



# HET ONDERZOEKSPLAN

Nina Hutten, Kaya Hopman, Bo Post, Jesse Dijs en Jan-Willem  
Reuvers

# Inleiding

---

Concentratieproblemen, spierpijn/krachtverlies, depressie, vermoeidheid en misselijkheid zijn slechts een paar gevolgen die een vitamine B12-tekort teweeg kan brengen.[1] Vitamine B12 is belangrijk voor een goede weerstand, de vorming van gezonde rode bloedcellen, een goede werking van het zenuwstelsel en vitamine B12 draagt aan bij de energievoorziening. [2] Als deze klachten optreden, is het belangrijk om een juiste diagnose te stellen zodat iemand een behandeling kan krijgen. Er kunnen vier oorzaken zijn voor een B12-tekort, namelijk gestoorde opname, verminderde inname, storing in het transport en gestoorde benutting. [3] De nadelige gevolgen van een B12-tekort treden meestal pas jaren later op, omdat je lichaam een voorraad aangelegd heeft in de lever. Op dit moment is het erg lastig om aan te tonen of iemand een B12-tekort heeft. Als je onder de 148 pmol/l B12 in je bloed hebt, heb je officieel volgens de richtlijn een tekort. [8] Een volwassen persoon heeft 2,8 microgram vitamine B12 nodig per dag. [7] Toch kunnen de klachten ook optreden als iemand nog boven dit gehalte zit. Een behandeling heeft dan veel zin, maar wordt niet in werking gezet. Wij hebben dus de opdracht gekregen om een manier te vinden waarop getest kan worden of iemand echt een vitamine B12-tekort heeft.

In ons onderzoeksplan kunt u lezen wat het resultaat is van onze deelopdrachten. Wij hebben zeven deelopdrachten uitgewerkt die allemaal een onbeantwoorde vraag kunnen beantwoorden. Zo kan de deelopdracht 'risicogroepen' uitwijzen waarom er mensen zijn die buiten de norm vallen. Door de deelopdracht 'internationale normen' kunnen we uitzoeken of er in Nederland wel een goede norm is. De deelopdracht 'bestaande parameters' kan uitwijzen welke parameters er op dit moment zijn. Vervolgens kunt u lezen wat u met ons onderzoek kan. Ons eindresultaat is dan ook geen onderzoeksrapport, maar een onderzoeksplan. Wij kunnen namelijk geen onderzoek uitvoeren, omdat wij hier de middelen helaas niet voor hebben.

We hopen dat u iets aan dit onderzoeksplan heeft en dat u het wellicht kan uitvoeren.

# Inhoud

---

Deelopdracht 1: Onderzoek vitamine B12 en vitamine B12-tekort.....	3
Deelopdracht 3: Andere onderzoeken bekijken .....	11
Deelopdracht 4: Wat zijn de al bestaande parameters.....	14
Deelopdracht 5: Waarvan zijn de waardes afhankelijk.....	17
Deelopdracht 6: Inventarisatie van de normen in andere landen .....	19
Deelopdracht 7: Biochemische routes .....	20
Advies voor een vervolgonderzoek.....	23
Bronnen.....	25

# Deelopdracht 1: Onderzoek vitamine B12 en vitamine B12-tekort

In deze deelopdracht worden de volgende deelvragen behandeld;

- Wat is vitamine B12?
- Wat is een vitamine B12-tekort?
- Hoe ontstaat een B12-tekort?
- Hoe kom je achter een vitamine B12-tekort?
- Hoe gaat de behandeling in zijn werk?

## Wat is vitamine B12?

Vitaminen zijn essentiële voedingsstoffen, noodzakelijk voor het goed functioneren van ons lichaam. Ze zijn onder te verdelen in de vetoplosbare vitamines A, D, E en K, en de wateroplosbare vitamine C en alle B-vitamines.

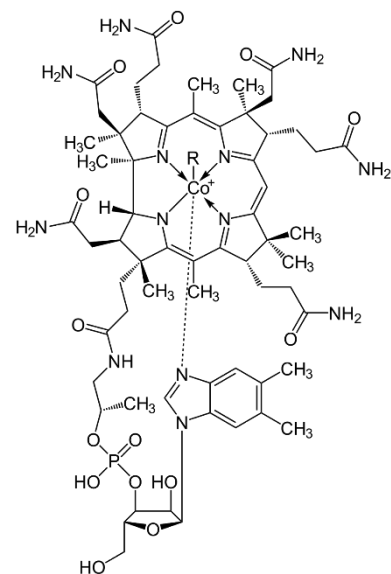
Vitamine B12 is een uitzondering op alle andere vitamine B. Het is net als alle andere vitamine B wel oplosbaar in water, maar net als vetoplosbare vitamine heeft vitamine B12 wel een voorraad in het lichaam. Deze voorraad is voldoende voor drie tot tien jaar.

Wanneer deze voorraad op is, dan kan er een vitamine B12-tekort ontstaan. Je krijgt een vitamine B12-tekort niet van de één op de andere dag. Daarom kan het ook niet in korte tijd worden opgelost.

Cobalamine is een andere benaming voor vitamine B12. De structuurformule is heel groot en ingewikkeld. In onze voeding komen de volgende natuurlijke vormen van vitamine B12 voor: methyl-, hydroxy- en adenosylcobalamine.

De mens maakt vitamine B12 in het lichaam aan door middel van micro-organismen in de darm. Het probleem is alleen dat op de plek waar de vitamine wordt gegenereerd, het lichaam het niet kan opslaan. Vitamine B12 moet dus uit de voeding komen. Vitamine B12 zit alleen in vlees, vis, eieren en zuivel. Mensen die dus geen dierlijke producten eten, lopen het risico op een vitamine B12-tekort (veganisten en vegetariërs). Ook in plantaardige producten kan vitamine B12 voorkomen, bijvoorbeeld in gedroogd zeewier en algen. Maar een groot deel hiervan is een variant die niet actief is en het lichaam niet goed opneemt.

Vitamine B12 is belangrijk voor allerlei systemen in het lichaam. Bijvoorbeeld voor de gezondheid van het zenuwstelsel, het immuunsysteem, het hart-en vaatstelsel en het maag-darmstelsel. Als er niet voldoende vitamine B12 aanwezig is in het lichaam, omdat het niet goed wordt opgenomen of omdat er te weinig binnenkomt, gaan deze systemen minder goed werken, met allerlei problemen en klachten tot gevolg. [1]



Figuur 1: B12 molecuul  
<http://www.orthokennis.nl/artikelen/vitamine-b12-werking-en-toepassing>

Categorie/leeftijd	Dagelijkse aanbeveling vitamine B12 (microgram)
<b>Kinderen</b>	
0-6 maanden	0,4
6-11 maanden	0,5
1-3 jaar	0,7
4-8 jaar	1,3
<b>Mannen</b>	
9-13 jaar	2,0
14-18 jaar	2,8
19-50 jaar	2,8
> 50 jaar	2,8
<b>Vrouwen</b>	
9-13 jaar	2,0
14-18 jaar	2,8
19-70 jaar	2,8
> 70 jaar	2,8
Zwangere vrouwen	3,2
Vrouwen die borstvoeding geven	3,8

Aanvaardbare bovengrens

Er is geen [aanvaardbare bovengrens](#) opgesteld voor vitamine B12.

