioactieve vormen van vitamine B12 in plantaardige bronnen. Bij de bepaling van de aanbevolen dagelijkse inname van vitamine B12 is aangenomen dat ongeveer 50 % van de hoeveelheid vitamine B12 in de voeding wordt geabsorbeerd.

VITAMINE B12 IN DIERLIJKE PRODUCTEN

De belangrijkste voedingsbronnen van vitamine B12 zijn orgaanvlees, vlees, schaal- en schelpdieren, vis, melkproducten en eieren (tabel 1). Hoewel het vitamine B12-gehalte in melk en melkproducten niet erg hoog is, vormen ze toch een belangrijke bron omdat zuivel frequent wordt geconsumeerd. Vitamine B12 in zuivel is

FIGUUR 3: SAMENVATTING VAN DE FUNCTIES VAN VITAMINE B12 (6).



zoals in vlees bovendien goed biobeschikbaar (tabel 1). De biobeschikbaarheid van vitamine B12 in vis varieert tussen 30 en 40 %. In eieren zit vitamine B12 vooral in het eigeel maar het wordt minder goed opgenomen dan uit andere dierlijke producten (gemiddeld 8,9 en 9,2 % uit respectievelijk gekookte en gebakken eieren) (10). De biobeschikbaarheid van vitamine B12 vermindert naarmate de maaltijd meer vitamine B12 aanbrengt. De biobeschikbaarheid van vitamine B12 uit 100 g kip (0,4-0,6 µg vitamine B12), 200 g kip (0,8-1,3 µg vitamine B12) en 300 g kip (1,3-1,9 µg vitamine B12) bedraagt respectievelijk gemiddeld 65%, 63% en 61%. Onder fysiologische omstandigheden treedt er bij ongeveer 1,5 tot 2 µg vitamine B12 per maaltijd verzadiging op van de intestinale absorptie van vitamine B12 (2,10).

Tijdens de bereiding kan er vitamine B12 verloren gaan: ongeveer 33 % tijdens de bereiding van vlees en 30 tot 50 % bij het koken van melk. Pasteurisatie en UHT (Ultra High Temperature)-behandeling van melk gaan gepaard met een verlies van 5 tot 10 % (11). Ongeveer 20 tot 60 % van de vitamine B12 die oorspronkelijk in melk aanwezig is, wordt teruggevonden in cottage cheese, harde kaas en blauwe kaas (10).

