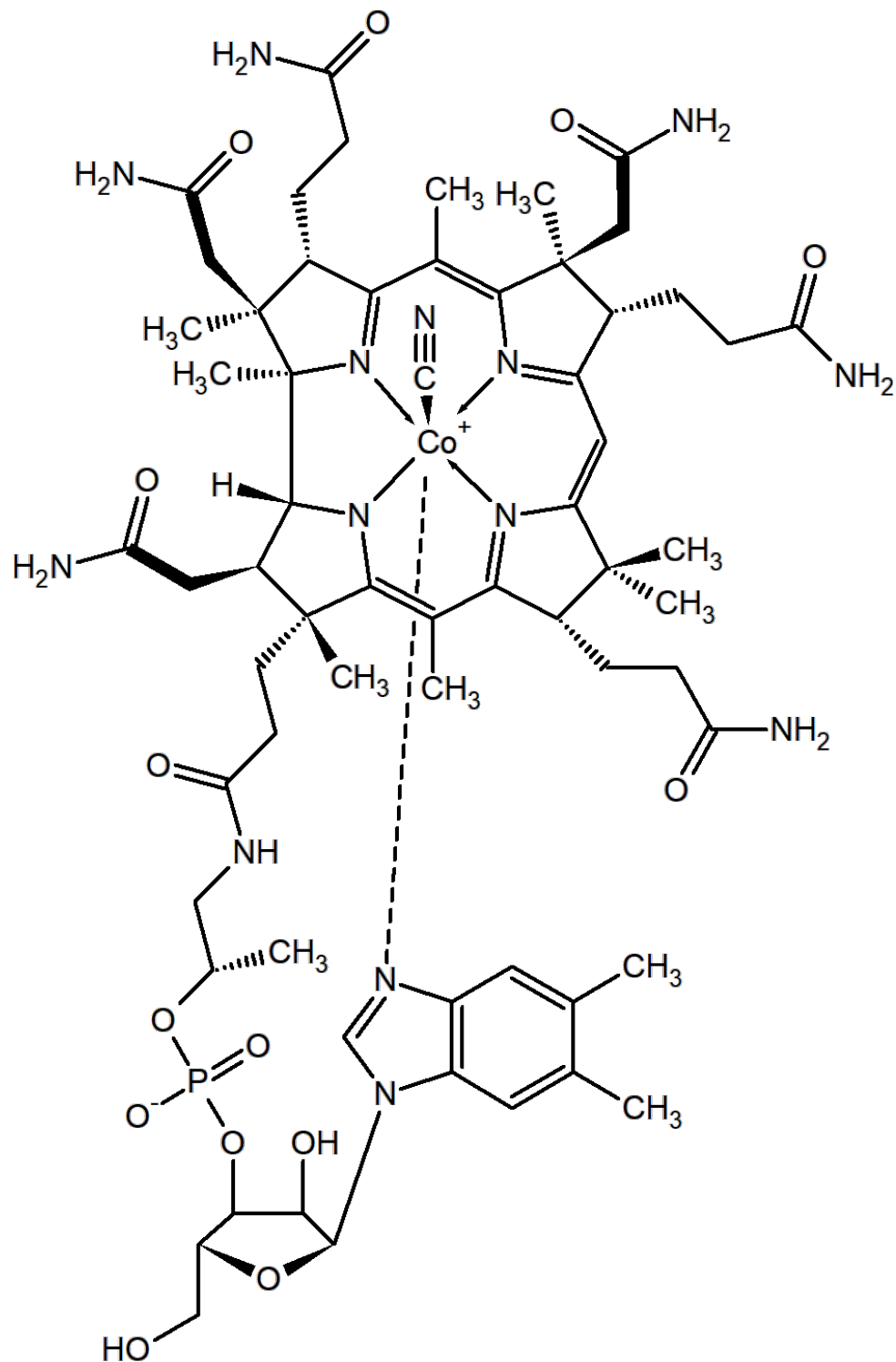


Vitamine B12 deficiëntie



Naam: Andrea Hotting en Laura Haverkorn

Klas: A6A

Jaar: 2017/2018

Betrokken vak: biologie

Begeleider: Dhr. S. Idema

Voorwoord

Voor ons profielwerkstuk hebben wij onderzoek gedaan naar de werking van vitamine B12 in het menselijk lichaam en naar het effect van een vitamine B12 deficiëntie.

Wij hebben het effect van de behandeling van een vitamine B12 deficiëntie onderzocht. Dit hebben we onder andere gedaan met behulp van een enquête onder patiënten.

Wij hebben de volgende hoofdvraag geformuleerd:

Zijn er merkbare verschillen op korte en lange termijn na suppletie van vitamine B12?

Aangezien de opname en synthese van vitaminen te maken heeft met de stofwisseling van de mens, hebben wij voor ons profielwerkstuk gekozen voor het vak biologie.

Om de hoofdvraag te beantwoorden hebben wij de volgende deelvragen geformuleerd:

- Wat zijn vitamines en welke functie hebben ze?
- Welke (vitamine)deficiënties komen mondiaal het meest voor?
- Wat is vitamine B12 en welke functie heeft het in het lichaam?
- Waardoor wordt een deficiëntie van vitamine B12 veroorzaakt?
- Welke symptomen heeft een persoon met een vitamine B12 deficiëntie en hoe wordt een deficiëntie vastgesteld?
- Is er een verband tussen een vitamine B12 deficiëntie en leeftijd?
- Zijn er andere ziekten en/of deficiënties waar een B12 patiënt een hogere kans op heeft en zo ja, welke?
- Hoe kan een deficiëntie van vitamine B12 behandeld worden?

Wij hebben onze deelvragen beantwoord door middel van artikelen op het internet en met behulp van enkele boeken. Verder hebben wij op basis van ons onderzoek een antwoord geformuleerd op onder andere onze hoofdvraag.

Als praktijkonderzoek hebben wij een enquête afgenomen onder patiënten die kampen met een vitamine B12 deficiëntie. Tevens hebben wij een dag meegelopen met dr. Hajo Auwerda (internist/hematoloog) en een interview afgenomen, behandelend arts in de B12 kliniek te Amsterdam. Ook hebben wij contact gehad met Prof. dr. Bruce Wolffenbuttel. Op deze manier hebben wij voldoende informatie vergaard om alle vragen volledig te kunnen beantwoorden.

Andrea Hotting & Laura Haverkorn, Wieringerwerf, 31 januari 2018

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Inhoudsopgave	3
Wat zijn vitamines en welke functie hebben ze?	4
Welke (vitamine)deficiënties komen mondiaal het meest voor?	8
Wat is vitamine B12 en welke functie heeft het in het lichaam?	9
Waardoor wordt een deficiëntie van vitamine B12 veroorzaakt?	11
Welke symptomen heeft een persoon met een vitamine B12 deficiëntie en hoe wordt een deficiëntie vastgesteld?	13
Is er een verband tussen een vitamine B12 deficiëntie en leeftijd?	16
Zijn er andere ziekten en/of deficiënties waar een B12 patiënt een hogere kans op heeft en zo ja, welke?	17
Hoe kan een deficiëntie van vitamine B12 behandeld worden?	19
Zijn er merkbare verschillen op korte en lange termijn na suppletie van vitamine B12?	20
Vraag aan WUR	22
E-mail naar Prof. dr. Bruce Wolffenbittel	23
E-mail naar dr. Hajo Auwerda	24
Interview met dr. Hajo Auwerda	25
Enquête	27
Resultaten enquête	29
Bronvermelding	34

Wat zijn vitamines en welke functie hebben ze?

De herkomst van de naam vitamine is: 'vitae' (leven) en 'amine' (stikstofhoudende stof). Vitaminen zijn stoffen die nodig zijn voor talloze stofwisselingsprocessen in het menselijk lichaam. In totaal zijn er 14 vitamines: A, C, D, E, K, Q en 8 verschillende B-vitamines. Deze vitamines kunnen worden onderverdeeld in vet- en wateroplosbaar.^{1,4}

Vitamine A, D, E, K & Q zijn vet-oplosbaar. Vet-oplosbare vitamines komen hoofdzakelijk voor in de vetten van voedingsmiddelen. Deze vitamines kunnen worden opgeslagen in de weefsels van het lichaam.⁵

De wateroplosbare vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B11 (foliumzuur), B12 & C zitten voornamelijk in het vocht van voedingsmiddelen. Bij een overschot van een wateroplosbare vitamine verlaat een deel het lichaam via de urine. De 'gaten' tussen de genummerde benaming van de B-vitamines kan worden verklaard doordat verschillende voedingsstoffen tot vitamines benoemd werden, terwijl ze later geen vitamines bleken te zijn, of precies hetzelfde waren als een al bestaande vitamine.^{3,5}

Vitamines kunnen niet aangemaakt worden door het lichaam en dit maakt vitamines essentiële voedingsstoffen, met uitzondering van vitamine D, K & Q.

Vitamine D kan door het lichaam gevormd worden indien er genoeg zonlicht op de huid schijnt. Vitamine K wordt met behulp van de darmflora aangemaakt. Baby's zijn hiertoe nog niet in staat en hebben daarvoor dan ook voeding of supplementen nodig. Vitamine Q wordt met behulp van andere vitamines door het lichaam gesynthetiseerd.^{3,75,76}

Vitamine A (retinol) zorgt voor de absorptie van licht zodat het oog naar behoren kan functioneren, regulatie van genen voor de groei, ontwikkeling (van een embryo) en instandhouding van een goede weerstand. Deze functies worden gereguleerd door een verzameling van enzymen die óf retinol omzetten naar actieve retinoïde aldehyden óf omzetten naar carbonzuren. Dus wanneer er een vitamine A deficiëntie optreedt kunnen bovenstaande processen niet naar behoren verlopen en kunnen er klachten zoals huid-, oog- en haarproblemen optreden. Vitamine A komt voor in dierlijke producten zoals zuivelproducten, vis en vleeswaren. Ook maakt het lichaam zelf een gedeelte van de aanwezige vitamine A in het lichaam aan uit plantaardige producten. Dit doet het lichaam door middel van de pro-vitamine A: bètacaroteen. Voor de vorming van 1µg vitamine A is er 12µg bètacaroteen nodig. Een teveel aan bètacaroteen leidt niet per se tot een teveel aan vitamine A, doordat de opname en omzetting in de darmen vertraagd wordt wanneer er genoeg vitamine A aanwezig is in het lichaam. Een teveel aan vitamine A is toxisch. Symptomen hiervan zijn misselijkheid, hoofdpijn, verminderd zicht en huidafwijkingen. Een overschot van vitamine A komt echter niet vaak voor.^{3,65}

Vitamine B bestaat uit acht sub-vitamines.