Vitamine B12 per portie	Microgram
1 glas halfvolle melk (150 ml)	0,6
1 schaaltje halfvolle yoghurt (200 ml)	1
1 stukje rundvlees (gaar, 75 gram)	2,5
1 stukje varkensvlees (gaar, 75 gram)	0,8
1 stukje kabeljauw (gaar, 100 gram)	2,0
1 ei (50 gram)	0,6

Tabel 1: Dagelijkse aanbeveling vitamine B12 per leeftijdsgroep, voedingscentrum

### Wat is een vitamine B12-tekort?

Een vitamine B12-tekort betekent dat er te weinig B12 in je bloed zit. Bij vele klachten, waarover we het later gaan hebben, wordt je bloed door een arts getest op de concentratie B12. Er zijn dan bepaalde normen die vaststellen of de concentratie te laag is. In Nederland heb je volgens artsen een normaal B12-gehalte als je 250pmol/L of meer in je bloed hebt zitten. 250 tot 150pmol/L betekent dat je een laag normaal gehalte in je bloed hebt zitten. Bij een laag normaal gehalte B12 in je bloed gaat de arts nog niet over op behandeling, maar bij minder dan 150pmol/L wordt er aan de bel getrokken. Dan krijgt men een behandeling: Dit betekent dus een vitamine B12-tekort!

### Hoe ontstaat een B12-tekort?

Er is niet maar één reden voor het voorkomen van een B12-tekort. De oorzaken zijn namelijk te verdelen in vier categorieën:

#### *Verminderde inname*

Vitamine B12 komt voor in dierlijke producten; vlees, vis, eieren, boter, melk en noem het maar op. Er zijn dus genoeg manieren om aan voldoende vitamine B12 te komen. Mensen die een bepaald dieet hebben, zoals vegetariërs en veganisten, moeten dus oppassen. Ook mensen die lijden aan eetstoornis of mensen die door een andere reden niet genoeg dierlijke producten binnenkrijgen lopen dus extra kans op B12-tekort.

Als je niet veel dierlijke producten binnenkrijgt betekent dat zeker niet gelijk dat je binnen nu en een korte tijd een vitamine B12-tekort zal krijgen. In je lichaam zit namelijk een reservevoorraad vitamine B12. Dit gaat om zo'n 2 tot 5 milligram[2] B12, wat vooral in de lever zit. Een vitamine B12-tekort komt dan ook vaker voor bij ouderen, omdat deze reservevoorraad natuurlijk ook een keer opdraait.

Een andere vorm van verminderde B12-inname is als je als kind via de borstvoeding te weinig vitamine B12 hebt gekregen. Ook een vrouw die zwanger is, wordt aangeraden om meer B12 in te nemen, zodat het kind voldoende B12 binnenkrijgt.

#### *Gestoorde opname[5]*

Het kan ook zijn dat je lichaam de vitamine B12 niet goed kan opnemen. Er is namelijk een stofje wat de 'intrinsic factor' heet. Als je lichaam, bijvoorbeeld door een auto-immuun ziekte van het maagslijmvlies, dit stofje niet goed kan produceren, kan dat een groot probleem zijn. De 'intrinsic factor' is namelijk erg belangrijk voor de opname van vitamine B12 in de dunne darm.

Ook kan het zijn dat er Pancreas insufficiëntie is.[3] De alveesklier werkt dan niet goed en dit orgaan speelt een rol bij het opnemen van vitamine B12. Er wordt dan dus een beroep gedaan op de reservevoorraad. Omdat je lichaam dan meer vitamine B12 gebruikt dan opneemt, raakt die reservevoorraad snel op.

De opname van B12 kan door de volgende verschijnselen ook verstoord worden:

- Coeliakie (glutentolerantie). Als iemand een glutenallergie heeft, maar geen glutenvrij dieet aanhoudt, worden bepaalde antistoffen, zoals gliadine, aantoonbaar. Deze antistoffen remmen het proces van de vitamine B12-opname.[6]
- Competitie in de darmen met vitamine B12 door parasieten en bacteriële overgroei;
- Darm- en maagkanker;
- Het syndroom van Zollinger-Ellison is een stoornis waarbij toegenomen hoeveelheden van het hormoon gastrine worden geproduceerd. Bij een verhoogd gehalte gastrine ontstaat meestal een verlaagd b12-gehalte;[8]
- Langdurig gebruik van maagzuurremmers.

#### *Storingen in het vitamine B12-transport*

- Abnormaal transport door: transcobalamine II deficiëntie, R-binder deficiëntie;
- Abnormaal metabolisme (stofwisseling) door: adenosylcobalamine deficiëntie (cblA, cblB), methylcobalamine deficiëntie (cblE, cblG), gecombineerd adenosylcobalamine en methylcobalamine deficiëntie (cblC, cblD, cblF).

#### *Gestoorde benutting [7]*

Het kan ook zijn dat mensen een vitamine B12-tekort krijgen door gebruik van bepaalde middelen. Deze middelen zorgen ervoor dat de uitscheiding van vitamine B12 door je nieren toeneemt. Tot nu toe onderzochte voorbeelden zijn:

- Overmatig alcoholgebruik;
- Lachgas;
- Medicijngebruik (bv. para-aminosalicylzuur en neomycine (antibiotica), colchicine (bij jicht), metformine (bij diabetes), overige maagzuurremmers enz.)[5]
- De pil.

### *Vitamine B12- supplement*

De meeste mensen hebben geen vitaminesupplementen nodig, omdat het geen extra gezondheidsvoordeel oplevert. Op het moment dat je wel een vitamine supplement gebruikt, wordt er aanbevolen niet meer dan honderd procent van de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) te nemen. [2]

### **Hoe kom je achter een vitamine B12-tekort?**

Je kunt op een natuurlijke en 'chemische' manier achter een vitamine B12-tekort komen. Vaak heeft het ene met het andere te maken. De natuurlijke manier is het signaleren van symptomen die bij een B12-tekort kunnen optreden.

Alle symptomen en aandoeningen op een rij: [4]

- Megaloblastaire anemie en voorstadia:
- (chronische) vermoeidheid;
- gevoel van zwakte licht gevoel in het hoofd, duizeligheid en flauwvallen;
- hoofdpijn;
- kortademigheid (vooral bij inspanning), snelle ademhaling;
- spierzwakte bij inspanning;
- versnelde hartslag (tachycardie);
- angina pectoris (pijn op de borst of hartkrampen);
- bleke huid en lippen;
- oorsuizen;
- koude handen en voeten, kouwelijkheid en gele verkleuring huid en oogwit;
- onbegrepen langdurige koorts;
- Demyeliniserende ziekte en voorstadia:

Hersenen (demyelinisatie en axonale degeneratie witte stof, verstoorde synthese neurotransmitters, hersenatrofie);

- veranderde mentale toestand, persoonlijkheidsveranderingen;
- denk-, concentratie- en geheugenproblemen (cognitieve defecten);
- depressie, manie, bipolaire stoornis, geïrriteerdheid, paranoia, wanen, hallucinaties, psychose, angststoornis, labiliteit, catatonie, stemmingswisselingen, gewelddadig gedrag ('megaloblastaire waanzin');
- dementie.