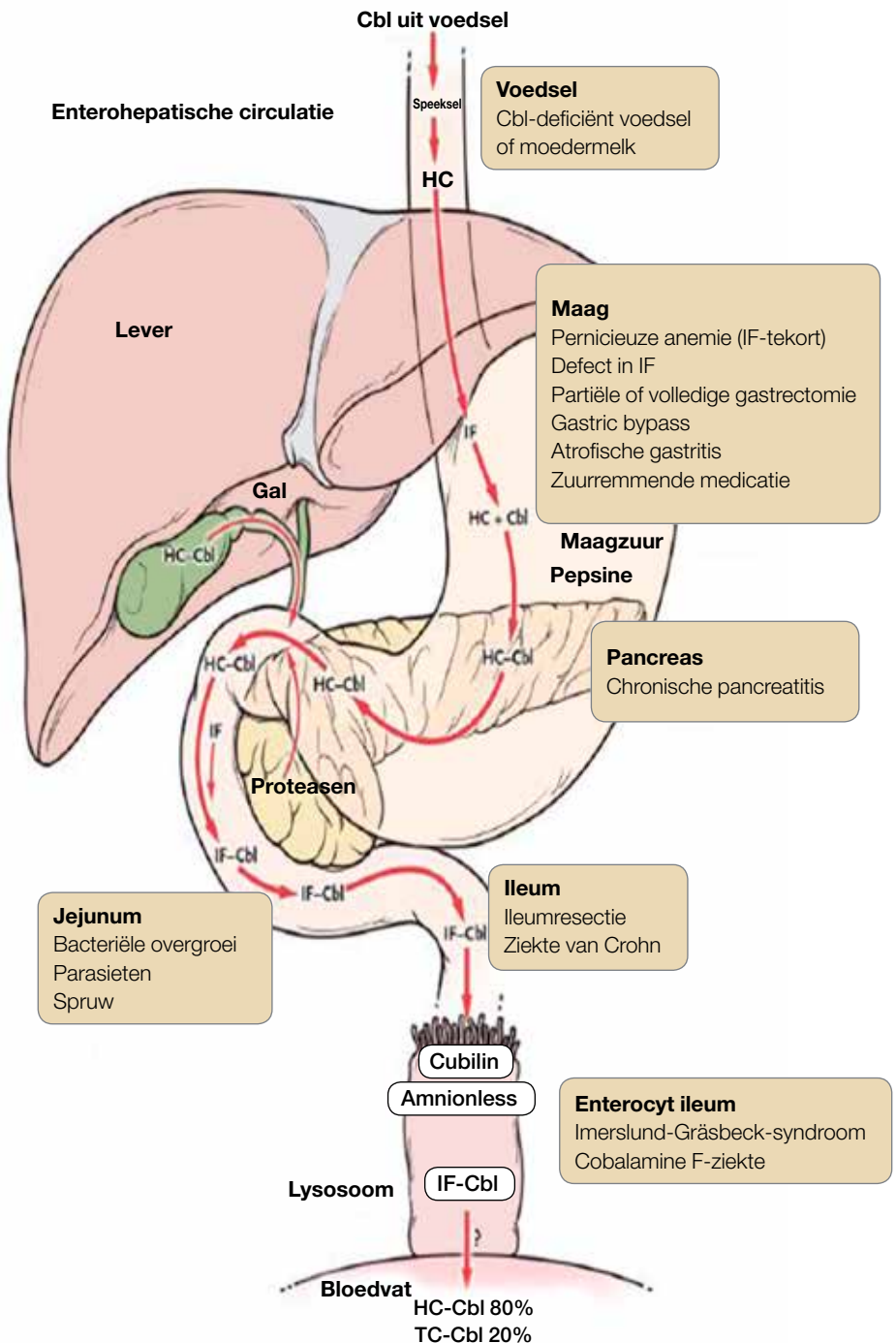
VITAMINE B12 IN PLANTAARDIGE PRODUCTEN

Vitamine B12 in plantaardige producten lijkt qua structuur op vitamine B12 in dierlijke producten maar blijkt doorgaans geen actieve vorm te zijn en is dus niet bruikbaar voor de mens.

Eetbare bamboescheuten werden lang beschouwd als een bron van vitamine B12. Ze bevatten echter geen relevante hoeveelheden vitamine B12 en de aanwezige vorm blijkt amper biobeschikbaar. Vergelijkbare resultaten werden gevonden voor andere groenten zoals kool, spinazie en selder. In broccoli, asperges en taugé worden enkel sporen van vitamine B12 (<0,1 µg per 100 g) teruggevonden (10).

Sojabonen bevatten weinig of geen vitamine B12. Producten op basis van gefermenteerde sojabonen bevatten meer vitamine B12. Tempé bijvoorbeeld bevat 0,7 tot 8 µg vitamine B12 per 100 g. Bepaalde micro-organismen die tussenkomen in het fermentatie- en productieproces van tempé dragen mogelijk bij tot dergelijke vitamine B12-waarden. Natto, een ander

FIGUUR 4:
HET ABSORPTIEPROCES VAN VITAMINE B12
EN ALLE BEÏNVLOEDENDE FACTOREN (9).



Bron: Stabler S.P. Vitamin B12 deficiency.
The New England Journal of Medicine 2013; 368: 149-160

De capaciteit om vitamine B12 uit de voeding te absorberen daalt naarmate men verouderd.

sojaproduct gefermenteerd met andere soorten micro-organismen, bevat dan weer veel minder vitamine B12 (0,1 tot 1,5 µg per 100 g). Het is ook nog onduidelijk in welke mate deze vormen van vitamine B12 effectief worden geabsorbeerd en enigszins bioactief zijn (10).

Er zijn belangrijke hoeveelheden vitamine B12 gevonden in bepaalde eetbare algen, namelijk in groene en paarse nori: 32 tot 78 µg per 100 g droog gewicht. Een gedroogd noriblaadje weegt ongeveer 0,3 g en levert dus in de praktijk slechts 0,1 tot 0,2 g vitamine B12. Wat de biobeschikbaarheid hiervan betreft, is er ook nog veel onduidelijkheid. Andere eetbare algen bevatten weinig of geen vitamine B12 (10).

Ook in theeblaadjes zit vitamine B12: 0,1-0,5 µg per 100 g droog gewicht in groene thee, 0,5 µg in blauwe thee, 0,7 µg in rode

thee en 0,3-1,2 µg in zwarte thee. Studies bij ratten hebben aangetoond dat deze vitamine B12 beperkt biobeschikbaar is. Men zou echter 1 tot 2 liter gefermenteerde zwarte thee moeten drinken om een equivalent van 0,02-0,04 µg vitamine B12 binnen te krijgen. Dat ligt nog ver onder de dagelijkse aanbevolen hoeveelheid (zie verder) (10).