Vitamine B1 (thiamine) voorziet het lichaam van energie en is als co-enzym actief in de synthese van koolhydraten. Ook houdt vitamine B1 verband met een gezonde hartfunctie. Bronnen van vitamine B1 zijn graanproducten en varkensvlees. Een teveel aan vitamine B1 is niet schadelijk voor het lichaam. Een deficiëntie daarentegen, leidt tot problemen geassocieerd met concentratieproblemen, depressie, amnesie (geheugenverlies), verminderde eetlust en spierzwakte.^{1,3}

Vitamine B2 (riboflavine) is essentieel voor het behoud van het zenuwstelsel, spijsverteringsstelsel en de energiehandhaving. Bronnen van vitamine B2 zijn zuivel-, vlees-, groente-, fruit- en graanproducten. Een teveel aan vitamine B2 is niet schadelijk voor het lichaam. Een deficiëntie kan leiden tot ontstekingen van de huid en een verlaagd hemoglobinegehalte. De oorzaak hiervan is dat vitamine B2 een rol speelt als co-enzym bij het verkrijgen van energie uit voeding. Een vitamine B2 deficiëntie leidt tot een verminderd vermogen om energie te verkrijgen uit voedsel. Hierdoor wordt het zuurstoftransport door hemoglobinemoleculen bemoeilijkt; dit leidt vervolgens weer tot anemie.^{1,2,3}

Vitamine B3 (niacine, nicotinamide) is van belang bij de energielevering aan cellen en bij het functioneren van het zenuwstelsel. Vitamine B3 komt voor in noten, zaden, vis, gevogelte, vlees en graanproducten. Nicotinamide is niet schadelijk als het in grote hoeveelheden geconsumeerd wordt. Niacine kan bloedvatverwijding in de huid tot gevolg hebben, maar dit schaadt de gezondheid niet.³ Een deficiëntie kan leiden tot huidontstekingen, vermoeidheidsklachten en er kunnen gevolgen zijn voor het slijmvlies in de mond en darmen.^{1,3}

Vitamine B5 (pantotheenzuur) speelt een rol in de energievoorziening, door eiwitten, vetten en koolhydraten af te breken. Tevens is vitamine B5 essentieel voor het vormen van bepaalde hormonen en een goed functionerend zenuwstelsel. Vitamine B5 bevindt zich hoofdzakelijk in vlees, vis, eieren, zuivelproducten, groenten en fruit. Een teveel aan pantotheenzuur heeft zelden nadelige gevolgen: wanneer een persoon 2000 keer de dagelijkse hoeveelheid overschrijdt kan er diarree optreden. Een vitamine B5 deficiëntie veroorzaakt pijnlijke, branderige voeten, ook wel het *burning-feet syndrome* genoemd. Aangezien vitamine B5 in vele levensmiddelen voorkomt, treedt een deficiëntie alleen op bij een zeer grote mate van ondervoeding.^{1,3}

Vitamine B6 (pyridoxine) speelt een significante rol bij de weerstand en de spijsvertering van het lichaam, maar ook bij de vorming van rode bloedcellen en een goed werkend zenuwstelsel. Pyridoxine is aanwezig in vlees, eieren, vis, peulvruchten, aardappelen en graanproducten. Een overschot van vitamine B6 kan afwijkingen aan het zenuwstelsel ten gevolge hebben en leiden tot verslechterde cognitieve vaardigheden. Symptomen bij een vitamine B6 deficiëntie kunnen huidontstekingen, depressies, vermoeidheid, verwardheid en aandoeningen aan het zenuwstelsel veroorzaken. Baby's kunnen last krijgen van stuipen, gewichtsverlies en braken.^{1,3}

Vitamine B8 (biotine) zorgt voor een gezonde huid en gezond haar, de opbouw en afbraak van koolhydraten en eiwitten én de aanmaak van vetzuren. Net als de voorgaande B-vitaminen is biotine ook een belangrijke factor voor de instandhouding van een goed werkend zenuwstelsel. Vitamine B8 komt voor in eieren, melk, noten en sojaproducten. Er zijn geen gevolgen wanneer de ingenomen hoeveelheid vitamine B8 'te' hoog is. Een deficiëntie van biotine komt sporadisch voor, want biotine bevindt zich in veel voedingsmiddelen. Wanneer er toch een tekort optreedt, kunnen er klachten zoals moeheid, spierpijn, verminderde eetlust, bloedarmoede, depressie en huidontstekingen ontstaan.^{1,3}

Vitamine B11 (foliumzuur) dient geconsumeerd worden om het zenuwstelsel en immuunsysteem goed te laten functioneren. Foliumzuur is eveneens van belang bij de aanmaak van rode bloedcellen, de opbouw van het DNA en de ontwikkeling van een embryo. Natuurlijke vitamine B11 wordt, in aanzienlijke hoeveelheden, niet als bedreigend beschouwd. Kunstmatig foliumzuur kan daarentegen een eventuele vitamine B12 deficiëntie verbergen. Wanneer er niet genoeg foliumzuur geconsumeerd wordt, kunnen er onregelmatigheden in het beenmerg en de aanmaak van rode en witte bloedcellen optreden. Vermoeidheid, gewichtsverlies en een gereduceerde opname van voedingsstoffen in de darmen zijn eveneens symptomen. Zwangere vrouwen slikken vaak vitamine B11 supplementen, omdat de kans op een open ruggetje bij de foetus in het eerste stadium van de zwangerschap groter is als er een vitamine B11 deficiëntie aanwezig is.^{1,3}

Op **vitamine B12** gaan we uitgebreid in bij de deelvraag: ‘Wat is vitamine B12 en welke functie heeft het?’.

Vitamine C (ascorbinezuur) is belangrijk om een goede weerstand op te bouwen. Ook is het een belangrijk element om de tanden, botten, huid en bloedvaten gezond te houden. Ascorbinezuur zorgt voor een sterk zenuwstelsel en werkt mee aan de energievoorziening. Vitamine C stimuleert de ijzeropname en gaat vrije radicalen* in het lichaam tegen. Bronnen van vitamine C zijn fruit, groenten en aardappelen. Een overschot van vitamine C wordt door de nieren verwerkt en via urine uit het lichaam verwijderd. De nieren kunnen overbelast raken en teveel ascorbinezuur kan laxerend werken. Een vitamine C deficiëntie vermindert de weerstand en de opbouw van bindweefsel. Scheurbuik is een ziekte die in de 16^e eeuw veel optrad bij de bemanning van schepen die lange reizen maakten. Deze bemanningsleden kregen te weinig vitamine C binnen en kregen daardoor klachten zoals tandvlesbloedingen, inwendige bloedingen, verminderde weerstand en slapeloosheid.^{1,3}

*Vrije radicalen worden verder uitgelegd bij vitamine E.

Vitamine D is essentieel voor sterke botten en tanden en een goede weerstand. Voor de aanmaak van vitamine D is ultravioletstraling noodzakelijk, dit proces wordt bewerkstelligd door zonlicht. Een overmaat aan vitamine D veroorzaakt mogelijk schade aan het hart, de nieren en de bloedvaten en kan een oorzaak zijn van obstipatie, misselijkheid en vermoeidheid. Dit komt echter zelden voor. Een vitamine D deficiëntie kan leiden tot rachitis (Engelse ziekte), osteoporose (botontkalking) en spierzwakte.^{1,3}

Vitamine E (tocoferol) contribueert bij de productie van rode bloedcellen en zorgt voor stevigheid van spierweefsels. Plantaardige producten bevatten veel vitamine E. Een overtolligheid aan vitamine E leidt over het algemeen niet tot klachten. Een deficiëntie zou bloedarmoede en hersenverweking (ook wel het afsterven van de hersenen) tot gevolg hebben, hoewel een vitamine E tekort nauwelijks voorkomt.

Tocoferol beschermt, net als vitamine C, tegen vrije radicalen en is belangrijk voor een goede weerstand. Radicalen zijn instabiele bijproducten van de verbranding in de cellen. Deze radicalen kunnen de mitochondriën (de energiefabriekjes) van een cel aantasten, waardoor deze minder energie produceren. Tevens brengen radicalen schade toe aan dendrieten (vertakte uitlopers van een zenuwcel) en synapsen (knooppunten die boodschappersstoffen doorgeven aan de dendrieten), hierdoor vermindert het aantal werkende neuronen. Dendrieten en synapsen zijn dus essentieel voor een gezonde hersenfunctie en de signaaloverdracht die daarmee gepaard gaat.

Doordat de hersenen relatief veel vet bevatten en ze meer energie verbruiken dan ieder ander orgaan, vinden er dus meer energieomzettingen plaats in de hersenen, waardoor er relatief meer radicalen in de hersenen aanwezig zijn. Naarmate we ouder worden stapelen deze vrije radicalen zich op, met achteruitgang van de hersenfunctie als gevolg.

Vrije radicalen zorgen ervoor dat de vetten oxideren en de wanden van de cellen ranzig worden. Deze ranzige celmembranen hebben een negatief effect op het transport van glucose en neurotransmitters. Deze kettingreactie leidt uiteindelijk tot de dood van de cel.

Vitamine E dient als antioxidant: door een elektron af te staan aan een radicaal, wordt het radicaal onschadelijk gemaakt. De antioxidant is nu zelf een zwak radicaal geworden en wordt opgeruimd door andere antioxidanten. Vitamine E gaat dus het verval van onder andere (hersen)cellen tegen.^{1,3,70}

Vitamine K is noodzakelijk voor een goede bloedstolling en botstofwisseling. Pasgeborenen maken nog geen vitamine K aan en krijgen, om hersenbloedingen te voorkomen, supplementen. Onze darmflora maakt een gedeelte van de benodigde vitamine K aan. Vitamine K1 (phylloquinon) komt vooral voor in plantaardige voedingsmiddelen, vitamine K2 (menaquinon) is aanwezig in zuivel, eieren en vlees. Hoge concentraties van vitamine K leiden niet tot klachten. Echter, een deficiëntie van vitamine K veroorzaakt een vertraagde bloedstolling. Antibiotica kunnen van invloed zijn op de aanmaak van vitamine K: zij kunnen de bacteriën in de dikke darm doden, waardoor de opname bemoeilijkt wordt.^{1,3}

Vitamine Q (ubiquinon) is een vitamine dat als co-enzym een rol speelt bij de elektronenoverdracht in het lichaam. Vitaminen worden over het algemeen niet aangemaakt door het lichaam, daarom is de benaming voor vitamine Q nogal vreemd: het lichaam zorgt namelijk zelf voor de synthese van deze vitamine. Wel zijn er voor deze synthese andere vitaminen nodig. Ubiquinon (betekenis: alomtegenwoordig, Latijn) helpt de mitochondriën met het omzetten van voedingsstoffen naar ATP (energiedragers). Vitamine Q is dus essentieel voor onze stofwisseling, omdat voor de opbouw en afbraak van cellen energie vereist is. Tevens is vitamine Q, net als vitamine E, een belangrijke antioxidant. Een deficiëntie van vitamine Q kan leiden tot verslechtering van het afweersysteem en vermoeidheid. De verslechtering van het afweersysteem is te verklaren doordat de fagocytose* door de macrofagen (witte bloedcellen die schadelijke/lichaamsvreemde stoffen elimineren) bemoeilijkt wordt wanneer er een deficiëntie optreedt. Vitamine Q stimuleert namelijk de aanmaak van macrofagen en granulocyten (type witte bloedcellen die een rol spelen bij de afweer).^{75,76}

*Proces binnen de aspecifieke afweer, waarbij macrofagen en granulocyten lichaamsvreemde stoffen/bacteriën 'opeten'.

Welke (vitamine)deficiënties komen mondiaal het meest voor?

Ongeveer 155 miljoen kinderen wereldwijd zijn te klein voor hun leeftijd. Dit komt doordat zij een vitaminen- en/of mineralenarm dieet nuttigen, onvoldoende zorg krijgen en lijden aan ziekten. Dit komt met 37% het meest voor in Oost-Afrika en op de tweede plaats staat Zuid-Azië met 34%. Deze cijfers zijn verkregen in 2016.⁵⁶

Anemie

Bijna een kwart (24,8%) van de wereldbevolking lijdt aan anemie (bloedarmoede). Dit is verder uitgewerkt in onze deelvraag: ‘Zijn er andere ziekten en/of deficiënties waar een B12 patiënt een hogere kans op heeft en zo ja, welke?’ De groep waarbij anemie het minst voorkomt zijn mannen. Onder niet-zwangere vrouwen is dit het meest voorkomend. De oorzaak hiervan is dat niet-zwangere vrouwen tijdens hun menstruatie bloed verliezen. Minder bloedvolume leidt tot minder rode bloedcellen en hemoglobine, waardoor er een ijzerdeficiëntie of een vorm van anemie kan ontstaan.⁵⁴

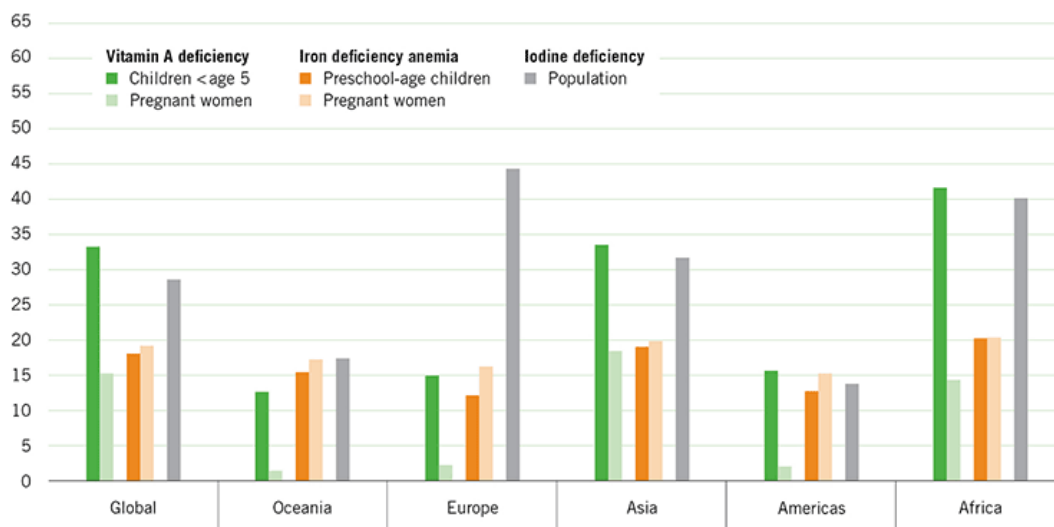
Vitamine A deficiëntie

Een geschatte 250.000 tot 500.000 kinderen wordt jaarlijks blind ten gevolge van een vitamine A deficiëntie. De helft van deze kinderen sterft binnen een jaar nadat ze blind zijn geworden. Dit is verder uitgewerkt in onze deelvraag: ‘Wat zijn vitaminen en welke functie hebben ze?’⁵⁵

Jodium deficiëntie

Jodium is een essentieel sporenelement dat de mens nodig heeft om de schildklierhormonen, T3 & T4, aan te maken en om onze stofwisseling te reguleren. Eveneens is jodium noodzakelijk voor een stabiele hormoonbalans en beschermt jodium het menselijk lichaam tegen de nadelige gevolgen van zware metalen en radioactieve straling. *Struma* is een aandoening waarbij de schildklier vergroot, de oorzaak hiervan is jodiumgebrek in een dieet. Voldoende jodium consumeren voorkomt hersenschade en geestelijke aandoeningen bij foetussen. Een jodiumgebrek kan ook zorgen voor dwerggroei en een verminderd leervermogen.⁵⁷

FIGURE 3.1 PERCENTAGE OF POPULATION WITH SELECTED MICRONUTRIENT DEFICIENCIES



Source: Black et al. (2013).