Ruggenmerg (myelopathie, subacute gecombineerde strengziekte)

- paresthesieën\* (verstoorde gevoelswaarneming);
- afname proprioceptie (waarneming lichaamspositie in de ruimte);
- afname vibratiezin (voelen van trillingen);
- ataxie\* (stoornis willekeurige motoriek met coördinatie- en evenwichtsproblemen);
- spierzwakte armen en benen spasticiteit (hyperreflexie);
- positieve Romberg test\* positief teken van Lhermitte\* Autonome zenuwstelsel (autonome neuropathie);
- posturale/orthostatische hypotensie\* incontinentie (urine en/of ontlasting);
- impotentie.
- Perifere zenuwstelsel (demyeliniserende perifere (poly)neuropathie)
- paresthesieën;
- afwijkende reflexen;
- spierzwakte armen en benen, spiertrillingen.
- Zintuigen:

- dubbelzien en wazig zien (zwakte oogspieren);
- vermindering gezichtsvermogen (neuritis optica\*, opticus atrofie\*, retinale bloedingen);
- verlies reuk- en/of smaakzin, achteruitgang gehoor bij ouderen.
- Spijsverteringskanaal:
- gebrek aan eetlust (gewichtsverlies);
- misselijkheid atrofische glossitis (rode, pijnlijke, gladde tong);
- stomatitis\* (ontsteking van de mondslijmvliezen);
- snel bloedend tandvlees;
- diarree of constipatie;
- malabsorptie (darmvlokatrofie, mucositis).
- Overig
- verminderde vruchtbaarheid of onvruchtbaarheid, miskramen, zwangerschapscomplicaties waaronder vroeggeboorte, geboortedefecten zoals neuraalbuisdefecten (mede door secundair foliumzuurtekort);
- menstruatieproblemen;
- reversibele hyperpigmentatie van de huid (handen, voeten, littekens) of slijmvliezen (mond, vulva);
- vitiligo (pigmentafwijkingen);
- migraine;
- slaapstoornissen;
- gewrichtspijnen;
- ontstoken;
- slijmvliezen;
- hart- en vaatziekten, trombose (verhoogde homocysteïnespiegel);
- haaruitval, vroegtijdig grijs haar, brokkelige nagels;
- verhoogde gevoeligheid voor infecties;
- allergieën;
- rugklachten;
- rusteloze benen;
- verlamningsverschijnselen;
- osteoporose (verzwakking van het skelet);
- onbegrepen chronische hoest.
- Bij baby's en kinderen:
- laag geboortegewicht;
- neuraalbuisdefecten;
- ontwikkelingsachterstand of regressie;
- kind lacht niet;
- voedingsproblemen, anorexia, onvoldoende gewichtstoename;
- hypotonie, lethargie, apathie, coma;
- hyperirritabiliteit, convulsies, tremoren, myoclonus\*;
- algehele zwakte;
- microcefalie (te kleine schedel);
- choreoathetoïde bewegingen (abnormale, niet te beheersen, kronkelende bewegingen van armen en/of benen);
- ataxie;
- insulineresistentie gedragsproblemen.



Er zijn veel verschillende symptomen en aandoeningen die door een vitamine B12-tekort kunnen ontstaan. Het betekent niet dat als iemand één van deze symptomen heeft, ook daadwerkelijk vitamine B12-tekort heeft. Meestal heeft een patiënt dan ook meer dan één van de symptomen.

Na het constateren van de symptomen, komt de 'chemische' manier. Bij de 'chemische' manier wordt door middel van een onderzoek gekeken of er te weinig vitamine B12 in je bloed zit. De testen die worden gedaan om vitamine B12-tekort in het lichaam te onderzoeken, worden verder uitgelegd in deelopdracht 4; wat zijn bestaande parameters.

### **Hoe gaat de behandeling in zijn werk?**

Ten eerste wordt er aangeraden om meer vitamine B12 binnen te krijgen. Mensen moeten dus extra dierlijke producten gaan eten en er zijn ook speciale vitamine B12-pillen. Als je een vitamine B12-tekort hebt, kun je in behandeling gaan.

(Als een patiënt bij de dokter is geweest en er is vastgesteld dat hij of zij een tekort heeft, gaat de patiënt over tot injecties. In deze injectie zit 2 mL met in totaal 1000 microgram hydroxocobalamine. Deze injectie moet eerst ongeveer 2 maal per week ingespoten worden en dit wordt langzaam afgebouwd naar 1 maal per 2 maanden tot de patiënten helemaal geen klachten hebben.)

Zo gaat de behandeling volgens 'Stichting B12-tekort': [9]

"De B12 behandeling bestaat uit intramusculaire injecties met 1000 mcg hydroxocobalamine. Je begint met 10 injecties met een interval van minstens 3 dagen. In de praktijk komt dit neer op 2 injecties per week, 5 weken lang. Ook kan men ervoor kiezen om 10 wekelijkse injecties te laten injecteren.

Vervolgens dienen de injecties voortgezet te worden met een frequentie van 1 maal per week, indien er sprake is van neurologische klachten of indien er (nog) te weinig resultaat is. Afhankelijk van de klachten dient deze frequentie te worden voortgezet tot de klachten grotendeels verdwenen zijn. Vervolgens kan de frequentie langzaam worden afgebouwd. De juiste dosering is die, waarbij de klachten wegblijven. Daarna kan worden afgebouwd tot een frequentie van één maal per maand tot één maal per twee maanden. Eén maal per twee maanden is de minimale frequentie."

Transporteiwitten worden volledig verzadigd met vitamine B12 tijdens de behandeling met injecties. De waarden van totaal(serum)-B12 en actief-B12 zijn niet geschikt om het effect van de behandeling te volgen.

Als de injecties (te) weinig effect hebben, dient er aanvullend onderzoek gedaan te worden naar folium, ferritine en vitamine B6. Wanneer er een tekort bestaat van één of meerdere van deze vitaminen/mineralen, is de werking van de injecties beperkt. Na aanvulling van eventuele tekorten is een duidelijke verbetering te verwachten.

Als ook dit uitblijft, moet er nog verder onderzoek worden gedaan naar eventuele onderliggende aandoeningen. Vooral naar auto-immuunaandoeningen komen regelmatig samen voor met een vitamine B12-tekort.

Lukt het vervolgens nog steeds niet? Dan wordt er doorverwezen naar een neuroloog.

# Deelopdracht 2: Welke groepen hebben extra kans op een B12-tekort

## **Zijn er risicogroepen voor een B12-tekort?**

Bij iedereen is de kans aanwezig om een B12-tekort te krijgen, maar er zijn ook groepen mensen die extra kans hebben op een B12-tekort. Er zijn grofweg twee soorten B12-tekort: Een direct tekort of een indirect tekort. Bij een direct tekort krijg je simpelweg te weinig B12 binnen. Dit kan komen doordat je dan echt heel weinig B12 binnenkrijgt of doordat je heel veel B12 nodig hebt. Bij een indirect tekort krijg je wel genoeg B12 binnen, maar dan wordt er hiervan niet genoeg omgezet in actief B12. Dit zou dus betekenen dat er een probleem zit in het omzetten van B12. [15]

## **Risicogroepen direct tekort**

Risicogroepen voor een direct tekort krijgen te weinig B12 binnen. B12 zit voornamelijk in dierlijke producten zoals zuivel, vlees en kip. Veganisten en mensen die lactose intolerant zijn krijgen dus weinig B12 binnen en vormen dus een risicogroep voor een B12-tekort. Als je veganist bent of als je lactose intolerant bent, zou je B12-tabletten kunnen slikken, zodat je alsnog genoeg B12 binnenkrijgt [10].

Een andere risicogroep zijn baby's die nog in de buik zitten of pasgeboren zijn. Deze baby's zijn namelijk afhankelijk van de voeding van de moeder tijdens de zwangerschap. Als de moeder een B12-tekort heeft, krijgt de baby dit waarschijnlijk ook, want de voeding van de baby komt van de moeder. Als de moeder een tekort heeft, krijgt de baby dus voeding zonder voldoende B12 en loopt het ook risico op een tekort. Als de baby borstvoeding krijgt van de moeder terwijl zij een tekort heeft, dan kan de baby ook een tekort krijgen [10].