Plant aardige producten kunnen dus niet als een bron van vitamine B12 worden beschouwd. Normale porties brengen te weinig vitamine B12 aan om betekenisvol te kunnen bijdragen tot de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid. Bovendien betreft het vaak niet-bioactieve vitamine B12-analogen. Strikte vegetariërs en veganisten zijn daarom aangewezen op geschikte supplementen of op producten die verrijkt zijn met vitamine B12, bijvoorbeeld bepaalde ontbijtgranen en sojadrinks.

TABEL 1:
VITAMINE B12-GEHALTE EN -BIOBESCHIKBAARHEID UIT DIERLIJKE PRODUCTEN.

	Vitamine B12 (µg/portie) - volgens NUBEL ¹	Vitamine B12 (µg/portie) - volgens NEVO ²	Vitamine B12 (µg/portie) - volgens Watanabe et al ³	Biobeschikbaarheid (bij < 2 µg vitamine B12 per maaltijd)* - volgens Watanabe et al ³
100 g rundslever (rauw)	-	129,5	83 (gekookt)	
100 g mager varkensvlees (rauw)	1	0,4		
100 g mager rundvlees (rauw)	1,8	1,7		
100 g mager lamsvlees (rauw)	2,7	1,9		
100 g mager schapenvlees (rauw)	1,2	2	2,6 (bereid)	56-89 %
100 g kipfilet (rauw)	0,6	0,2	9,4 (bereid)	61-66 %
100 g kalkoenfilet (rauw)	1,3	1,4		
100 g kabeljauw (gekookt)	2	2		
100 g sardienen	11 (rauw)	15 (in olie, blik)		
100 g forel	1,3 (rauw)	5,7 (bereid)	4,9 (gekookt)	42 %
100 g mosselen (gekookt, zonder schelp)	7,2	19,2	10,3-15,7	
1 glas halfvolle melk (150 ml)	0,3 (UHT) 0,6 (gepasteuriseerd)	0,7	0,4	65 %
1 potje magere yoghurt (125 g)	0,4	0,3		
1 sneetje gouda kaas (30 g)	0,2	0,5 (jonge) 0,7 (oude)		
1 ei (60 g) (gekookt)	1,3	0,9	1	< 9 %

1. www.internubel.be (geraadpleegd d.d. 6 februari 2014)

2. <http://nevo-online.rivm.nl> (geraadpleegd d.d. 6 februari 2014)

3. Watanabe F. Minireview: Vitamin B12 Sources and Bioavailability. *Experimental Biology and Medicine* 2007; 232 (10): 1266-1274

* De biobeschikbaarheid daalt naarmate de inname groter is.

GEZONDHEIDSCLAIMS

Het etiket en reclameboodschappen voor voedingsmiddelen zijn onderworpen aan de Europese wetgeving inzake voedings- en gezondheidsclaims voor levensmiddelen. Alleen goedgekeurde gezondheidsclaims die verwijzen naar voldoende bewezen functies van vitamine B12 zijn toegestaan. Bijkomende voorwaarde is dat het betreffende voedingsmiddel een bron is van vitamine B12 en dus minstens 0,375 µg vitamine B12 per 100 g bevat. De lijsten met de toegestane gezondheidsclaims en de gebruiksvoorwaarden zijn te raadplegen op de website van de Europese Commissie (<http://ec.europa.eu/nuhclaims>) (12).

AANBEVOLEN DAGELIJKSE HOEVEELHEID VITAMINE B12

De Hoge Gezondheidsraad beveelt voor volwassenen 1,4 µg vitamine B12 per dag aan. Zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven hebben meer vitamine B12 nodig, respectievelijk 1,8 en 1,7 µg per dag. Zuigelingen krijgen via de voeding bij voorkeur minstens 0,1 µg vitamine B12 per dag binnen. De aanvoer moet bij kinderen tussen 1 en 10 jaar geleidelijk toenemen van 0,7 naar 1,0 µg per dag.

Tot op vandaag zijn er geen ongewenste toxische effecten bekend bij mensen die te veel vitamine B12 innemen, zelfs niet bij langdurige orale of parenterale toediening van hoge dosissen vitamine B12 (1). Het lichaam slaagt erin om de opname van vitamine B12 goed te reguleren. Bij de inname van 1 µg wordt ongeveer 50 % geabsorbeerd; bij de inname van 25 µg nog maar ongeveer 5 % (2).