De cijfers van het bovenstaande diagram zijn verkregen in 2013.

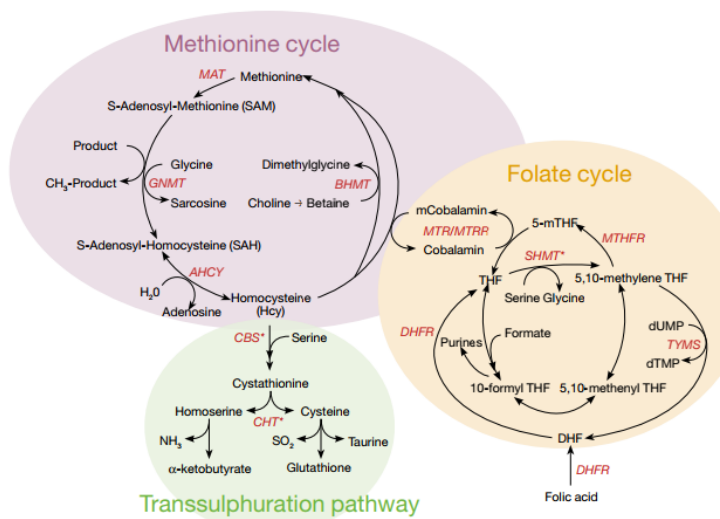
Wat is vitamine B12 en welke functie heeft het in het lichaam?

Een andere benaming voor vitamine B12 is cobalamine. Vitamine B12 heeft een bijzondere eigenschap ten opzichte van de andere B-vitaminen. Deze eigenschap is dat vitamine B12, net als de andere B-vitaminen wateroplosbaar is, maar dat vitamine B12 wel een voorraad aanlegt in het lichaam, terwijl dit kenmerkend is voor vet-oplosbare vitaminen. Deze voorraad kan genoeg zijn voor 3-5 jaar. Wanneer er te weinig orale inname is van vitamine B12, of een andere (medische) oorzaak, wordt deze voorraad in de loop der tijd minder en dalen dus de bloedwaarden.¹⁸

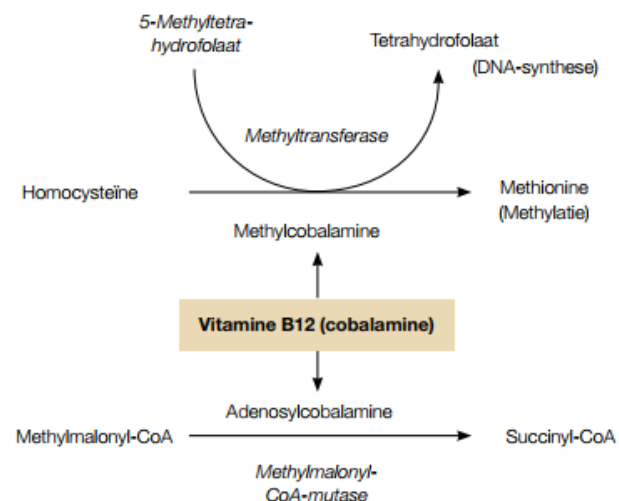
Vitamine B12 is nodig bij allerlei lichamelijke processen zoals de DNA-synthese, cellulaire herstelprocessen, bloedaanmaak, de vorming van rode bloedcellen & myelineschedes en (trans-)aminering, en van belang bij het goed functioneren van de hersenen. Ook beïnvloedt cobalamine de stofwisseling van foliumzuur. Methylcobalamine dient als katalysator (cofactor) van de methioninesynthase (MTR). MTR heeft twee essentiële functies op celniveau. MTR voorkomt de ophoping van homocysteïne in cellen en weefsels. Een opeenhoping van homocysteïne kan het risico op vaatziekten, beroertes en verscheidene soorten kanker verhogen. Homocysteïne is een lichaamseigen stof die bij de stofwisseling van het essentieel aminozuur methionine geproduceerd wordt. Verder regelt MTR de aanmaak van methionine, waarna methionine de aanmaak van andere eiwitten weer stimuleert.^{7,16,23}

De wateroplosbare vitamine B12 bestaat uit een groep cobalamines, complexe moleculen met in het centrum een kobalt-atoom. Vitamine B12 komt in verschillende vormen voor, afhankelijk van de restgroep die is gekoppeld aan het centrale kobaltatoom: methyl-, adenosyl-, hydroxo- en cyanocobalamine. Cobalamine (zonder restgroep) komt niet op zichzelf staand in een stabiele vorm voor. Als er wordt gesproken over vitamine B12 of cobalamine wordt er altijd verwezen naar een van de hiervoor genoemde vormen.¹⁶

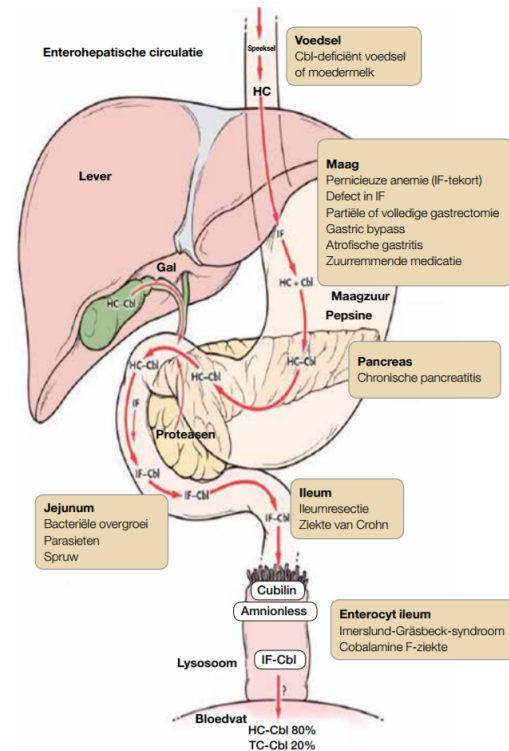
FIGUUR 2:
HET VITAMINE B12-METABOLISME MAAKT DEEL UIT VAN EEN GROTER GEHEEL, NAMELIJK HET 1-CARBON METABOLISME (9).



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



Van de bovenstaande soorten vitamine B12 zijn alleen methyl- en adenosylcobalamine biologisch actief. Dit betekent dat methyl- en adenosylcobalamine direct bruikbaar zijn in het lichaam en niet nog omgezet hoeven te worden. De niet-biologisch actieve vormen worden in de lever omgezet naar actieve vormen. Deze omzetting vindt plaats door middel van de intrinsieke factor. De intrinsieke factor is een eiwit dat essentieel is voor de opname van vitamine B12. In de slijmlaag aan de binnenkant van de maag, bevinden zich klieren die maagsap produceren. De cellen die het zoutzuur en de intrinsieke factor aanmaken, worden de pariëtale cellen genoemd en bevinden zich in het laatste deel van de maag. In de twaalfvingerige darm wordt vitamine B12 gebonden aan de intrinsieke factor. De vitamine B12 en de intrinsieke factor worden in het ileum (laatste deel van de dunne darm) aan de receptoren gebonden. Vanuit het ileum wordt de vitamine B12 vervoert door de darmwand en in het bloed aan transcobalamine gebonden. Transcobalamine is een transporteiwit die de actieve vitamine B12 vervoert naar alle weefsels en cellen. Zonder de intrinsieke factor kunnen er slechts zeer kleine hoeveelheden ($\pm 1\%$) worden opgenomen.^{23,24}

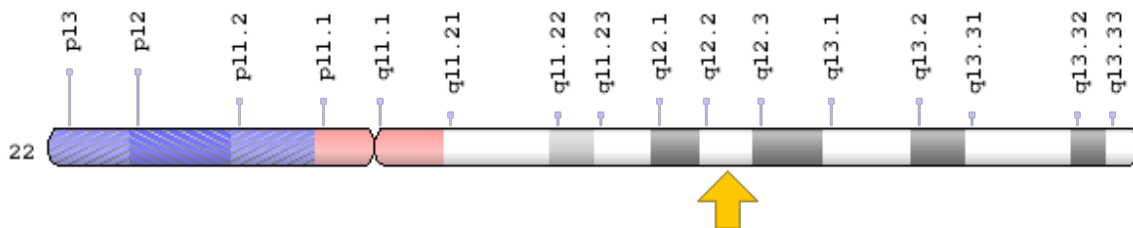


Vitamine B12 wordt alleen geproduceerd door bepaalde micro-organismen. Dieren en planten zijn niet in staat om zelf vitamine B12 aan te maken. De darmflora van de mens kan wel vitamine B12 produceren, maar in dit gedeelte van het maag-darmstelsel is de opname van vitamine B12 niet meer mogelijk. Hieruit volgt dat de mens vitamine B12 toegediend moet krijgen via voeding en/of supplementen. Veel dierlijke producten dragen de vitamine B12-producerende micro-organismen bij zich. In plantaardige producten bevindt zich vitamine B12 waarvan de structuur lijkt op de vitamine B12 in de dierlijke producten. Het verschil is echter dat de vitamine B12 in plantaardige producten vaak niet biologisch actief is, waardoor het eerst nog omgezet moet worden in de lever tot de actieve vorm.²³

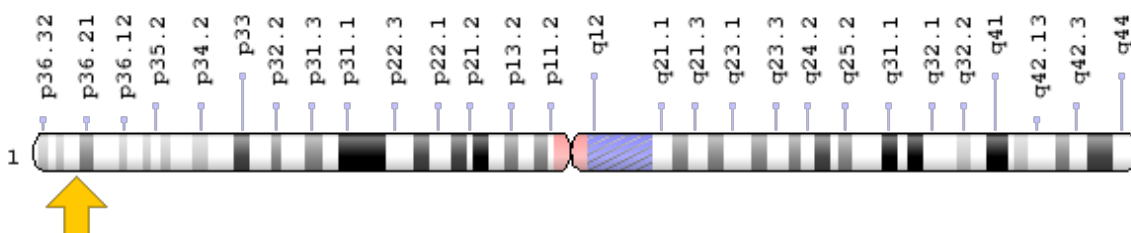
Waarvoor wordt een deficiëntie van vitamine B12 veroorzaakt?