Mensen die een eetstoornis hebben lopen ook risico op een B12-tekort. Er zijn meerdere soorten eetstoornissen. Een eetstoornis kan zijn dat je te weinig eet. In dit geval krijg je überhaupt te weinig voeding binnen en de kans is dan groot dat je ook te weinig B12 binnen krijgt. Een eetstoornis kan ook zijn dat je de verkeerde of dezelfde dingen eet. Hierdoor is de kans groot dat je lactose en vleesproducten niet eet en dus ook te weinig B12 binnenkrijgt. Bij mensen met een eetstoornis moeten mensen eerst van hun eetstoornis afkomen. Het kan namelijk zo zijn dat het B12-gehalte dan weer normaal wordt. [10]

## **Risicogroepen indirect tekort**

Het kan zo zijn dat je genoeg B12 in je bloed hebt, maar dat dit niet wordt omgezet in actief B12. Dit zou betekenen dat er in de omzetting van passief B12 naar actief B12 iets mis gaat. Om erachter te komen wat hier aan de hand is zal je eerst moeten kijken wat er gebeurt met het passieve B12 waardoor het actief B12 wordt. Het verschil tussen passief en actief B12 is dat actief B12 gebonden is aan Transcobalamine II. Als er iets in de cel misgaat, waardoor er niet genoeg passief B12 aan Transcobalamine II wordt gekoppeld, dan ontstaat een indirect tekort. Bij een indirect tekort heb je dus wel genoeg B12, maar wordt hiervan niet voldoende omgezet in actief B12. Er zijn een aantal risicogroepen voor een indirect tekort: [14]

Ten eerste heb je mensen met eetstoornissen, deze mensen kunnen een acute beschadiging hebben aan de cellen die passief B12 naar actief B12 omzetten. Hierdoor komt er te weinig actief B12 in je bloed en heb je alsnog een B12-tekort. [10]

Ook mensen die een darm- of maagoperatie hebben gehad, vormen een risicogroep voor een tekort. De maag en de darm vormen namelijk een rol in het proces van de omzetting van B12 (passief naar actief). Het zou kunnen zijn dat tijdens de operatie omzettingcellen beschadigd zijn en niet meer (goed) functioneren. Als je een nieuwe darm of maag hebt, kan het ook zijn dat het nieuwe orgaan niet goed functioneert in samenwerking met de rest van je lichaam en dit zou ook problemen kunnen veroorzaken. Deze twee problemen kunnen een oorzaak zijn voor een indirect tekort.

Ook een probleem met de lever kan de oorzaak zijn van een tekort. In de lever zit namelijk heel veel passief B12. Als je dus problemen hebt met je lever is de kans op een direct tekort groter. [12] Ook mensen met een alcoholprobleem hebben dus een verhoogde kans op een B12-tekort. Alcohol tast de lever namelijk enorm aan.

Ook mensen die vaak lachgas gebruiken hebben een grote kans op een indirect tekort. Het lachgas gaat namelijk een reactie aan met het passieve B12, waardoor er weinig tot geen passief B12 meer overblijft om omgezet te worden in actief B12.[10]

### **Eventuele risicogroep**

Passief B12 wordt in de cellen omgezet in actief B12. Als de cellen verouderen kan de werking van de cel misschien verslechteren, waardoor er minder passief B12 in actief B12 wordt omgezet, wat dus een indirect tekort veroorzaakt. Het kan dan wel weer zo zijn dat ouderen minder actief B12 nodig hebben, omdat ze (over het algemeen) minder bewegen en doen. Zijn ouderen nog wel fit en actief, dan zijn hun cellen dat waarschijnlijk ook. Als het nodige actieve B12 hetzelfde blijft, of je nou actief bent of niet, dan zou veroudering in de cellen wel uitmaken. In dit geval wordt minder actief B12 omgezet dan dat nodig is, waardoor je een indirect tekort krijgt.

### **Alternatieve parameter**

Op dit moment wordt het passieve B12 in je bloed gemeten. Dit kan dus alleen een direct tekort aanwijzen. Het zou dus zo kunnen zijn dat iemand een indirect tekort heeft, maar dat dit niet wordt gemeten omdat alleen het passieve B12 wordt gemeten wat dus genoeg actief B12 moet veroorzaken. Er zijn ook testen die het actieve B12 meten, maar ook deze geven dus geen precieze waarde. Alle testen die er op dit moment zijn, kunnen dus niet met zekerheid een B12-tekort aantonen. Omdat een B12-tekort op meerdere manieren voorkomt is een mogelijkheid dat er meerdere goede testen moeten komen. [13]

# Deelopdracht 3: Andere onderzoeken bekijken

## Naam onderzoek:

Onderzoeksrapport Bachelor COMBI stage

## Wie heeft het onderzoek gedaan?

Renée Timmerman, Gezondheid- en levenswetenschappen, Vrije Universiteit Amsterdam

## Wat voor onderzoek is er gedaan?

Er is een onderzoek gedaan naar wat het effect is van het toedienen van hydroxocobalamine gedurende een periode van 90 dagen. In het onderzoek is gekeken naar het effect op het gehalte vitamine B12 in het bloed. Er is ook gekeken naar vermindering van klachten.

## Wat zijn de resultaten van het onderzoek?

CATEGORIE	PRE-INTERVENTIE	POST-INTERVENTIE	SIGNIFICANTIE (TWEEZIJDIG)	95%-BBI
Gemiddelde B <sub>12</sub>	213 pmol/L (70,96)	728,21 pmol/L (179,41)	<i>P</i> = 0.000 <sup>a</sup>	-534,33 – -495,21
Mannen	206,83 pmol/L (71,04)	710,30 pmol/L (182,36)	<i>P</i> = 0.000 <sup>a</sup>	-525,60 – -481,32
Vrouwen	238,59 pmol/L (65,81)	796,50 pmol/L (151,57)	<i>P</i> = 0.000 <sup>a</sup>	-598,22 – -517,58
Significantie	<i>P</i> = 0.024 <sup>b</sup>	<i>P</i> = 0.015 <sup>b</sup>		
% B <sub>12</sub> < 150 pmol/L	20,8% (n=32)	0%		
% B <sub>12</sub> 150 – 221 pmol/L	32,5% (n=50)	0%		
% B <sub>12</sub> > 221 pmol/L	46,8% (n=72)	100% (n=154)		
Gemiddeld foliumzuur	16,49 nmol/L (6,10)	19,73 (4,37) nmol/L	<i>P</i> = 0.000	-3.83 – -2,43
% foliumzuur < 7 nmol/L	9,1% (n=14)	0%		
% foliumzuur 7 – 40 nmol/L	90,9% (n=140)	100%		
Gemiddelde MCV	90,14 fl (4,29)	89,68 fl (3,44)	<i>P</i> = 0.307	-0.42 – 1,33
% MCV < 80	0%	0%		
% MCV 80-100	97,4% (n=150)	100% (n=154)		
% MCV >100	2,6% (n=4)	0%		

<sup>a</sup> Paired Student T Test; <sup>b</sup> Independent Student T Test

Tabel 3: Vergelijking van hematologische parameters pre- en post-interventie, uit 'Onderzoeksrapport Bachelor COMBI stage'

Vragen 1 – 29	GEM. AANTAL PUNTEN PRE-INTERVENTIE	GEM. AANTAL PUNTEN POST-INTERVENTIE	GEMIDDELD PUNTEN-VERSCHIL	95% - BI	SIGNIFICANTIE (TWEEZIJDIG)
Totaal	2,20 (0,59) punten	1,84 (0,51) punten	0,36 punten	0,25 – 0,48	<i>P</i> = 0.000 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Paired Student T Test

Tabel 4: Vergelijking van de beoordeling pre- en post-interventie (n=154) van de symptomenvragenlijst, uit 'Onderzoeksrapport Bachelor COMBI stage'

In deze tabellen zijn de resultaten van het onderzoek te zien. Er is duidelijk te zien dat na de behandeling met hydroxocobalamine mensen minder klachten kregen. De waardes van het gehalte vitamine B12 in bloed gingen bij mannen gemiddeld van 206,83 pmol/L naar 710,30 pmol/L en bij vrouwen van 238,59 pmol/L naar 796,50 pmol/L. Deze metingen laten zien dat de waardes van het B12-gehalte dus fors omhoog gingen na een behandeling en dat er dus een gewenst resultaat was bereikt.