ACTUELE VITAMINE B12-INNAME

In Europese landen schommelt de inname bij omnivoren van 2 tot 6 µg vitamine B12 per dag (2).

Een recente studie bij Europese adolescenten toonde aan dat de mediane inname van vitamine B12 bij jongens 5 µg en bij meisjes 4 µg per dag bedraagt. De mediane vitamine B12-status bij deze

Europese adolescenten is 309 pmol per liter voor jongens en 349 pmol per liter voor meisjes (13). Een normale vitamine B12-status betekent meer dan 220 pmol per liter.

Volgens een Europese vergelijkende studie bij volwassenen (19-64 jaar) varieert de vitamine B12-inname tussen 5 en 9,3 µg per dag voor mannen en tussen 4 en 8,8 µg per dag voor vrouwen. De prevalentie van een ondermaatse vitamine B12-inname varieert tussen 0 en 36,6 % voor mannen en tussen 0,1 en 40,2 % voor vrouwen. Deze studie heeft ook op ouderen gefocust (ouder dan 65 jaar). De inname bij 65 plus-mannen varieert tussen 3,8 en 8,2 µg per dag en bij 65 plus-vrouwen tussen 3,5 en 7,5 µg per dag. Het percentage ouderen met een te lage vitamine B12-inname varieert tussen 0 en 19,8 % voor mannen en tussen 0 en 21,4 % voor vrouwen (14). In een Belgische studie bij ouderen werd vastgesteld dat de vitamine B12-status bij zowel vegetariërs als niet-vegetariërs binnen de aanvaardbare grenzen ligt (15).

VITAMINE B12-TEKORT

Bij gezonde individuen komt een vitamine B12-tekort zelden voor. Een hoge lichaamsreserve (tot 2 tot 3 mg) in combinatie met een zeer trage turn-over maakt dat gezonde individuen enkele jaren op hun vitamine B12-reserve kunnen teren alvorens ze een tekort ontwikkelen.

Er kan een tekort ontstaan doordat men geen dierlijke producten of verrijkte voedingsmiddelen eet, geen geschikte vitamine B12-supplementen neemt of een verminderde absorptie heeft door fysieke stoornissen, bijvoorbeeld door te weinig aanmaak van maagzuur en/of intrinsieke factor (IF).

Symptomen

Een mild tekort aan vitamine B12 geeft weinig klinische symptomen en wordt doorgaans eerder toevallig ontdekt bij een routinebloedbepaling.

Een ernstig tekort aan vitamine B12 manifesteert zich in de vorm van een mega-

loblastische anemie (door een deficiënte DNA-synthese), een pernecieuze anemie, neuropathie of myelopathie. Tot bijna 90 % van de individuen met een ernstig vitamine B12-tekort ontwikkelen neurologische complicaties. Het betreft onder meer perifere neuropathieën (bv. tintelingen in de vingers), motorische afwijkingen door coördinatiestoornissen en spierzwakte in de benen, visusstoornissen en cognitieve achteruitgang zoals geheugenverlies, desoriëntatie en dementie (3,9,16). Sommige complicaties kunnen niet alleen meer met vitamine B12-supplementen worden bestreden.

Diagnose

Een vitamine B12-tekort kan worden gediagnosticeerd aan de hand van een plasma- en serumbepaling op vitamine B12, methylmaloninezuur, het totale homocysteïne- en/of het holo-TCII-gehalte. Men spreekt van een vitamine B12-tekort bij een vitamine B12-status lager dan 150 pmol per liter (of minder dan 200 pg per ml) en van een verlaagde concentratie bij minder dan 150-221 pmol per liter (of minder dan 200-300 pg per ml). Ernstige klinische verschijnselen treden meestal pas op bij extreem lage waarden van minder dan 73,8 pmol per liter (of minder dan 100 pg per ml) (17,18).

Behandeling

Een vitamine B12-tekort kan worden behandeld met een intramusculaire vitamine B12-injectie of met een dagelijkse hoge orale toediening. Er bestaan meerdere injectieschema's. Doorgaans wordt geadviseerd om initieel om de 2 à 3 dagen intramusculair 1 mg hydroxocobalamine of cyanocobalamine toe te dienen tot een totaal van 6 mg. Als onderhoudsdosis kan intramusculair om de 2 maanden 1 mg cyanocobalamine of om de 3 maanden 1 mg hydroxocobalamine worden toegediend. Een orale toediening van hoge dosissen cyanocobalamine (1 à 2 mg per dag) zou even doeltreffend zijn als een intramusculaire toediening (19). Voedingssupplemen-

Vitamine B12 in plantaardige producten lijkt qua structuur op vitamine B12 in dierlijke producten maar blijkt doorgaans geen actieve vorm te zijn en is dus niet bruikbaar voor de mens.