Vitamine B12 is essentieel voor het functioneren van het lichaam en zorgt voor een goede gezondheid. Er zijn meerdere oorzaken die kunnen leiden tot een vitamine B12 deficiëntie, dit kan erfelijk bepaald zijn of teweeggebracht worden door een bepaald voedingspatroon. Nog niet alle genen die kunnen coderen voor een vitamine B12 deficiëntie zijn gevonden, enkele belangrijke genen zijn echter:

Het TCN2-gen zorgt ervoor dat het eiwit transcobalamine II gevormd wordt. Zoals eerder uitgelegd in de vraag: ‘Wat is vitamine B12 en welke functie heeft het in het lichaam?’, is dit eiwit nodig voor het transport van vitamine B12 door het lichaam. Er zijn meer dan 20 mutaties op het TCN2-gen gevonden die zorgen voor een transcobalamine deficiëntie. Het TCN2-gen zit op de Q (lange arm) van chromosoom 22 op positie 12.2. Een transcobalamine II deficiëntie is een autosomale, recessieve ziekte.^{58,59,60}



Het MTHFR-gen is betrokken bij de aanmaak van het enzym methylenetetrahydrofolaat-reductase. Dit enzym is belangrijk voor de omzetting van folaat en foliumzuur in de actieve vorm van vitamine B11. Aangezien vitamine B12 en B11 nauw samenwerken bij onder andere de opname van ijzer, maar ook nodig zijn voor de groei en aanmaak van rode en witte bloedcellen, kan een tekort aan een van de twee ook zorgen voor ernstige klachten. Het MTHFR-gen zit op 1P36.22, wat inhoudt dat het op de korte arm van chromosoom 1 zit, positie 36.22. Ook dit is autosomaal, recessief erfelijk.^{61,62,63}



Een deficiëntie kan zich voordoen bij een veganistisch of vegetarisch voedingspatroon. Vitamine B12 komt vooral voor in dierlijke producten. Dieren maken, net als mensen, vitamine B12 aan in het maag-darmkanaal met behulp van bacteriën. In tegenstelling tot mensen nemen dieren vitamine B12 op. Hierdoor komt vitamine B12 voor in dierlijke producten. Veganisten of vegetariërs hebben vaak een verminderde inname van vitamine B12, doordat zij geen dierlijke producten nuttigen zoals vlees en eieren. Daarom hebben mensen met een macrobiotiek dieet ook een verhoogde kans op een vitamine B12 deficiëntie. De macrobiotische keuken is gebaseerd op voeding die bovenal veganistisch is.^{10,21,32,33}

Ook alcoholisten hebben een verhoogde kans op een vitamine B12 deficiëntie, dit komt doordat de alcohol die zij consumeren de opname van vitamine B12 in de maag en darmen remt.^{10,13}

Ook kan het zijn dat er een opnamestoornis aanwezig is waardoor er een vitamine B12 deficiëntie wordt vastgesteld, dit heeft verder niet te maken met voeding. Auto-immuun gastritis is een ziekte waarbij het lichaam de cellen in de maag afbreekt, waardoor er een ontsteking ontstaat in het maagslijmvlies en deze permanent beschadigt. Auto-immuun gastritis kan onder andere leiden tot pernicieuze anemie.* Bij atrofische gastritis wordt het maagslijmvlies dunner. Atrofie betekent het verkleinen of verschrompelen van weefsel. In het maagslijmvlies zitten klierbuizen die door deze ziekte minder worden. Hierdoor kan het lichaam minder maagsap produceren. Het maagsap bevat onder andere de intrinsieke factor die nodig is voor de opname van vitamine B12.^{20,26,64}

*Pernicieuze anemie is een auto-immuun ziekte waarbij de pariëtale cellen geen of weinig intrinsieke factor produceren. De pariëtale cellen zitten in de maagwand en zorgen voor de aanmaak van de intrinsieke factor, maagzuur en gastrine. De intrinsieke factor is een eiwit dat essentieel is voor de opname van vitamine B12. Door vitamine B12 te koppelen aan de intrinsieke factor kan de vitamine aan het eind van de dunne darm door middel van actief transport worden opgenomen in het lichaam.^{10,11,12,66}

Aangezien vitamine B12 alleen in een bepaald gedeelte van de dunne darm kan worden opgenomen, hebben mensen met een ziekten aan het ileum, zoals de ziekte van Crohn, vaak een malabsorptie (slecht functionerende opname) van vitamine B12. Hierdoor kan er bij darmpatiënten een deficiëntie van vitamine B12 ontstaan.^{19,20}

Naast een verminderde inname van vitamine B12 of een aandoening zijn er ook medicijnen die de opname van vitamine B12 kunnen belemmeren. Dit zijn voornamelijk protonpompremmers, H2-blokkers en metformine. Deze medicijnen staan hieronder uitgelegd.^{20,25}

Protonpompremmers en H2-blokkers zijn maagzuurremmers en verhogen de pH in de maag. Vitamine B12 is in onze voeding gekoppeld aan een eiwit. Om vitamine B12 los te koppelen van dit eiwit is er een lage pH in de maag nodig. Ook wordt er bij langdurig gebruik minder intrinsieke factor geproduceerd. Als er sprake is van chronische maagzuurremming kan er mogelijk overgroei van bacteriën optreden in bepaalde delen van de dunne darm waardoor de absorptie van vitamine B12 belet wordt.²⁷

Metformine behoort tot de biguaniden* en vermindert de dosis glucose in het bloed. Metforminegebruik kan leiden tot intestinale modificaties, overgroei van bacteriën en tot aanpassingen aan de intrinsieke factor. Op korte termijn daalt de vitamine B12 serumspiegel. Bij langdurig gebruik van het medicijn metformine kan de absorptie van vitamine B12 in het ileum zodanig geremd worden, dat er kans is op een deficiëntie.^{28,29,30,31}

*Biguaniden zijn medicijnen die worden voorgeschreven aan diabetes type 2 patiënten. Ze zorgen ervoor dat insuline beter inwerkt op de weefsels, om het lichaam gevoeliger te maken voor insuline.⁷¹

Welke symptomen heeft een persoon met een vitamine B12 deficiëntie en hoe wordt een deficiëntie vastgesteld?

Een milde deficiëntie van vitamine B12 veroorzaakt minimale klinische symptomen en wordt doorgaans toevallig ontdekt bij een routinebloedbepaling.

Een ernstige deficiëntie van vitamine B12 openbaart zich in de vorm van megaloblastaire anemie, pernicioze anemie, neuropathie (zenuwziekte) of myelopathie.

Bij megaloblastaire anemie, ook wel macrocytaire anemie, zijn de rode bloedcellen groter dan normaal. Hier spreekt men van bij een volume van meer dan 100 femtoliter ($100 \cdot 10^{-15}$ L).

Myelopathie is een beschadiging van het ruggenmerg die vaak zit in de nekwervelkolom.

Van de personen met een ernstige vitamine B12 deficiëntie ontwikkelt rond de 90% neurologische complicaties. Denk hierbij aan motorische afwijkingen door coördinatiestoornissen, spierzwakte in de benen en cognitieve verslechtering zoals amnesie, desoriëntatie en dementie. Ook perifere neuropathieën, zoals tintelingen in de vingers, kunnen een gevolg zijn van een vitamine B12 deficiëntie.^{23,67,68}

Bij een vitamine B12 deficiëntie horen dus talloze symptomen. Andere symptomen van een vitamine B12 deficiëntie kunnen namelijk zijn: een hypotone blaas*/incontinentie, migraine, rusteloze benen, osteoporose en verschillende schildklierafwijkingen.

*Een hypotone blaas kan niet samentrekken en dus ook niet gelegegd worden. Vaak wordt dit veroorzaakt door een onderbroken zenuwvoorziening. Doordat de urine te lang in de blaas aanwezig is, zullen er meer bacteriën in de blaas achterblijven, wat kan leiden tot een blaasontsteking. De nieren kunnen beschadigd raken door de hoge druk die op ze komt te staan doordat de urine terugloopt de urineleider in, richting de nieren.⁷²

De meest voorkomende symptomen zijn:

96% van de patiënten is (ongewoon) algeheel vermoeid

87% wordt vermoeid wakker

34% heeft glossitis (ontsteking van de tong)

30% haarverlies, aften, wazig zien

De meest voorkomende neurologische klachten zijn:

78% heeft last van geheugenverlies

75% slechte concentratie

73% heeft benauwdheidsklachten

66% onhandigheid/ataxie*

59% heeft duizeligheidsklachten

56% heeft hartritmestoornissen

50% afasie (taalstoornis, moeite met bijvoorbeeld het vinden van woorden)

*Ataxie is de verzamelnaam van allerlei verstoringen van het evenwicht en van de bewegingscoördinatie. Bewegingen zijn hierbij vaak niet gecoördineerd en hebben geen samenhang. Ataxie ontstaat door een beschadiging van de kleine hersenen (cerebellum).

Deze symptomen zijn onder andere gevonden na ondervraging van 1000 Engelse patiënten in 'The British Journal of Nursing' door Hooper et al. en bij een survey van stichting B12-tekort door Visser et al. met 1500 patiënten.^{47,69}

Er is geen enkele test die een vitamine B12 deficiëntie volledig kan uitsluiten. Er zijn wel verschillende bloedonderzoeken die gedaan kunnen worden om een deficiëntie vast te stellen. De meest voorkomende is degene waarbij een bloedmonster wordt getest op de aanwezigheid van vitamine B12. Tegenwoordig wordt ook steeds meer het actief-B12 getest.³⁸

Vitamine B12 wordt in het bloed gebonden aan transporteiwitten. Dit zijn de eiwitten haptocorrine en transcobalamine II. Bij de serum-B12 test wordt er geen onderscheid gemaakt tussen deze vormen, maar het lichaam kan alleen het vitamine B12 in de cellen opnemen dat gebonden is aan transcobalamine II.³⁹

Bij serum-B12 wordt de hoeveelheid vitamine B12, zowel actief als non-actief, gemeten in het bloed. Bij actief-B12 wordt alleen de actieve hoeveelheid vitamine B12 in het bloed gemeten. Deze testen kunnen worden aangevraagd door de huisarts. Aangezien maar 5% tot 20% van vitamine B12 actief is, kan een serum-B12 test een deficiëntie niet uitsluiten. De referentiewaarden van serum-B12 in Nederland zijn als volgt:

Serum-B12 referentiewaarde	Betekenis referentiewaarde
< 148 pmol/L	Nederlandse referentiewaarde voor vitamine B12 deficiëntie
< 250 pmol/L	Volgens het Nederlandse Huisarts Genootschap grijs gebied*
Tussen 300 en 450 pmol/L	Grijs gebied volgens verschillende vitamine B12 instanties wereldwijd
< 550 pmol/L	Wetenschappelijk aangetoond grijs gebied

*Grijze gebied: in dit gebied is de waarde van vitamine B12 in het bloed niet per se te laag, maar kunnen patiënten wel kampen met symptomen van een vitamine B12 deficiëntie.^{38,39}

Doordat de HoloTc-test (holotranscobalamine) alleen het actieve B12 test, is deze test veel betrouwbaarder omtrent het vaststellen van een vitamine B12 deficiëntie.^{41,42}

Actief-B12 referentiewaarde	Betekenis referentiewaarde
< 35 pmol/L	Nederlandse referentiewaarde voor vitamine B12 deficiëntie
Tussen 35 en 50 pmol/L	Testen van methylmalonzuur en homocysteïne
> 50 pmol/L	Zeer waarschijnlijk geen vitamine B12 deficiëntie, kan opnieuw getest worden na 3 maanden.

Bij een waarde van 35 tot 50 pmol/L van actief-B12 of een waarde van serum-B12 die zich bevindt in het grijze gebied, wordt er vaak gekeken naar de waarden van methylmalonzuur (MMA) en homocysteïne.

Om methylmalonyl-CoA om te zetten naar succinyl-CoA wordt er gebruik gemaakt van adenosylcobalamine. Als er een tekort is aan adenosylcobalamine wordt methylmalonyl-CoA omgezet naar methylmalonzuur.³⁸

Methylcobalamine speelt een rol bij MTR, die op zijn beurt de ophoping van homocysteïne voorkomt. Zoals vermeld in de deelvraag: 'Wat is vitamine B12 en welke functie heeft het in het lichaam?'

Bij zowel een overschot van methylmalonzuur als homocysteïne is er een verhoogde kans op het hebben van een vitamine B12 deficiëntie. Deze stoffen hopen allebei op in het lichaam bij een deficiëntie.^{40,42}

Is er een verband tussen een vitamine B12 deficiëntie en leeftijd?

Het hebben van een vitamine B12 deficiëntie komt voor op alle leeftijden. Kinderen kunnen ook een vitamine B12 deficiëntie krijgen, vaak is dit erfelijk bepaald, deze personen missen dan bijvoorbeeld de intrinsieke factor die de vitamine B12 opname mogelijk maakt. Ook kan het komen door een ziekte die zorgt voor een malabsorptie van vitamine B12.