Als je naar de tweede tabel kijkt, zie je staan dat mensen voor onderzoek op een vragenlijst naar klachten gemiddeld van 2,20 punten last hadden voor de behandeling. Na de behandeling hadden ze gemiddeld nog last van 1,84 punten. Dit geeft aan dat de behandeling ervoor gezorgd heeft dat mensen gemiddeld minder klachten hadden dan voor de behandeling.

### Wat kunnen wij met deze informatie?

Dit onderzoek laat zien dat mensen veel baat hebben bij een vitamine B12-behandeling. Dit geldt niet alleen voor mensen met een ernstig tekort maar ook voor de mensen met een minder ernstig tekort. Dit onderzoek bevestigt vooral het nut van een nieuwe parameter om te onderzoeken of iemand een vitamine B12-tekort heeft.

## Tweede onderzoek:

### Naam onderzoek:

Diagnostische opbrengst van standaard reflexmeting op serum methylmalonzuur voor het vaststellen van een functioneel vitamine B12 tekort

### Wie heeft het onderzoek gedaan?

J.M.W. van den OUWELAND, A.M. BEIJERS en H.W. van DAAL

### Wat voor onderzoek is er gedaan?

Er is een onderzoek gedaan naar wat het verband is tussen de concentratie vitamine B12 in het bloed en de concentratie methylmalonzuur in het bloed.

### Wat zijn de resultaten van het onderzoek

Serum B12	aantal aanvragen (%)	aantal theoretisch verhoogd MMA (%)
<100	107 (1)	86 (80)
100-150	556 (5)	244 (44)
150-200	1190 (11)	321 (27)
200-250	1630 (16)	261 (16)
>250	6913 (67)	138 (2)
Totaal	10396	1050

Tabel 5: Verband tussen B12-tekort en verhoogd MMA gehalte, uit 'Diagnostische opbrengst van standaard reflexmeting op serum methylmalonzuur voor het vaststellen van een functioneel vitamine B12-tekort'

Tabel 5 geeft aan dat het aantal met verhoogd MMA procentueel minder voorkomt bij een hoger B12 gehalte. Onbekend is of bij de mensen die wel een verhoogd MMA gehalte hebben een behandeling werkt.

### **Wat kunnen wij met deze informatie**

Het is een interessant gegeven dat in veel gevallen een tekort van vitamine B12 samen gaat met een verhoogd MMA gehalte. Wij gaan op zoek naar een andere parameter om te onderzoeken of iemand een B12 tekort heeft. Een verhoogd MMA gehalte zou dus een mogelijke parameter zijn. Dit moeten we natuurlijk nog wel verder onderzoeken.

# Deelopdracht 4: Wat zijn de al bestaande parameters

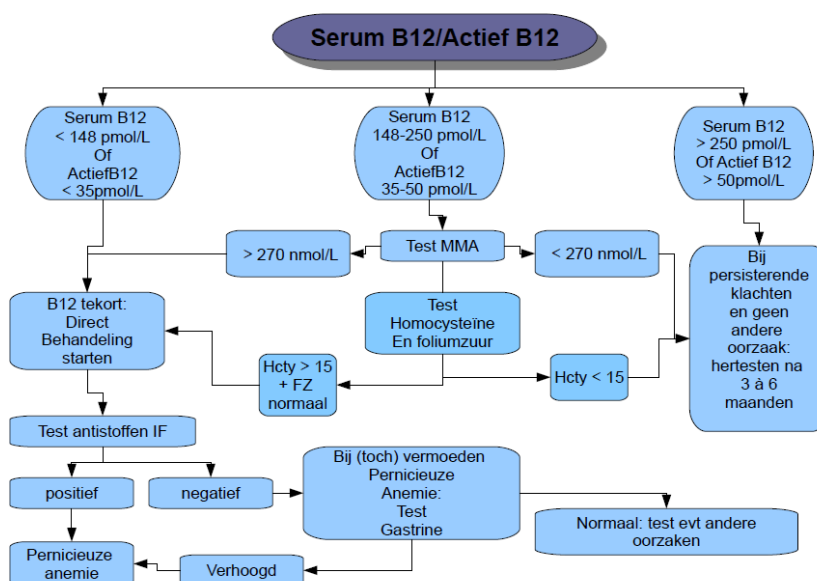
Er zijn vier testen die een tekort aan kunnen tonen. Deze vier testen moeten we alleen niet als uitgangspunt nemen, omdat ook bij een normale waarde een tekort niet uit te sluiten is. Dit is ook gebleken uit meerdere wetenschappelijke onderzoeken.

De vier testen zijn:

- Serum B12 (ook wel gewoon B12 of totaal B12)
- Actief B12
- MMA (Methylmalonzuur)
- Homocysteïne

## Serum B12-test

De eerste test die meestal uitgevoerd wordt, is serum-B12-test. In sommige laboratoria worden actief B12 getest. Als deze testen geen duidelijkheid bieden, kan men de andere testen uitvoeren.



Me *Figuur 2: Test voor B12-tekort, Stichting B12-tekort*

onder de 150 pmol/L ligt en val bereikt een duidelijk B12-tekort. De specificiteit is dan > 95%. Dit geeft aan dan meer dan 95% ook daadwerkelijk een tekort heeft.

Er is alleen gebleken dat er een groot grijs gebied is, waarbij een B12-tekort mogelijk is, ondanks een normale B12-serumwaarde. Bij een ondergrens van 200 pmol/L dan heeft de serum-B12-test een specificiteit van 72%. Bij een waarde van boven de 221 pmol/L, heeft 1 tot 5% van de patiënten toch een B12-tekort. De serum-B12 waarde kan vals-normaal of zelfs hoog zijn, terwijl er toch een tekort bestaat.

**Serum-B12 kan vals-normaal/hoog zijn bij:**

- (ernstige) leverziekte;
- te veel haptocorrine (TCI) bij nierziekten en myeloproliferatieve ziekten;
- geen of te weinig transcobalamine (TCII);
- aangeboren stoornissen in B12-metabolisme;
- bacteriële overgroei in de dunne darm;
- hemolyse;
- analogen, afhankelijk van testmethode;
- antistoffen tegen TCI/TCII;
- testfouten.

**Serum-B12 kan vals-laag zijn bij:**

- (ernstig) foliumzuurtekort;
- verlaagd haptocorrine-gehalte (TCI);
- zwangerschap (3e trimester) en de anticonceptiepil (mogelijk);
- multiple myeloma en HIV.

Veel patiënten worden gemist door alleen gebruik te maken van serum-B12. Een B12-tekort kan leiden tot permanente neurologische schade, men zou dus nooit alleen af moeten gaan op de B12-waarde. In de literatuur wordt door experts gepleit voor het combineren van serum-B12 (of actief B12) en MMA bij vermoeden van een B12-tekort. Dit geldt met name voor patiënten met neurologische en neuropsychiatrische klachten. [18][19]

*Actief B12-test*

Deze test meet alleen de fractie van de B12 die in de cellen kan worden opgenomen. Vitamine B12 is in het bloed gebonden aan twee verschillende transporteiwitten: Haptocorrine en Transcobalimine II. Alleen vitamine B12 gebonden aan Transcobalimine II kan in de cellen worden opgenomen en is dus bruikbaar voor het lichaam. Dit complex wordt ook wel Holo-TC genoemd, of Actief-B12. Bij serum-B12 wordt er geen onderscheidt gemaakt tussen de beide vormen.