Screening is aangewezen bij het begin van de zwangerschap, en nog beter, vanaf het ogenblik dat er een zwangerschapswens optreedt.

ten met dergelijke hoge dosissen zijn niet vrij beschikbaar in België. Een gangbaar B12-supplement bevat maximaal 3 µg vitamine B12. Supplementen op de markt brengen met een vitamine B12-gehalte boven deze maximumgrens is slechts mogelijk mits een gunstig advies van de Belgische Hoge Gezondheidsraad. Na aanvulling van de lichaamsvoorraad via een oplaaddosis kan doorgaans worden overgegaan op gangbare vitamine B12-supplementen. Als de oorzaak ligt bij absorptiestoornissen moet ook dit verder nauwkeurig worden opgevolgd.

Bepaalde groepen binnen de bevolking lopen meer risico op een vitamine B12-tekort: vegetariërs en veganisten, ouderen, bariatrische patiënten en zwangere vrouwen.

VEGETARIËRS EN VEGANISTEN

Een vitamine B12-tekort kan optreden door een onevenwichtig voedingspatroon met weinig - minder dan een keer per week - of geen vlees of vis. Dit is het geval bij strikte vegetariërs en zeker ook bij veganisten die helemaal geen voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong gebruiken. Dierlijke producten zijn de enige betrouwbare voedingsbron van vitamine B12. Vegetariërs die melk en melkproducten gebruiken krijgen in principe voldoende B12 binnen op voorwaarde dat ze minstens de aanbevolen hoeveelheid gebruiken (3 tot 4 glazen melk of melkproducten en 1 tot 2 sneetjes kaas).

Zuigelingen die borstvoeding krijgen van een veganistische moeder kunnen al 2 tot 6 maanden na de geboorte een vitamine B12 tekort ontwikkelen omdat hun lichaamsreserve aan vitamine B12 reeds beperkt is van bij de geboorte (16).

Vegetariërs en veganisten moeten bijzondere aandacht besteden aan hun vitamine B12-inname. Dat vraagt een uitgekiemd voedingspatroon. Het gebruik van vitamine B12-verrijkte voedingsmiddelen of -supplementen is meestal aan te raden.

OUDEREN

De capaciteit om vitamine B12 uit de voeding te absorberen daalt naarmate men verouderd. Bij ouderen kan dit uiteindelijk leiden tot het voedingscobalamine-malabsorptiesyndroom. Dit syndroom wordt in eerste instantie gekenmerkt door een mild vitamine B12-tekort, een verminderde lichaamsvoorraad en metabole stoornissen. Het kan verder evolueren tot een meer ernstige vorm van vitamine B12-tekort.

De primaire oorzaak bij ouderen ligt vaak bij een verminderde secretie van maagzuur met als gevolg een verminderde capaciteit om vitamine B12 los te koppelen van de voedingseiwitten. Dit kan onder meer te wijten zijn aan een frequent gebruik van bepaalde geneesmiddelen binnen deze populatie. Histamine H2-receptorantagonisten (bv. Zantac®) onderdrukken de maagzuursecreterende cellen en beperken bijgevolg ook de absorptie van vitamine B12, maar ze veroorzaken op zich zelden een vitamine B12-tekort. Protonpompinhibitoren (bv. Prilosec®) inhiberen de secretie van maagzuur en pepsine en kunnen wel aanleiding geven tot een vitamine B12-tekort. Dergelijke geneesmiddelen hebben geen effect op de absorptie van vitamine B12 uit supplementen omdat deze vorm niet gebonden is aan eiwitten (3).

Ongeveer 2 % van de ouderen ontwikkelt een pernacieuze of cobalaminedeficiënte anemie. Alle leeftijdsgroepen kunnen worden getroffen door een pernacieuze anemie, maar de mediane leeftijd in grote studies ligt meestal tussen 70 en 80 jaar (3). Een pernacieuze anemie wordt gekenmerkt door een afname van het aantal rode bloedcellen. De oorzaak ligt bij een gehinderde absorptie van vitamine B12 in de darmen door te weinig intrinsieke factor (IF) - als gevolg van minder pariëtale cellen in de maagwand die IF secreten -, door aandoeningen van de dunne darm, door genetische mutaties of door bariatrische heilkunde (3,20).