Doordat vitamine B12 een voorraad aanlegt in het lichaam, duurt het vaak enkele jaren voordat de symptomen van een deficiëntie ook daadwerkelijk optreden en wordt een tekort zelden op jonge leeftijd vastgesteld.³

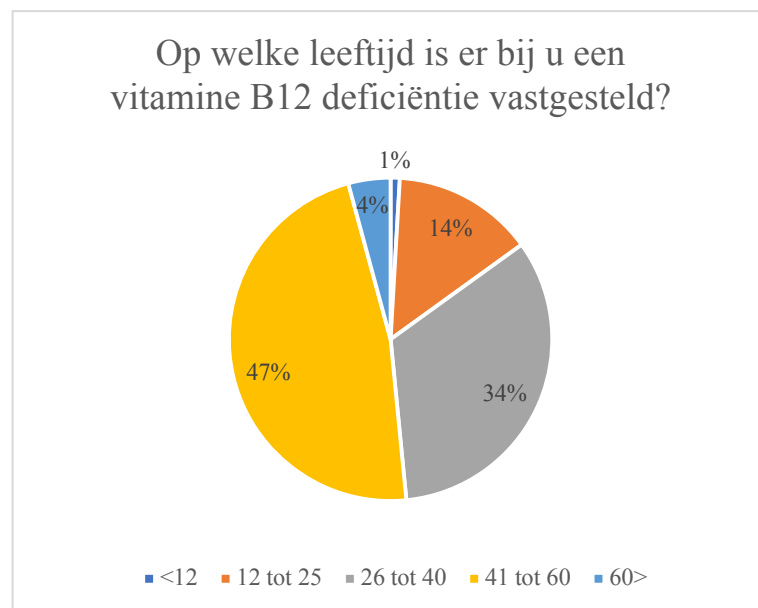
Wel is het zo dat ouderen een verhoogde kans hebben op het krijgen van een vitamine B12 deficiëntie. Dit komt doordat oudere mensen vaker last hebben van kwalen als pernicieuze anemie, atrofische gastritis of gebruik maken van bepaalde medicijnen die de opname kunnen verstoren. Toch lijdt de meerderheid aan een vitamine B12 deficiëntie ten gevolge van een opnamestoornis.⁴⁵

In het Verenigd Koninkrijk zijn er verschillende onderzoeken gedaan, waarbij er is gekeken naar de bloedwaarden van ouderen en naar hun leeftijd. Alle mensen die deelnamen aan het onderzoek, waren ouder dan 65 jaar. In deze drie verschillende volksonderzoeken zijn er bloedmonsters van de concentraties vitamine B12, foliumzuur, homocysteïne en kreatinine verkregen. Deze onderzoeken waren de Oxford Healthy Aging Project (OHAP), National Diet and Nutrition Survey (NDNS) en de Medical Research Council (MRC).

Uit dit onderzoek is gebleken dat vitamine B12 deficiëntie ongeveer 5% van de mensen met een leeftijd tussen de 65 en 74 jaar schaaft en ongeveer 10% van de mensen met een leeftijd ouder dan 75 jaar. Ook is een foliumzuurdeficiëntie veelvoorkomend onder ouderen.⁴⁴

Als er wordt uitgegaan van de Nederlandse referentiewaarden, zouden er naar schatting 10% tot 15% van de ouderen een vitamine B12 deficiëntie hebben. Als de ondergrens wordt verhoogd naar 220 pmol/L tot 258 pmol/L, wat in het grijze gebied valt en wat raadzaam is bij ouderen, zullen er naar schatting zo'n 43% van de ouderen in Nederland lijden aan een vitamine B12 deficiëntie.⁴⁶

Uit ons eigen onderzoek is gebleken dat de leeftijd waarop een deficiëntie is vastgesteld bij patiënten hoofdzakelijk tussen de 26 en 60 jaar ligt.



Zijn er andere ziekten en/of deficiënties waar een B12 patiënt een hogere kans op heeft en zo ja, welke?

Aangezien vitamine B12 een rol speelt bij de vorming van rode bloedcellen, wordt er naast een vitamine B12 deficiëntie ook vaak een laag hemoglobine vastgesteld. Hemoglobine is een eiwit dat zorgt voor het vervoer van zuurstof door het lichaam met behulp van rode bloedcellen. Een deficiëntie van hemoglobine wordt anemie genoemd.^{8,9}

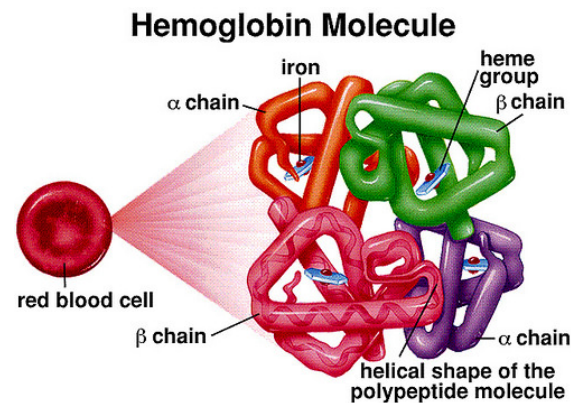
Megaloblastaire anemie

Vitamine B12 is, in combinatie met foliumzuur, betrokken bij de transformatie van homocysteïne naar methionine. Dit proces wordt methylering genoemd. Methionine is vervolgens nodig bij de aanmaak van thymine. Thymine is één van de vier nucleobasen die voorkomt in het DNA. Een deficiëntie van vitamine B12 kan dus de DNA-synthese verstoren. Verstoring van de DNA-synthese kan leiden tot megaloblastaire anemie. Megaloblastaire anemie is een type bloedarmoede, waarbij de rode bloedcellen een groter volume hebben dan gebruikelijk is. De rode bloedcellen transporteren zuurstof door het hele lichaam. Wanneer de rode bloedcellen onvolledig worden gevormd, functioneren deze cellen niet naar behoren, waardoor anemie wordt veroorzaakt. Deze onderontwikkelde cellen hebben een kortere levensduur dan gezonde rode bloedcellen. Enkele symptomen die een persoon met anemie kan ondervinden zijn: abnormale vermoeidheid, duizeligheid/kortademigheid (zelfs na geringe inspanning), een bleek gezicht, koude ledematen. We kunnen stellen dat er een verband is tussen (megaloblastaire) anemie en een vitamine B12-deficiëntie. Dit gegeven verschaft een plausibele verklaring voor de niet altijd effectieve ijzersuppletie om anemie tegen te gaan.

Pernicieuze anemie

Pernicieuze anemie is een type anemie ten gevolge van een auto-immuun gastritis. Auto-immuun gastritis is een auto-immuunziekte waarbij het lichaam antistoffen aanmaakt tegen het eigen maagslijmvlies. Het lichaam ‘denkt’ dat het maagslijmvlies niet bij het lichaam hoort en valt daarom als het ware zichzelf aan. Hierdoor ontstaat er een chronische ontsteking van het maagslijmvlies; het maagslijmvlies wordt op lange termijn dunner dan gebruikelijk is. De klierbuizen in het maagslijmvlies reduceren, waardoor de productie van maagsap ook sterk vermindert. Maagsap draagt de al eerdergenoemde intrinsieke factor bij zich, die de opname van vitamine B12 mogelijk maakt. Dit wordt ook wel de ziekte van Addison-Biermer genoemd.²⁶

Eén van de functies van vitamine B12 is het verlagen van het homocysteïnegehalte in het lichaam. Een verhoogde waarde van homocysteïne, ook wel hyperhomocysteinemie, kan op lange termijn leiden tot cardiovasculaire en cognitieve schade. Hierdoor heeft iemand met een vitamine B12 deficiëntie een verhoogde kans op Alzheimer en dementie. Met behulp van onder andere het Kungsholmen Project is er een duidelijke relatie gevonden tussen Alzheimer en lage waarden van serum-B12 en foliumzuur.^{43,48}



Een vitamine B12 deficiëntie wordt ook in verband gebracht met een verhoogde kans op NTD. NTD staat voor *Neural Tube Disease*, wat betekent dat een foetus een groter risico loopt op spina bifida (open rug). Hierbij vindt er een ontwikkelingsstoornis plaats tijdens de eerste vier weken van de zwangerschap, waardoor de neurale buis niet sluit. Dit kan leiden tot allerlei klachten zoals: incontinentie, een waterhoofd en verlamningsverschijnselen. Verder blijken kinderen met een vitamine B12 deficiëntie gemiddeld lager te scoren op cognitieve testen en zijn zij (op school) langzamer in hun ontwikkeling.⁵⁰

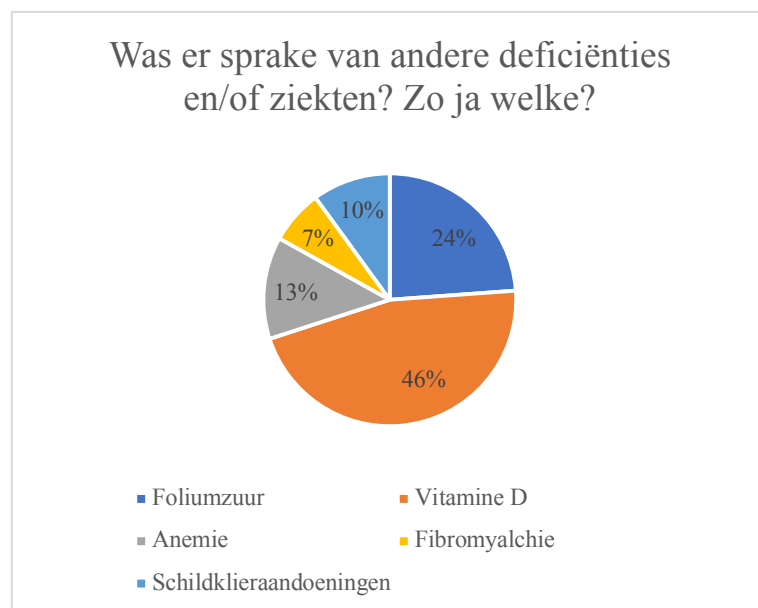
Vitamine B12 speelt een rol in het koolstofmetabolisme en is verantwoordelijk voor de productie van mono-amine transmitters. Onder normale omstandigheden verdwijnt een neurotransmitter na signaaloverdracht snel uit de synaps. De zenuw die de neurotransmitter heeft afgegeven, neemt de neurotransmitter weer op, waardoor de hoeveelheid neurotransmitters in balans blijft. Tijdens een depressie zijn er in bepaalde hersendelen tekort neurotransmitters. Wanneer er dus een tekort aan vitamine B12 is, leidt dit tot verlaagde concentraties van bijvoorbeeld serotonine en noradrenaline. Op het moment dat deze concentraties blijvend verlaagd zijn, kan dit op den duur leiden tot een depressie.⁵³

Schildklierandoeningen

Een vitamine B12 deficiëntie kan ook een correlatie hebben met auto-immuun schildklierandoeningen. Homocysteïne is een metaboliet (de tussen- of eindproducten die ontstaan nadat een chemische stof in een biologisch systeem van levende organismen metabolisme (stofwisseling) heeft ondergaan) van methionine. Homocysteïne hoort dus een tijdelijk product te zijn in het syntheseproces van methionine. Voor de synthese van methionine zijn vitamine B12 en foliumzuur vereist.

Wanneer er een deficiëntie optreedt van vitamine B12 en/of foliumzuur, zal de synthese van methionine geremd worden. Dit zorgt voor de opstapeling van homocysteïne in het lichaam. Een hoog homocysteïnegehalte wordt vervolgens weer in verband gebracht met hypothyreoïdie. Hypothyreoïdie is een aandoening waarbij de schildklier te weinig hormoon aanmaakt, dit wordt ook wel een 'trage schildklier' genoemd. Indirect kan een vitamine B12 deficiëntie dus leiden tot schildklierandoeningen.^{73, 74}

Uit onze enquête bleek dat er talloze aandoeningen gepaard kunnen gaan met een vitamine B12 deficiëntie. In het bijgevoegde diagram zijn de meest voorkomende deficiënties en ziekten weergegeven.



Hoe kan een deficiëntie van vitamine B12 behandeld worden?

Om vitamine B12 deficiëntie tegen te gaan, worden vaak supplementen in de vorm van tabletten voorgeschreven. Echter, wanneer een patiënt de intrinsieke factor mist of om een andere reden last heeft van een malabsorptie, zal deze vorm van suppletie geen effect hebben, omdat de vitamine nog steeds niet verwerkt kan worden in het lichaam.

Bij patiënten die vitamine B12 niet goed kunnen opnemen, wordt vaak aangestuurd op de suppletie van vitamine B12 door middel van injecties in een spier. In de Verenigde Staten wordt vooral cyanocobalamine gebruikt, hoewel hydroxocobalamine een betere werking heeft omdat hydroxocobalamine langzamer wordt opgenomen in het metabolisme.