Het percentage Actief-B12 ligt bij gezonde mensen tussen de 10% en 30% van het totaal B12. Bij personen met een B12 opnamestoornis blijkt dat deze verhouding anders ligt. Uit onderzoek is namelijk gebleken dat de Actief-B12-waarde sneller daalt dan de totaal B12-waarde (serum-B12). Dat heeft tot gevolg dat de Actief-B12-waarde al te laag kan zijn, wanneer de totaal B12-waarde nog laag/normaal is. Een tekort is op die manier eerder aan te tonen.

Met de Actief-B12-test kan er, bij personen met een B12-waarde tussen de 150 en 300 pmol/l, bij meer mensen een tekort worden aangetoond dan met de gewone B12-test. Een enkele keer komt het voor dat bij een totaal B12-waarde van 300 pmol/l de Actief-B12 al onder de 20 pmol/l is gezakt.



Ten opzichte van de huidige totaal B12-test is het wel een verbetering, maar een nadeel is dat de ondergrens van 20 pmol/l aan de lage kant is. De ondergrens is de laagste waarde die bij gezonde mensen is aangetroffen. Uit onderzoek is gebleken dat wanneer men de grenswaarde op 36 pmol/l stelt, ca. 90% van de patiënten met een werkelijk B12-tekort geïdentificeerd wordt. Nog steeds bestaat de kans dus dat je een aantal gezonde personen ten onrechte als ziek aangemerkt wordt.

Het is dus zo dat bij Actief-B12 waarden tussen de 20 en 36 pmol/l er een kans bestaat dat er sprake is van een vitamine B12-tekort, zeker als de patiënt zich in de symptomen herkent. Een aanvullende test methylmalonzuur kan de diagnose bevestigen indien methylmalonzuur verhoogd is, maar een normale testuitslag kan een vitamine B12-tekort niet uitsluiten. Een verhoging van methylmalonzuur ontwikkeld zich in een later stadium dan een dalende Actief-B12-waarde.

De ondergrens van 20 pmol/l is niet van toepassing op kinderen. De Actief-B12-waarden van gezonde kinderen zijn nog niet vastgesteld. Ook voor patiënten met een ernstige gestoorde nierfunctie is de test ongeschikt. Ze kunnen namelijk bij een Actief-B12-waarden rond de 60-70 pmol/l al een B12-tekort hebben. De effecten van leverziekte, alcoholisme en kanker op de Actief-B12-waarden zijn nog niet onderzocht. [18][20]

#### *Methylmalonzuur en homocysteïne-test*

De gebruikte referentiewaarden voor MMA liggen tussen de 210 en 480 nmol/L. Veel gebruikt is de bovenste referentiewaarde van 270 nmol/L. (In Nederland 320-450 nmol/L) Voor homocysteïne wordt meestal een bovengrens van 15 umol/L gebruikt.

Indien MMA verhoogd is, is dit een duidelijke indicatie dat er sprake is van een vitamine B12-tekort. Indien alleen homocysteïne verhoogd is, dienen ook folium en vitamine B6 getest te worden. Indien foliumzuur en B6-waarden normaal zijn, is er zeer waarschijnlijk sprake van een B12-tekort.

Bij duidelijke klachten en geen andere oorzaak voor de klachten na drie maanden opnieuw getest worden. Bij duidelijke B12-tekort-klachten kan er toch behandeld worden. Bij verbetering van de klachten is het goed om hiermee door te gaan. Eventueel kan men na enige tijd MMA opnieuw testen en bij een duidelijke daling, wijst dit toch op een B12-tekort. [18]

# Deelopdracht 5: Waarvan zijn de waardes afhankelijk

---

In deelopdracht 4 hebben we onderzocht dat er op dit moment vier parameters bestaan. Met deze parameters kan men onderzoeken of je een B12-tekort hebt. Een nadeel van dit onderzoek is dat er een grijs gebied is waarbij de waardes normaal zijn, maar de klachten van de patiënten er wel op wijzen dat er een tekort is. Het aantonen van een B12-tekort is dus afhankelijk van de klachten en de waardes die uit de onderzoeken kunnen komen. Dr. Auwerda heeft gemerkt dat hij veel patiënten heeft die in dat grijze gebied zitten. Hij vraagt zich daarom ook af of we de norm niet kunnen veranderen naar een waarde die dat grijze gebied verkleint. De referentiewaarden zijn vaak afhankelijk van de leeftijd en het geslacht van de personen. Dit blijkt uit een artikel dat in 2007 is verschenen op het internet: 'Reference values for serum levels of vitamin B12 and folic acid in a population-based sample of adults between 35 and 80 years of age'. [21] In dit artikel zijn de referentiewaarden gepresenteerd van vitamine B12 en foliumzuur verkregen door 961 gezonde personen tussen de 35 en 80 jaar te testen (in Umea, Zweden). In elke leeftijdsgroep werden 100 personen genomen, evenredig verdeeld over mannen en vrouwen.

- 35-40 jaar: 167-573 pmol/L
- 45-50 jaar: 146-582 pmol/L
- 55-60 jaar: 129-552 pmol/L
- 65-70 jaar: 118-579 pmol/L
- 75-80 jaar: 113-515 pmol/L

In dit onderzoek kwam ook naar voren dat zowel alcohol als roken geen invloed op de waarden had. De waarden van zowel vitamine B12 als van foliumzuur blijken voor mannen en vrouwen gelijk te zijn.

De waarden van foliumzuur bleven constant gedurende het leven.

De grenswaarden van serum B12 is op dit moment 148 pmol/L. Dus als uit het onderzoek is gekomen dat jou serum B12 waarde onder de 148 pmol/L ligt dan heb je in Nederland een B12-tekort. Dr. Auwerda heeft aan dat er een groot 'grijs' gebied is, waarbij de onderzoeken uitwijzen dat je geen tekort hebt maar de klachten daar wel op wijzen. Men is het erover eens dat een duidelijk te lage waarde bij een serum-B12 waarde onder de 148 pmol/L ligt. Dit geeft een specificiteit van > 95%. Door dat groot 'grijs' gebied gebruikt men 200 pmol/L als ondergrens en dan heeft de serum-B12-test een specificiteit van 72%. Bij een waarde van boven de 221 pmol/L heeft 1 tot 5% van de patiënten toch een B12-tekort.

De grenswaarde van Nederland is alleen gebaseerd op lichamelijke klachten. In tegenstelling tot andere landen waar de waarde naast lichamelijke klachten ook is gebaseerd op mentale klachten die op den duur ontstaan door een B12-tekort. Hier is de grenswaarde dan ook hoger.

We zouden dus de grenswaarden kunnen verhogen naar een waarden tussen de 148 pmol/L en 200 pmol/L. Wij adviseren de waarden niet verder te verhogen omdat bij 221 pmol/L nog maar 1 tot 5% van de patiënten daadwerkelijk een B12-tekort heeft. Als we de waarden verhogen dan zal de specificiteit dalen naar een waarden tussen de > 95% en 72%. Dat betekent dat het aantal mensen dat ook daadwerkelijk een tekort heeft lager wordt. Hiervoor hadden we al benoemd dat het aantonen van een B12-tekort niet alleen afhankelijk is van de waarde die uit het onderzoek komt maar dat je ook moet kijken naar de klachten van de patiënt. [22]

# Deelopdracht 6: Inventarisatie van de normen in andere landen

Voor een B12-tekort in het bloedserum wordt een standaard norm aangehouden.

De norm die wordt aangehouden in Nederland is anders dan in andere landen. Hieronder is een overzicht te vinden van diverse landen met verschillende normen voor een B12-tekort in het bloed.