BARIATRISCHE PATIËNTEN

Bariatrische chirurgie omvat de heelkundige ingrepen van het gastro-intestinale systeem ter behandeling van obesitas. De puur restrictieve ingrepen zorgen voor een verkleining van de maaginhoud door middel van nietjes (Sleeve Gastrectomy) of een maagband, die meer of minder kan worden opengezet (Laparoscopic Adjustable Gastric Banding). De energie-inname wordt zo beperkt. Malabsorptieve ingrepen (Scopinaro-ingreep) beperken de absorptie van voedingsstoffen door een groot deel van de dunne darm te overbruggen. Gecombineerde ingrepen (Roux-en-Y Gastric Bypass of RYGB) beperken zowel de energie-inname als de absorptie door een combinatie van maagrestrictie en overbrugging van de dunne darm (21). Vitamine B12-tekorten kunnen voorkomen na elk type ingreep maar worden vooral vastgesteld na malabsorptieve en gecombineerde RYGB-ingrepen. Een verkleining van het maagvolume betekent minder eten, dus ook minder dierlijke producten. Malabsorptieve en gecombineerde RYGB-ingrepen beperken de secretie van maagzuur, pepsine en intrinsieke factor wat het absorptieproces van vitamine B12 maar ook van andere nutriënten ernstig kan verstoren. Lage vitamine B12-concentraties kunnen ook worden veroorzaakt door een bacteriële overgroei in het deel van de dunne darm dat overbrugd wordt. Vitamine B12 wordt door de bacteriën opgenomen en omgezet in cobalaminanalogen, die niet biologisch actief zijn. Daarnaast kan er ook een disfunctie van de enterocyten optreden (22).

Een postoperatief vitamine B12-tekort komt voor bij een derde van de RYGB-patiënten. Dit aantal kan sterk worden teruggedrongen met een vitamine B12-supplementatie. Een multivitamineparaat volstaat echter zelden. Meestal is er dagelijks een zekere orale dosis of maandelijks een intramusculaire injectie van vitamine B12 nodig. Na het eerste postoperatieve jaar neemt de prevalentie

van een vitamine B12-tekort bij RYGB-patiënten jaarlijks toe (23). Nevenwerkingen van een bariatrische ingreep, zoals braken, misselijkheid en een voedselintolerantie, kunnen eveneens leiden tot een verminderde inname en absorptie van vitamine B12 maar ook van ander essentiële voedingsstoffen (21).

ZWANGERE VROUWEN

Tijdens de zwangerschap vinden kleine continue fysiologische veranderingen plaats die nodig zijn voor de groei van nieuw weefsel en voor de aanleg van een maternale reserve. Dit vraagt extra energie en voedingsstoffen. Deze veranderingen worden gedreven door hormonale wijzigingen, de foetale vraag en de aanbreng van voedingsstoffen door de zwangere vrouw. De nierfunctie van de zwangere past zich aan voor een optimale uitscheiding van zowel foetaal als maternaal metabool afval. Dit gaat ook gepaard met een verhoogde excretie van wateroplosbare vitaminen via de urine. Een belangrijke aanpassing zien we ook in het bloed van de zwangere. Het totale bloedvolume neemt toe met 35-40 %. Deze toename betreft vooral het plasmavolume (plus 45-50 %) en in mindere mate de massa rode bloedcellen (plus 15-20 %) (hemodilutie). Omdat de toename van de massa rode bloedcellen proportioneel kleiner is dan de toename van het plasma, kan de concentratie aan bepaalde mineralen en vitaminen verlagen (24,25).

Alleen maar circulerend en nieuw door de zwangere geabsorbeerd vitamine B12 zijn beschikbaar voor het embryo en de foetus. Hierdoor zijn het ontwikkelende embryo en de foetus erg gevoelig voor wijzigingen en variaties in de toevoer van vitamine B12 door de zwangere vrouw (5). Vitamine B12 wordt geconcentreerd in de placenta en gaat van daaruit naar de foetus volgens een bepaalde concentratiegradiënt. De vitamine B12-concentratie bij de foetus is ongeveer het dubbele van deze van de zwangere vrouw. Een vitamine B12-tekort tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een verhoogd neonataal risico op neuralebuisdefecten, insulineresistentie, neurologische achterstand en verschillende kankers (8). Studies tonen aan dat het homocysteïnegehalte bij de zwangere dikwijls niet verhoogd is ondanks een lagere vitamine B12-concentratie tijdens de zwangerschap. Er treedt op dat moment

mogelijk een herverdeling op van cobalamine door een gelijktijdige verhoging van het cobalamine in de rode bloedcellen en een afgenomen saturatie van de cobalaminebindende eiwitten.