In het bloed wordt cobalamine gebonden aan het eiwit transcobalamine II, de binding tussen hydroxocobalamine en transcobalamine II is sterker dan de binding tussen cyanocobalamine en transcobalamine II.⁵¹

Deze injecties worden in principe gegeven door de huisarts of de doktersassistente. Hierbij wordt er uitgegaan van een oplaaddosis van 10 wekelijkse injecties of 5 weken lang 2 injecties per week. De frequentie waarmee hierna moet worden geïnjecteerd is afhankelijk van de klachten. Zodra de klachten wegblijven kan de frequentie worden afgebouwd. De frequentie waarin een patiënt moet injecteren is de frequentie waarbij zijn of haar klachten wegblijven. De minimale frequentie is 1x per 2 maanden.⁵²

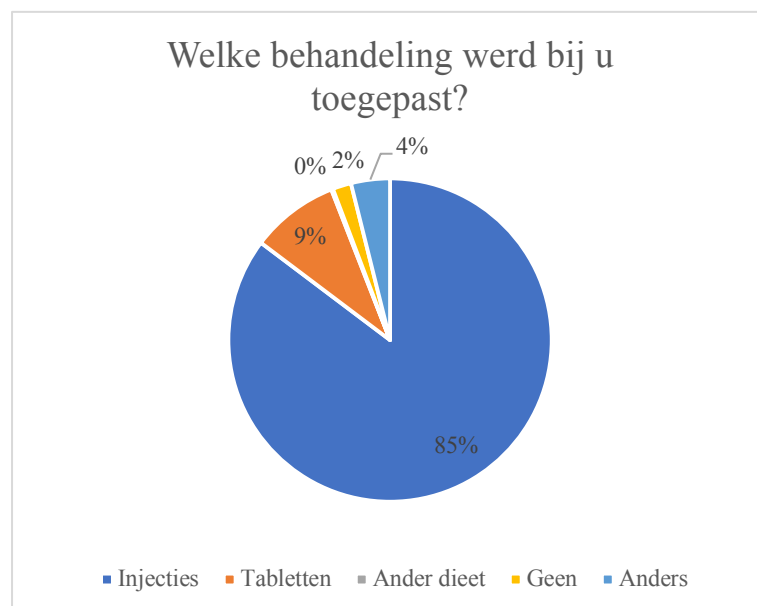
In 2003 heeft de Gezondheidsraad besloten dat ze de opvattingen van de deskundigencommissies uit Amerika en van de Europese Unie delen. Dit houdt in dat er is besloten dat er geen risico's verbonden zijn aan het hebben van hoge doseringen vitamine B12 in het lichaam. Hierdoor is er voor vitamine B12 geen bovengrens.⁴⁹



Vitamine B12 ampul

Naar aanleiding van onze enquête hebben wij een beeld kunnen krijgen van de meest gebruikte behandelplannen. Hieruit bleek dat injecties verreweg het meest worden toegepast. Zie bijgevoegd diagram.

Onder de optie 'Anders' zijn onder andere antwoorden gegeven als bloedtransfusies en eigen behandeling, dit omdat veel huisartsen weigeren om mee te werken aan een behandeling.



Zijn er merkbare verschillen op korte en lange termijn na suppletie van vitamine B12?

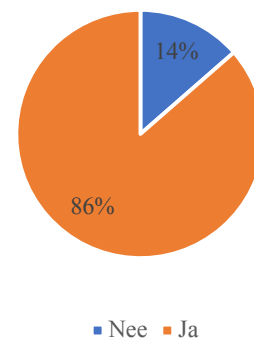
‘Loop nu weer recht, kom weer uit mijn woorden, geen angsten meer, depressie is weg.’

Zoals eerder vermeldt in onze deelvraag: ‘Hoe kan een deficiëntie van vitamine B12 behandeld worden?’ wordt zo’n 83% van de patiënten behandeld door middel van injecties.

Uit ons onderzoek is gebleken dat veel patiënten aan het begin van hun behandeling kampten met een zogenoemde ‘beginverergering’. In de literatuur is hier niks over te vinden, onder patiënten blijkt dit heel normaal te zijn. Voordat de klachten/symptomen afnemen hebben veel patiënten last van verergering van hun klachten.

‘Klachten werden eerst erger, daarna afname van klachten.’

Indien u behandeld bent voor uw vitamine B12 tekort, heeft u merkbare verbeteringen aan uw gezondheid ervaren?



In het bovenstaande diagram is weergegeven dat slechts 14% van de geënquêteerden (nog) geen verbeteringen aan hun gezondheid ervaren hebben. Uit ons interview met dr. Hajo Auwerda bleek dat volgens zijn onderzoek bij ongeveer 10% van de patiënten de behandeling niet aanslaat. Dit komt erg overeen met ons eigen onderzoek.

Toen wij aan dr. Hajo Auwerda de vraag stelden wat de oorzaak is van het niet aanslaan van de behandeling bij 10% van de patiënten, moest hij ons het antwoord schuldig blijven.

Voor de meeste patiënten zijn er dus wel degelijk merkbare verbeteringen aan hun gezondheid tijdens de behandeling.

Uit de Engelstalige enquête, die is ingevuld door patiënten wereldwijd, blijkt dat veel mensen geen juiste behandeling krijgen, waardoor zij maar een korte periode profijt hebben van hun injectie.

Uit zowel ons onderzoek, als dat van dr. Hajo Auwerda en zijn ervaringen in zijn praktijk, bleek dat slechts 10% van de patiënten man is. De precieze reden hiervoor is niet bekend, wel hebben wij hier een mogelijke verklaring voor bedacht: gezien het feit dat vitamine B12 te maken heeft met onder andere de aanmaak van bloed, zou het kunnen zijn dat vrouwen meer behoefte hebben aan vitamine B12. Dit wordt veroorzaakt doordat zij maandelijks bloed verliezen vanwege de menstruatie. Om dit verlies te compenseren, zal er dus meer bloed aangemaakt moeten worden, waardoor er bij vrouwen eerder een deficiëntie zou kunnen optreden. Dr. Hajo Auwerda kon dit niet met zekerheid bevestigen, maar vond dit wel een aannemelijke vooronderstelling.

Hoewel injecties de beste behandeling blijken te zijn voor een deficiëntie, is uit ons onderzoek gebleken dat het merendeel van de huisartsen dit tegenwerkt, gezien dit afwijkt van het protocol. De richtlijnen voor huisartsen om injecties toe te dienen liggen rond de 150 pmol/L, wanneer dit gepaard gaat met bloedarmoede.

Kortom, bij ±90% van de patiënten slaat de behandeling (uiteindelijk) aan. Dit komt tot uiting in significante verbeteringen in de gezondheid. De overige 10% is niet gebaat bij suppletie van vitamine B12, de oorzaak hiervan is tot op heden nog onbekend.

'Van 60 symptomen naar 15 symptomen met behulp van injecties!'

Eigen ervaringen

Onze eigen ervaringen, betreffende een vitamine B12 deficiëntie, kwamen zeer overeen met de ervaringen van de geënquêteerden. Wijervaarden onder andere ook weerstand met betrekking tot het toedienen van injecties en erkenning voor ons probleem van zowel huisartsen als internisten. Feitelijk is dit een merkwaardig verschijnsel, aangezien een 'overdosis' niet schadelijk is, omdat een overschot van vitamine B12 via de urinewegen het lichaam verlaat. We hopen dat de herkenning en/of erkenning van een vitamine B12 deficiëntie in de toekomst gemakkelijker zal worden.

Vraag aan WUR – Profielwerkstukteam:

Hallo,

Voor ons profielwerkstuk willen wij graag een onderzoek gerelateerd aan vitamine B12 (deficiëntie) uitvoeren. Hebben jullie een suggestie voor een onderzoek/practicum met betrekking tot dit onderwerp?

Alvast bedankt!

Met vriendelijke groeten,

Andrea Hotting & Laura Haverkorn

RSG Wiringherlant

Antwoord:

Hoi Laura en Andrea,

Bedankt voor jullie mail! Mijn naam is Lieke, ik ben 21 en masterstudente Voeding & Gezondheid aan Wageningen University. Ik help jullie graag verder.

Wat een interessant en leuk onderwerp hebben jullie gekozen voor jullie pws. Vitamine B12 staat veel in de belangstelling in verband met vegetariërs en een tekort aan B12. Wel is dit een best moeilijk onderwerp om een experiment mee uit te voeren. Het is namelijk een vitamine waarbij je het gehalte alleen via het bloed kunt meten. Helaas kun je geen experimenten met bloed uitvoeren dit is gevaarlijk en er komen veel regels en wetten bij kijken om dit te mogen uitvoeren. Zelfs op de universiteit is het al heel erg moeilijk om dit te doen.

Ik heb even nagedacht over wat jullie wel zouden kunnen doen. Misschien is het interessant om proefpersonen een eetdagboek te laten bijhouden en dit later in te voeren in een programma die de gehalten vitamine B12 laat zien. Hierdoor kun je een vergelijking maken tussen vegetariërs, veganisten en mensen met een bepaald soort dieet en hier conclusies aan verbinden over het tekort aan vitamine B12 die sommige mensen misschien hebben.

Heel veel succes met jullie profielwerkstuk en met vragen mogen jullie me altijd mailen.

Groetjes,

Lieke

E-mail aan Prof. dr. Bruce Wolffenbittel, UMCG Groningen

Goedemiddag,

Momenteel zitten wij in de 6^e klas van het VWO en moeten wij een profielwerkstuk maken. Voor ons profielwerkstuk willen wij graag een onderzoek gerelateerd aan vitamine B12 (deficiëntie) uitvoeren. Dit omdat bij ons beide een vitamine B12 deficiëntie geconstateerd is. Wij hebben vernomen dat er op het BIG5 Congres een lezing wordt gehouden getiteld: 'Hete hangijzers 2: Vitamine B12 tekort, hype of hoop?'

Nu vroegen wij ons af of er een mogelijkheid is om de informatie uit deze lezing doorspeeld te kunnen krijgen, om deze eventueel te gebruiken in ons profielwerkstuk.

Met vriendelijke groeten,

Andrea Hotting & Laura Haverkorn

Antwoord:

Beste Laura.

Een beetje googelen leerde mij dat Andrea en jij leerling zijn op het Wiringherlant.

Nu was ik best benieuwd naar het feit dat bij jullie beide een vitamine B12 tekort is vastgesteld.

Er is veel verwarring over B12 problematiek, en mijn ervaring is dat dokters het best wel moeilijk vinden om B12 bij jonge mensen vast te stellen, of er überhaupt niet snel aan te denken. De titel is niet voor niets 'hype of hoop'. En misschien heb je het recente stukje (vol fouten en onjuistheden overigens) van de vereniging tegen kwakzalverij gelezen over B12.

Ik wil best mijn presentatie met jullie delen. Een eerdere presentatie (die deels overlapt met die van volgende week) kun je overigens al op internet vinden op:

<https://www.gmed.nl/B12v2.pdf>

Is het mogelijk om bv a.s. donderdag of vrijdag telefonisch contact te hebben, kun je gelijk eventuele vragen die jullie nog hebben aan me stellen.

Met vriendelijke groet,

Bruce Wolffenbittel

Prof. dr. B.H.R. Wolffenbittel, internist-endocrinoloog
Afd. Endocrinologie,
Universitair Medisch Centrum Groningen

E-mail aan *dr. Hajo Auwerda, B12 kliniek Amsterdam*

Beste meneer Auwerda,

Wij zijn Andrea Hotting en Laura Haverkorn van het RSG Wiringherlant. Wij zitten momenteel in 6 VWO en zijn met ons profielwerkstuk bezig, hiervoor is een praktijkonderzoek vereist.

Wij hebben vandaag geprobeerd uw kliniek telefonisch te bereiken, waarna we werden doorverwezen naar dit e-mailadres. Aangezien wij voor ons profielwerkstuk over vitamine B12 een onderzoek moeten uitvoeren en wij geen bloedonderzoeken mogen doen, vroegen wij ons af of een meeloopdag bij u mogelijk is. Dit zou ons erg op weg kunnen helpen met ons onderzoek.