Norm B12 in bloed [23]	
Australië	135 pmol/L
Canada	148 pmol/L
Duitsland	156 pmol/L
Japan	500 Pmol
Korea	393,2 pg/mL
Nederland	148 pmol/L
Pakistan	150 pg/mL
Polen	180 pmol/L
Rusland	150 ng/L
Zweden	152 pmol/L
Turkije	127 pg/mL
Uganda	117 pg/mL
Verenigde Staten	200 pg/mL

Tabel 6: Normen voor een B12-tekort in verschillende landen

In de tabel zijn verschillende eenheden gebruikt. In de laboratoria van de verschillende landen wordt een andere referentiewaarde gebruikt. Ieder testapparaat heeft zijn eigen geijkte referentiewaardes. Zo zijn er dus vier verschillende eenheden in de tabel: pmol/L, Pmol, pg/mL en ng/L. Het is daardoor heel lastig om de waardes met elkaar te vergelijken. Wel kan er gekeken worden naar de landen die de eenheid pmol/L aanhouden.

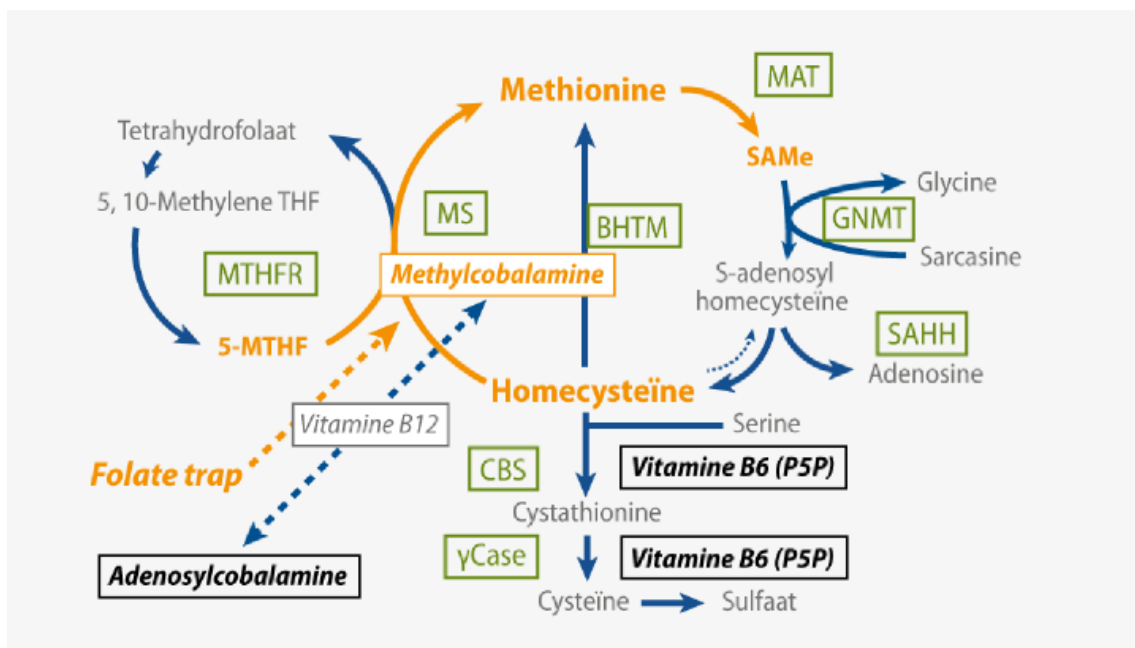
Zo houdt Canada dezelfde norm aan als Nederland. In Zweden en Duitsland is de norm iets hoger dan in Nederland. Polen houdt met 180 pmol/L een norm aan die een stuk hoger is dan in Nederland. Het enige land dat een norm heeft die lager is dan die van Nederland, is Australië. Zo zijn we erachter gekomen dat er toch wel verschil zit in de waardes van de normen in andere landen.

## Vervolg onderzoek

Er zijn veel verschillende landen die een andere referentiewaarde gebruiken door de testapparatuur die ze gebruiken. Er zou een vervolgonderzoek gedaan kunnen komen, waarin er wordt onderzocht wat de testmethodes in het buitenland zijn. Dan kan er vervolgens gekeken worden naar de eenheden en hoe deze omgerekend kan worden. Daarna kunnen de normen goed met elkaar vergeleken worden. Blijkt er een groot verschil te zitten tussen de normen van de landen, dan is het een goed idee om te onderzoeken waarom dit zo is. Waarom houdt het ene land een veel hogere norm aan dan het andere land? Op deze manier kan er gekeken worden of de norm van Nederland veranderd moet worden.

# Deelopdracht 7: Biochemische routes

Vitamine B12-enzymen zetten twee type reacties in werking: omleggingsreacties en methylatie. De omleggingsreactie is belangrijk voor de aanmaak van methylmalonyl. Methylatie is een proces waarbij het DNA van de cel verandert. Dit gebeurt doordat een methylgroep aan het DNA-molecuul wordt gekoppeld. Als je ervoor wilt zorgen dat je een goede methylatie hebt, dan moet je genoeg B12, foliumzuur, ofwel vitamine B11, en vitamine B6 hebben. Voor actief B12 heb je ook een methyleringsproces nodig. Functioneert dit proces niet meer, dan kunnen andere methyleringsprocessen niet geactiveerd worden, omdat er geen actief B12 in de cellen is. Methylatie is een proces waarbij een methylgroep, één koolstofatoom en 3 waterstofatomen, aan een molecuul wordt gekoppeld waardoor het andere dingen kan doen/gaat doen. Door middel van actief B12 wordt SAM-e, ook wel S-adenosylmethionine genoemd, aangemaakt. Naast actief B12 speelt ook L-methylfolaat een rol bij de aanmaak van SAM-e. Een tekort van L-methylfolaat veroorzaakt dus ook een methionine tekort. L-methylfolaat staat ook wel bekend als vitamine B11. Een B11 tekort zorgt er dus ook voor dat er geen SAM-e aangemaakt kan worden, maar waar zorgt SAM-e eigenlijk voor? SAM-e is een stof die in methylatie processen speelt als methyl donor. De stof geeft dus methylgroepen af aan DNA-moleculen. De stof speelt niet bij elk methylatie proces een rol, het speelt wel een rol bij onder andere de aanmaak van fosfolipiden. Fosfolipiden maken myelineschede aan en zijn belangrijk voor de aanmaak van celwanden. Myelineschede is bindweefsel rondom de zenuwen en het beenmerg. Voor de rest speelt SAM-e een rol bij de activering van hormonen en de regulatie van DNA eiwitten. SAM-e is ook essentieel bij de productie van noradrenaline, adrenaline, dopamine, serotonine en melatonine. Kortom, als de methylatie van B12 faalt, dan falen allerlei processen in het lichaam door een SAM-e-tekort. Als alternatieve parameter zal het echter niet functioneren, want SAM-e wordt ook door B11 aangemaakt waardoor een SAM-e-tekort ook een gevolg van een B11-tekort kan zijn.