Er worden frequent vitamine B12-tekorten vastgesteld bij de zwangere populatie. De prevalentie varieert van 5 % van de zwangere vrouwen op 28 dagen zwangerschap tot 72 % van de zwangere vrouwen vlak voor de bevalling. Dit impliceert dat het zeer waarschijnlijk is dat veel vrouwen hun zwangerschap starten met een te beperkte vitamine B12-voorraad die bovendien onvoldoende wordt aangevuld tijdens de zwangerschap (26).

Extra aandacht voor een maternaal en foetaal/neonataal vitamine B12-tekort is nodig bij zwangere vrouwen met een voorgeschiedenis van bariatrische heelkunde. Fysiologische veranderingen die gepaard gaan met een zwangerschap gecombineerd met veranderingen na een gewichtsreducerende ingreep, kunnen deze vrouwen extra kwetsbaar maken voor een ondermaatse vitamine B12-status. Screening ter zake in deze subpopulatie is daarom aangewezen bij het begin van de zwangerschap, en nog beter, vanaf het ogenblik dat er een zwangerschapswens optreedt (27).

LACTATIEPERIODE

Studies suggereren dat vitaminetekorten bij de jonge moeder via de moedermelk kunnen worden doorgegeven aan de zuigeling. Moedermelk van moeders met een vitamine B12-tekort of met een zeer lage vitamine B12-status bevat minder vitamine B12 dan moedermelk van moeders met een normale vitamine B12-status (26).

Supplementen met hoge dosissen vitamine B12 nemen tijdens de lactatieperiode blijkt niet effectief om tot adequate vitamine B12-concentraties te komen in zowel de moedermelk als bij de zuigeling. Een moeder in spe moet dus idealiter zorgen voor een optimale vitamine B12-status voor de start van de lactatieperiode en bij voorkeur zelfs al voordat ze zwanger wordt (17,18).

VITAMINE B12, FOETALE GROEI EN PROGRAMMERING

Naast het onderzoek naar de impact van fysiologische zwangerschapsveranderingen op de maternale en de foetale/neonatale vitaminestatus, is er recent een nieuwe onderzoeksgebied ontstaan, dat

van de epigenetica. De epigenetica focust op de impact van de maternale levensstijl en van omgevingsfactoren op de foetale groei en de programmering voor chronische ziekten.

Hierin speelt ook vitamine B12 een belangrijke rol gezien zijn betrokkenheid in het 1-carbonmetabolisme (figuur 2). Als er binnen dit mechanisme één stap misloopt, kan dit levenslange consequenties hebben voor het ongeborn kind. De meest kritieke stap in het 1-carbonmetabolisme is die waarin SAM wordt gebruikt als methyl donor en wordt omgezet tot SAH. Methylgroepen worden toegevoegd aan methylacceptorsubstraten, waaronder ook DNA. De methylering van DNA-nucleotiden is een belangrijk epigenetisch mechanisme dat bepaalt welke genen worden aan- of uitgeschakeld. De controle van de genexpressie is uiterst belangrijk in de kritieke periode van groei en ontwikkeling in utero en bepaalt mee welke genetische bagage het kind meedraagt in zijn of haar latere leven.

Een tekort aan vitamine B12 kan ook een effect hebben op de foliumcirkel door het 'trappen' of het niet meer beschikbaar stellen van folaat. Dit heeft negatieve gevolgen voor de vorming en de stabiliteit van DNA, RNA en nucleosidetrifosfaten. Een optimale nutritionele status van de moeder in spe, inclusief de betrokken nutriënten in het 1-carbonmetabolisme zoals vitamine B12 en foliumzuur, is dus cruciaal voor een optimale organogenese, groei en ontwikkeling van de foetus (8). **II**