Bij voorbaat dank,
Andrea Hotting & Laura Haverkorn

Antwoord:

Beste Laura en Andrea,
Leuk dat jullie een dag mee willen lopen in de kliniek. Jullie zijn welkom. Voor wanneer willen jullie een dag mee lopen?
Deze week zie ik geen ptn en volgende week alleen op dinsdag.
De 1^e week van jan zijn we dicht.
Wat hebben jullie al gedaan voor jullie profiel werkstuk? Wanneer moet het af zijn?
Vrgt
Hajo

Interview dr. Hajo Auwerda

1. Waarom bent u uw eigen kliniek gestart?

In het ziekenhuis waar dokter Auwerda werkzaam was, was geen tijd voor een vitamine B12 tekort spreekuur maar door een groeiende vraag naar dokter Auwerda heeft hij besloten toen een eigen kliniek te openen. De vraag naar dokter Auwerda voor patiënten met een vitamine B12 tekort steeg snel omdat hij van het protocol afweek wat betreft behandeling. In het ziekenhuis was er op een gegeven moment een wachtlijst van 2 jaar. Momenteel is er in zijn kliniek ook een wachtlijst van 5 tot 6 maanden waardoor er in februari dit jaar niet alleen een 2^e internist komt, maar ook een 2^e kliniek in de regio Barendrecht/Rotterdam.

2. Vanaf welke bloedwaarde definieert u dat een patiënt een tekort heeft?

Volgens dokter Auwerda kun je bij een vitamine B12 serum waarde tussen de 200 en de 300 pmol/L al kampen met de gevolgen van een vitamine B12 tekort. Dit houdt in dat tussen deze waarde er een kans aanwezig is dat je klachten kunt krijgen vanwege het tekort. Ook dit wijkt af van het protocol dat artsen krijgen, die namelijk voorschrijft dat er pas sprake is van een tekort onder de ± 150 pmol/L en je vanaf deze waarde dus ook pas klachten krijgt.

3. Naar uw schatting, hoeveel mensen in Nederland kampen er met een vitamine B12 tekort?

Ook doet dokter Auwerda zelf onderzoeken onder bevolkingsgroepen om hier een schatting van te maken. Zijn bevindingen zijn dat zo'n 6% van niet alleen de Nederlandse bevolking, maar ook wereldwijd kampt met een vitamine B12 tekort. Ter vergelijking: dit percentage is hoger dan het aantal diabetespatiënten in Nederland.

4. Waarop baseert u uw behandelplan op?

Zijn behandelplan is vooral gebaseerd op ervaring. Ook kijkt hij hierbij hoe een patiënt reageert op de behandeling, aan de hand daarvan kan de behandeling, die overigens altijd met injecties is, worden afgebouwd. In sommige gevallen wordt de frequentie van het injecteren juist hoger omdat het lichaam aangeeft dat het naar de 'injectie dag toeleeft'. Tot nu toe heeft dokter Auwerda zo'n 4.000 patiënten geholpen en zijn bevindingen zijn dat ongeveer 40% van de patiënten snel opknapt. 50% daarentegen knapt heel langzaam op en bij 10% van de patiënten slaat de behandeling helemaal niet aan.

5. Ziet u een verband tussen leeftijd en vitamine B12 tekort?

Over het algemeen komt een vitamine B12 tekort vaak naar voren in de leeftijdscategorieën 26-60 jaar. De personen binnen deze leeftijdscategorieën hebben over het algemeen een baan. Dit is tegenstrijdig met de literatuurartikelen die te vinden zijn op het internet.

6. Ziet u een verband tussen afkomst en vitamine B12 tekort?

Volgens dokter Auwerda is er, zoals eerder beschreven in vraag 3, dus geen onderscheid te maken tussen het aantal mensen in Nederland en wereldwijd die een vitamine B12 tekort hebben. Afkomst zou geen rol spelen in de kans om een tekort te krijgen.

7. Is er een oorzaak van een vitamine B12 tekort die vaak voorkomend is onder uw patiënten?

Er zijn zo'n 5-10% patiënten die de intrinsieke factor missen waardoor ze vitamine B12 niet kunnen opnemen en een tekort ontwikkelen. Een vermoeden is dat de belangrijkste oorzaak is omdat het metabolisme op weefselniveau niet zuinig omgaat met de stoffen die hij tot beschikking heeft. Dit is te vergelijken met auto's, je hebt hele zuinige auto's maar ook auto's die veel brandstof verbruiken. Deze auto's moeten simpelweg vaker tanken, in dit geval door middel van injecties.

8. Merkt u dat veel patiënten moeite hebben met het krijgen van erkenning en een behandelplan via de huisarts?

Heel veel patiënten hebben er last van dat artsen, niet alleen huisartsen, een vitamine B12 tekort niet erkennen. Dit zou zo rond de 95% van de artsen liggen. Deze artsen klampen zich vast aan het protocol en de richtlijnen die zij krijgen. Daarbij wordt alleen behandeld als de vitamine B12 serum waarde onder de 150 pmol/L zit en er sprake is van bloedarmoede.

Interessante weetjes van dokter Auwerda:

1. Voornamelijk vrouwen hebben een vitamine B12 tekort, er zijn ongeveer 10% mannen met een tekort.
2. Stel jezelf 4 vragen bij het vaststellen en het maken van een behandelplan:
 - A: Heb ik een tekort?
 - B: Heb ik klachten?
 - C: Waarom heb ik een tekort?
 - D: Wat kan ik er aan doen?
3. Ongeveer 20% van de Nederlandse bevolking heeft een snel metabolisme, ook wel een 'niet zuinige auto'.

Enquête – vitamine B12 tekort

Wij (Laura en Andrea) onderzoeken de effecten van een vitamine B12 tekort op het lichaam voor ons profielwerkstuk. Graag zouden wij meer data verzamelen over de frequenties van verschillende behandelmethodes, maar ook over leeftijden en oorzaken van een vitamine B12 tekort onder patiënten. We zouden het waarderen als u een paar minuten zou willen besteden aan het invullen van onze enquête. Deze gegevens zullen uitsluitend gebruikt worden als vergelijkingsmateriaal m.b.t. andere deelnemers. Uiteraard gaan we zorgvuldig met deze persoonlijke gegevens om.

Wat is uw geslacht?

M/V

Wat is uw leeftijd?

<12, 12-25, 26-40, 41-60, 60>

Wat is uw afkomst?

.....

Op welke leeftijd is er bij u een vitamine B12 tekort vastgesteld?

<12, 12-25, 26-40, 41-60, 60>

Welke oorzaak had het onderzoek naar een mogelijk vitamine B12 tekort bij u?

- Bloedonderzoek
- Urineonderzoek (methylmalonzuur)
- Door een vastgesteld tekort bij een familielid
- Door een vastgesteld tekort bij een persoon uit mijn kennissen-/vriendenkring
- Ik heb over vitamine B12 tekort gelezen en de symptomen kwamen overeen met mijn klachten
- Anders, namelijk:.....

Wat is de reden (indien bekend) dat u een vitamine B12 tekort heeft?

- Veganistisch/vegetarisch voedingspatroon
- Overmatige consumptie van alcohol
- Geen tot weinig intrinsieke factor
- Ziekte aan het ileum (bijvoorbeeld ziekte van Crohn)
- Medicijngebruik (bijvoorbeeld maagzuurremmers)
- Reden onbekend
- Anders, namelijk:.....

Was er sprake van andere tekorten en/of ziekten? Zo ja welke?

Ja/nee

.....
.....

Welke behandeling werd bij u toegepast?

- Injecties
- Tabletten
- Ander dieet
- Geen behandeling
- Anders, namelijk:.....

Welke klachten waren het meest aanwezig voor de behandeling?

.....
.....

Indien u behandeld bent voor uw vitamine B12 tekort, heeft u merkbare verbeteringen aan uw gezondheid ervaren? Zo ja, welke?

.....
.....

Bedankt voor uw deelname!

Bericht in Facebook groepen:
Hallo allemaal!

Wij zijn Andrea Hotting en Laura Haverkorn van het RSG Wiringherlant te Wieringerwerf. Momenteel zitten wij in 6 VWO en zijn wij bezig met ons profielwerkstuk, als onderwerp hebben wij gekozen voor vitamine B12. Wij zijn beide gediagnosticeerd met een vitamine B12 tekort.

Voor ons profielwerkstuk willen wij als onderdeel van het praktijkonderzoek een enquête houden onder patiënten. We hopen dat jullie ons hiermee kunnen helpen door deze enquête in te vullen.

Alvast bedankt!

Laura & Andrea

Hello everyone!

We are Laura Haverkorn and Andrea Hotting from the Netherlands and we are students at RSG Wiringherlant. We are both diagnosed with a vitamin B12 deficiency and that's why we have chosen this subject for our concluding paper. At the moment, we are in our senior year of high school and therefore, we have to conduct a research. A fundamental component of that is our questionnaire among patients diagnosed with a vitamin B12 deficiency. We are hoping that you are willing to help us with our school project.

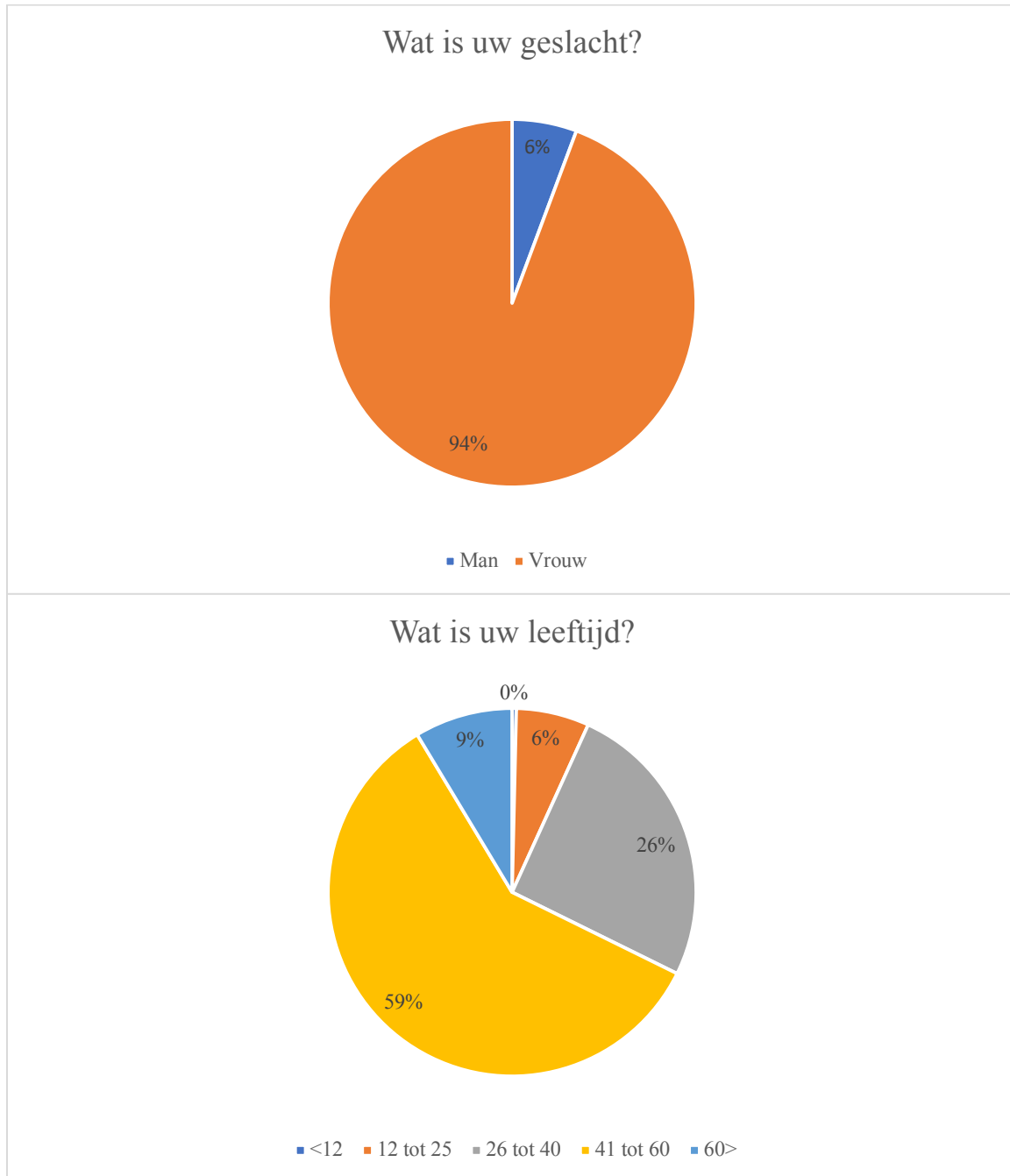
Thank you in advance!

Laura & Andrea

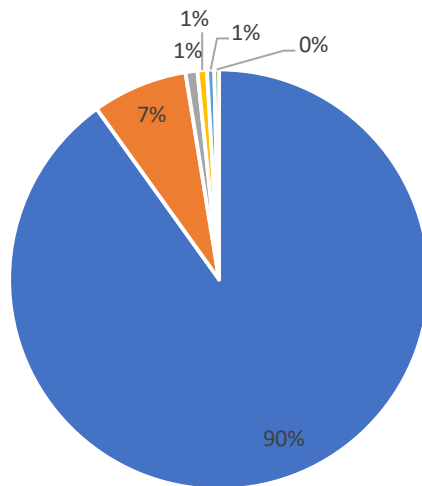
Facebook groepen:
B12 tekort, ziekte van Addison-Biermer
B12 tekort Lotgenoten
Pernicious Anaemia/B12 Deficiency - Support Group
D en B12 tekort, samen sterk

Resultaten enquête

Onze enquête is uiteindelijk door 545 patiënten, voornamelijk uit Europa, ingevuld. Omwille van de geringe aantallen per land, hebben we de antwoorden onderverdeeld per werelddeel. Wegens overkoepelende antwoorden op vraag 7 en 9 hebben wij besloten deze vragen samen te voegen in één diagram.

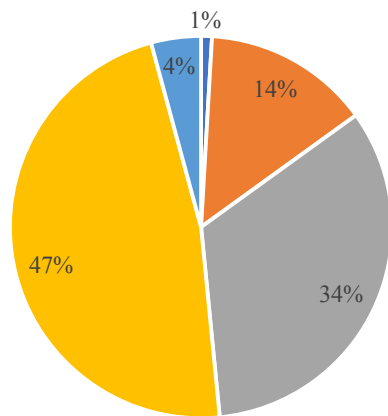


Wat is uw afkomst?



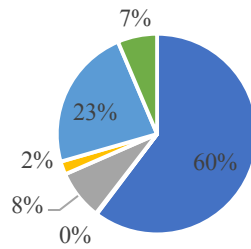
■ Europa ■ Noord-Amerika ■ Zuid-Amerika ■ Oceanië ■ Azië ■ Afrika

Op welke leeftijd is er bij u een vitamine B12 deficiëntie vastgesteld?



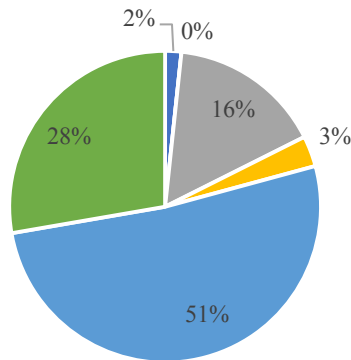
■ <12 ■ 12 tot 25 ■ 26 tot 40 ■ 41 tot 60 ■ 60>

Welke oorzaak had het onderzoek naar een mogelijk vitamine B12 deficiëntie bij u?



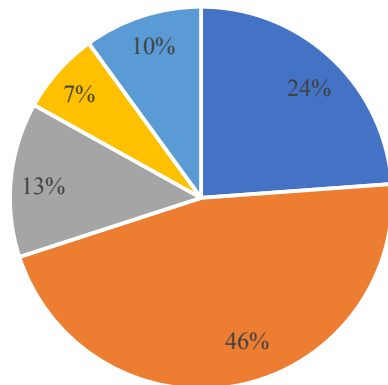
- Bloedafname
- Urinetest
- Door een vastgesteld tekort bij een familielid
- Door een vastgesteld tekort bij een persoon uit mijn kennissen-/vriendenkring
- Ik heb over vitamine B12 tekort gelezen en de symptomen kwamen overeen met mijn klachten
- Anders

Wat is de reden (indien bekend) dat u een vitamine B12 deficiëntie heeft?



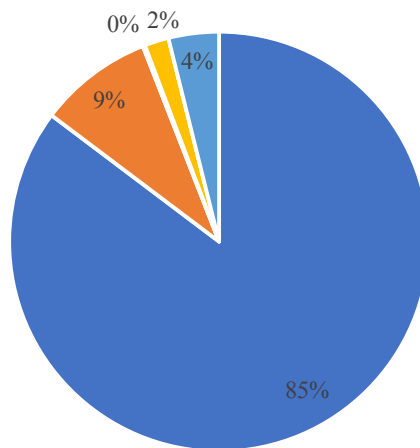
- Veganistisch/vegetarisch voedingspatroon
- Overmatige consumptie van alcohol
- Geen tot weinig intrinsieke factor
- Ziekte aan het ileum
- Medicijngebruik
- Reden onbekend

Was er sprake van andere deficiënties en/of ziekten? Zo ja welke?



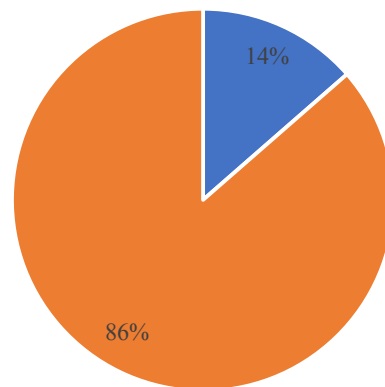
■ Foliumzuur ■ Vitamine D ■ Anemie ■ Fibromyalgie ■ Schildklierandoeningen

Welke behandeling werd bij u toegepast?



■ Injecties ■ Tabletten ■ Ander dieet ■ Geen ■ Anders

Indien u behandeld bent voor uw vitamine B12 tekort, heeft u merkbare verbeteringen aan uw gezondheid ervaren?



■ Nee ■ Ja

Bronvermelding

1. <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/vitamines.aspx>
2. <http://www.10voorbiologie.nl/index.php?cat=9&id=617&par=619&sub=625>
3. <http://www.vitamine-info.nl/alle-vitamines-en-mineralen-op-een-rij/>
4. <https://www.drsvanderveen.nl/Wat%20zijn%20vitaminen.htm>
5. <http://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/gezonde-voeding-en-voedingsstoffen/is-te-veel-vitamines-slikken-schadelijk.aspx>
6. <https://nl.wikipedia.org/wiki/Cobalamine>
7. BiNaS tabel 82A
8. <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/vitamine-b12/vitamine-b12-en-ijzer-foliumzuur-en-vitamine-b6/>
9. <http://hemoglobine.org/>
10. <https://www.mlds.nl/ziekten/vitamine-b12-tekort/>
11. https://nl.wikipedia.org/wiki/Intrinsieke_factor
12. <http://mens-en-gezondheid.infonu.nl/ziekten/132269-ziekte-van-addison-biermer-bloedarmoede.html>
13. <https://www.thuisarts.nl/vitamine-b12/ik-wil-meer-weten-over-vitamine-b12>
14. <https://www.henw.org/archief/volledig/id5091-screen-metforminegebruikers-op-vitamine-b12.html>
15. <http://ajcn.nutrition.org/content/89/2/693S.full>
16. <http://www.orthokennis.nl/artikelen/vitamine-b12-werking-en-toepassing>
17. https://www.ifpri.org/sites/default/files/ghi/2014/feature_1818.html
18. <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/vitamine-b12/>
19. <http://www.maagendarmrumst.be/nl/ziektebeelden/darm/inflammatoire-darmziekten>
20. https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/nhg-standpunt_vitamine_b12.pdf
21. <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/vitamine-b12.aspx>
22. <https://www.mlds.nl/ziekten/vitamine-b12-tekort/>
23. https://lirias.kuleuven.be/bitstream/123456789/450001/2/Jans+NN_2014+VitaminB12.pdf
24. <https://stichtingb12tekort.nl/wetenschap/stichting-b12-tekort-artikelen/intrinsieke-factor-en-pernicieuze-anemie/>
25. <http://vitamineb12tekort.nl/vitamineb12-tekort-oorzaak-medicijnen.php>
26. <https://www.mlds.nl/chronische-ziekten/pernicieuze-anemie/>
27. <https://www.natuurapotheekdynamis.nl/vitamine-b12-tekort-na-langdurig-slikken-maagzuurremmers/>
28. https://books.google.nl/books?hl=nl&lr=&id=JTrWCTvtvDMC&oi=fnd&pg=PR7&dq=vitamines+what+are+they+and+what+are+their+functions&ots=EcLkDSg8U5&sig=vBFjVXoWP9vHbUdqDx3n_HrMi5I#v=onepage&q=vitamines%20what%20are%20they%20and%20what%20are%20their%20functions&f=false
29. <http://www.pcosnutrition.com/vitaminb12/>
30. <https://www.henw.org/archief/volledig/id5091-screen-metforminegebruikers-op-vitamine-b12.html#metformineenvitamineb12>
31. <https://www.sohf.nl/nieuws/alles-over-vitamine-b12>
32. <http://www.apotheek.nl/medicijnen/metformine#!>
33. <http://www.dieetexpert.nl/index.php/alle-dieeten/item/36-macrobiootisch-dieet>
34. <https://hhhpraktijk.nl/node/143>
35. <file:///C:/Users/Jaap/Desktop/Andrea/loi90448.pdf>
36. <http://www.haematologica.org/content/haematol/91/11/1506.full.pdf>

37. <https://www.henw.org/archief/volledig/id5828-nhg-standpunt-diagnostiek-van-vitamine-b12-deficentie.html>
38. <http://vitamineb12tekort.nl/vitamineb12-tekort-testen.php#b5>
39. <https://bloedwaardentest.nl/actiefvitb-holo-tc-vitamine-b-te-kort/>
40. <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/zou-ik-een-b12-tekort-kunnen-hebben/heb-ik-een-b12-tekort-de-diagnose/>
41. <https://bloedwaardentest.nl/files/4858/afbeeldingen/1355135972-vitamine-B12-Holo-TC.pdf>
42. http://vitamineb12tekort.nl/vitamineb12-tekort-testen.php#holotc_test
43. <file:///C:/Users/Webmaster%20FSIGN/Downloads/noc7793.pdf>
44. <https://academic.oup.com/ageing/article-lookup/doi/10.1093/ageing/afg109>
45. <https://www.sohf.nl/nieuws/b12-tekort>
46. <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/een-vitamine-b12-tekort-bij-ouderen/>
47. <https://b12-institute.nl/informatie-b12/symptomen/>
48. <http://sci-hub.io/10.1212/WNL.58.9.1395>
49. <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/03@04nr.pdf>
50. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/15648265080292S129>
51. https://www.vergiftigingen.info/stofmonografie_inzien.htm?execution=e1s5
52. <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/ik-heb-een-b12-tekort-wat-nu/behandeling/>
53. <https://mens-en-gezondheid.infonu.nl/ziekten/26184-depressie-definitie-werking-en-behandeling.html>
54. http://www.who.int/vmnis/anaemia/prevalence/summary/anaemia_data_status_t2/en/
55. <http://www.who.int/nutrition/topics/vad/en/>
56. <http://www.who.int/features/factfiles/nutrition/en/>
57. <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/jodium.aspx>
58. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TCN2#sourcesforpage>
59. <http://www.vcf-syndroom.nl/index.php/ct-menu-item-3/ct-menu-item-7>
60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14689755>
61. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/10953/mthfr-gene-mu:/tation>
62. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/MTHFR#synonyms>
63. <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/vitamine-b12/vitamine-b12-en-ijzer-foliumzuur-en-vitamine-b6/>
64. <https://www.mlds.nl/chronische-ziekten/maagslijmvliesontsteking-chronische/>
65. <https://www.gezondheidsnet.nl/vitamines-en-mineralen/betacaroteen-provitamine-a>
66. https://nl.wikipedia.org/wiki/Pari%C3%ABtale_cel
67. https://nl.wikipedia.org/wiki/Macrocytaire_anemie
68. <https://www.homehealthproducts.nl/klachtenbeeld/klachten-van-de-wervelkolom/myelopathie>
69. <https://www.hersenstichting.nl/alles-over-hersenen/hersenaandoeningen/ataxie>
70. <http://www.natuurdietisten.nl/detail.php?id=435>
71. <https://www.eerstelijnsprotocollen.nl/diabetes/modules/5-bloedsuikerverlagende-medicatie/5-1-biguaniden/>
72. <https://www.uzleuven.be/nl/hypotone-blaas>
73. <http://www.progressivehealth.com/b12-thyroid.htm>
74. <https://www.schildklier.nl/themas/voeding/436-relatie-vitamines-mineralen-en-schildklier>
75. <https://www.gezondheidsplein.nl/dossiers/altijd-moe-let-op-q10/q10-vitamine-tegen-vermoeidheid/item119283>
76. <http://www.orthokennis.nl/artikelen/co-enzymq10>