BELANGENCONFLICT

Geen

Literatuur

1. Hoge Gezondheidsraad (HGR). Voedingsaanbevelingen voor België. Herziening 2009. Dossiënummer 8309 - <http://www.health.belgium.be>
2. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food, Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. European Food Safety Authority 2006. ISBN: 92-9199-014-0
3. Stover P.J. Vitamin B12 and older adults. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010; 13: 24-27
4. Gherasim C., Lofgren M., Banerjee R. Navigating the B12 road: Assimilation, Delivery and Disorders of Cobalamin. *The Journal of Biological Chemistry* 2013; 288: 13186-13193
5. Steegers-Theunissen R., Twigt J., Pestinger V., Sinclair K.D. The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Human Reproduction Update* 2013; 19: 640-655
6. Centers for Disease Control and Prevention 2009. Natural history and prevalence of vitamin B12 – Geraadpleegd op 19 februari 2014, <http://www.cdc.gov/ncbddd/b12/history.html>
7. Sukla K.K., Nagar R., Raman R. Vitamin B12 and folate deficiency, major contributing factors anemia: A population based study. *e-SPEN journal* 2013; 9: e45-e48
8. Rush E.C., Katre P., Yajnik C.S. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014; 68: 2-7
9. Stabler S.P. Vitamin B12 deficiency. *The New England Journal of Medicine* 2013; 368: 149-160
10. Watanabe F. Minireview: Vitamin B12 Sources and Bioavailability. *Experimental Biology and Medicine* 2007; 1266-1274
11. Arkbage K. Vitamin B12, folate and folate-binding proteins and dairy products – analysis, process retention and bioavailability. Doctoral thesis 2003
12. Verordening (EU) Nr. 432/2012 van de Commissie van 16 mei 2012 tot vaststelling van een lijst van toegestane gezondheidsclaims voor levensmiddelen die niet over ziekterisicobeperking en de ontwikkeling en gezondheid van kinderen gaan - <http://ec.europa.eu/nuhclaims>
13. Vandevijvere S., Geelen A., Gonzalez-Gross M., van't Veer P., Dallongeville J., Mouratidou T., Dekkers A., Börnhorst C., Breidenassel C., Crispim S.P., Moreno L.A., Cuenca-Garcia M., Vyncke K., Beghin L., Grammatikaki E., De Henauw S., Catasta G., Hallström L., Sjöström M., Wärnberg J., Esperanza L., Slimani N., Manios Y., Molnar D., Gilbert C.C., Kafatos A., Stehle P., Huybrechts I. Evaluation of food and nutrient intake assessment using concentration biomarkers in European Adolescents from the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescent study. *British Journal of Nutrition* 2013; 109 (04): 736-747
14. Viñas R., Ngo J., Gurinovic M., Novakovic R., Cavelaars A., De Groot L.C.P.G.M., van't Veer P., Matthys C., Sierra Majem L. Projected Prevalence of Inadequate Nutrient Intakes in Europe. *Annals of Nutrition & Metabolism* 2011; 59: 84-95
15. Deriemaeker P., Aerenhouts D., De Ridder D., Hebbelinck M., Clarys P. Health Aspects, nutrition and physical characteristics in matched samples of institutionalized vegetarian and non-vegetarian elderly (>65 yrs). *Nutrition & Metabolism* 2011; 8 (37): 1-8
16. Van Winckel M., Vande Velde S., De Bruyne R., Van Biervliet S. Clinical practice: vegetarian infant and child nutrition, *European Journal of Pediatrics* 2011; 170: 1489-1494
17. Allen L.H. Vitamin B12. *Advances in Nutrition* 2012; 3: 54-55
18. Allen L.H. B Vitamins in Breast Milk. Relative Importance of Maternal Status and Intake and Effects on Infant Status and Function. *Advances in Nutrition* 2012; 3: 362-369
19. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Vitamine B12. Geraadpleegd op 30 januari 2014, http://www.bcfi.be/GGR/MPG/MPG_NBF.cfm
20. MedlinePlus 2013. Pernicious Anemia - Geraadpleegd op 4 februari 2014, <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000569.htm>
21. Devlieger R., Guelinckx I. Pre-pregnancy bariatric surgery: improved fertility and pregnancy outcomes? In Gillman M., Poston W.I. (Eds.). *Maternal obesity* (First ed. 2012; Vol. 1, pp. 209-221). United States of America: Cambridge University Press
22. SchjØnsby H. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Gut* 1989; 30: 1686-1691
23. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition* 2010; 26: 1031-1037
24. King J.C. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 71 (5 Suppl): 1218s-1225s
25. Ladipo O.A. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000; 72 (1 Suppl): 280s-290s
26. Dror D.K., Allen L.H. Interventions with Vitamins B6, B12 and C in pregnancy. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2012; 26: 55-74
27. Kominarek M.A., Preparing for and managing a pregnancy after bariatric surgery. *Seminars in perinatology* 2011; 35 (6): 356-361