Figuur 3: Processen die verband hebben met B12-tekort en SAMe-tekort, Ortho Health Foundation

Als je naar de kaart van biochemische routes kijkt, zie je op de volgende plekken cobalamine:



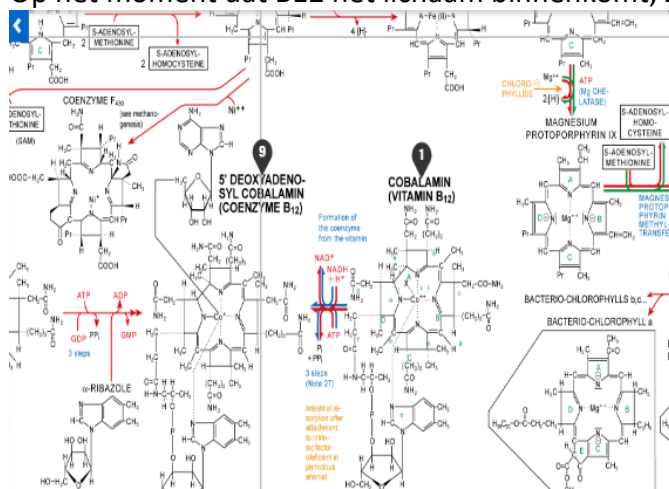
Figuur 4: Overzicht biochemische routes, Biochemical Pathways

In deze deelopdracht gaan we in op de verschillende plekken waar vitamine B12 voorkomt in de cel. We hebben de verschillende plekken ingedeeld in verschillende onderdelen:

- Intrinsic Factor
- B12 als coënzym voor Ribonucleosidethriphosphate reductase
- B12 als coënzym voor Methylaspartate mutase

### Intrinsic factor

Op het moment dat B12 het lichaam binnenkomt, ziet het er als volgt uit:

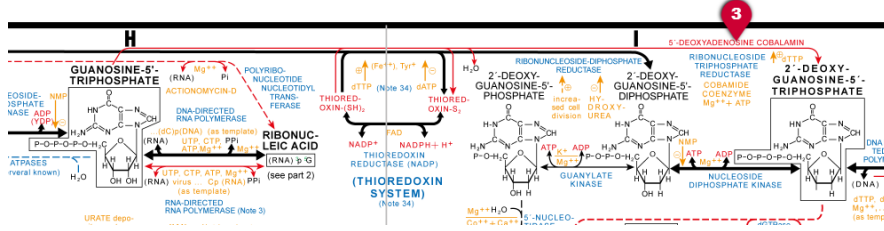


Figuur 4: B12 wordt aan de intrinsic factor gekoppeld, Biochemical Pathways

Het cobalamine molecuul wordt gebonden aan de Intrinsic factor. Dit gebeurt door middel van een reductiereactie met NADH. Dit molecuul wordt ook wel een biochemische elektronendrager genoemd. Bij de reactie met H<sup>+</sup> komt er een elektron vrij. Dit elektron zorgt ervoor dat de lading van het cobalamine verandert. Dit zie je aan het kobalt atoom. Dit verandert van Co<sup>2+</sup> naar Co<sup>+</sup>. Op het moment dat de cobalamine aan de Intrinsic factor is gekoppeld, kan het functioneren als coënzym.

De Intrinsic factor zorgt ervoor dat cobalamine gebonden kan worden aan darmlumen. Door een Releasing factor wordt de cobalamine losgelaten in de bloedstroom.

## B12 als coënzym van Ribonucleosidethriphosphate reductase

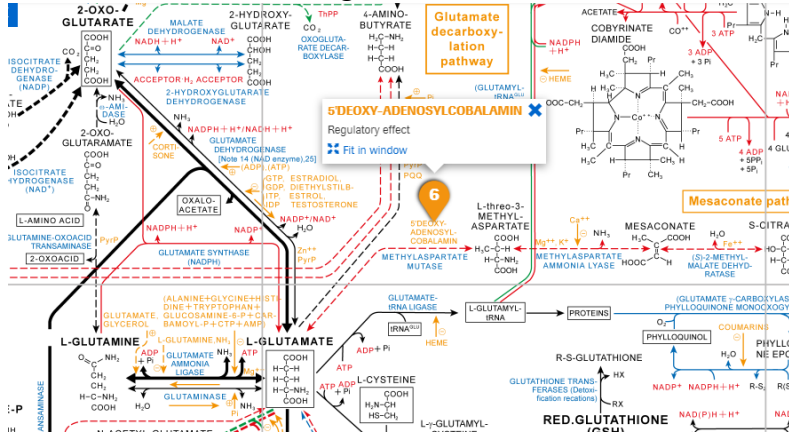


Figuur 5: B12 als coënzym van Ribonucleosidethriphosphate reductase

Op deze afbeelding is te zien dat B12 een coënzym is voor Ribonucleosidethriphosphate reductase. Dit betekent dat er B12 nodig is om dit enzym in werking te zetten. Het enzym Ribonucleosidethriphosphate reductase is nodig om een bouwsteen van RNA om te zetten in een bouwsteen van DNA. Het zorgt ervoor dat er een reactie kan plaatsvinden waarbij Guanosine-5'-triphosphate wordt omgezet in 2'-deoxy-guanosine-5'-triphosphate. Het verschil zit in een OH-groep, die weggaat bij de reactie. Als er te weinig B12 is zal het enzym Ribonucleosidethriphosphate niet geactiveerd worden en zal er dus een tekort ontstaan aan bouwstenen voor DNA. De verwachting is dus dat er dan een tekort van 2'-deoxy-guanosine-5'-triphosphate en een overschot van Guanosine-5'-triphosphate zal ontstaan. Beide stoffen zouden dus een geschikte parameter kunnen zijn om een B12-tekort aan te tonen. Het probleem is wel dat deze reactie volledig plaatsvindt in de cel. Dit maakt het lastig om te meten hoeveel er van de stoffen aanwezig is.

## B12 als coënzym voor Methylaspartate mutase

B12 is ook een coënzym voor Methylaspartate mutase. Dit enzym zorgt ervoor dat methylatie kan plaatsvinden. L-glumate wordt omgezet in L-threo-3-methyl-aspartate. Het verschil is dat er bij L-threo-3-methyl-aspartate een methylgroep aangezet is. Het probleem is alleen dat Methylaspartate mutase en dus B12 nodig is voor de reactie beide kanten op. Dat betekent dat we niet kunnen zeggen dat een tekort aan B12 er voor zorgt dat er een tekort of overschot van één van de stoffen zal ontstaan. De stoffen kunnen dus niet als parameter voor een B12-tekort gelden. Wel kunnen we zeggen dat de methylatie verstoord zal worden als er te weinig B12 is.



Figuur 6: B12 als coënzym voor Methylaspartate mutase

# Advies voor een vervolgonderzoek

---

## Vervolgonderzoek 1

Dit vervolgonderzoek is opgedeeld in drie kleinere onderzoeken. Ze hebben allemaal te maken met 2'-deoxy-guanosine-5'-thriphosphate en Guanosine-5'-thriphosphate als nieuwe parameter voor een B12-tekort.

Tijdens het bestuderen van de biochemische routes zijn we erachter gekomen dat B12 een coënzym is voor Ribonucleosidethriphosphate reductase. Wij verwachten dat er bij een B12-tekort een tekort aan 2'-deoxy-guanosine-5'-thriphosphate en een overschot van Guanosine-5'-thriphosphate zal ontstaan. Er moet nog onderzoek gedaan worden naar hoe zo'n tekort of overschot gemeten zou kunnen worden. Het probleem is namelijk dat de stoffen zich in de cel bevinden en daardoor kan het lastig zijn om het gehalte ervan te meten. Een vervolgonderzoek kan dus zijn hoe het gehalte van deze stoffen in de cel gemeten kan worden.

Een ander onderzoek dat gedaan moet worden is een onderzoek naar de verhouding tussen 2'-deoxy-guanosine-5'-thriphosphate en Guanosine-5'-thriphosphate bij gezonde mensen zonder B12-tekort. Dit kan pas gedaan worden wanneer het eerst genoemde onderzoek succesvol afgerond is. Dit tweede onderzoek is belangrijk omdat deze verhouding kan leiden naar een norm voor deze stoffen als parameter. Als de goede verhouding bekend is, kan er bij mensen met een B12-tekort gekeken worden of deze verhouding bij hun afwijkt. Zo kan een B12-tekort dus bepaald worden.

Vervolgens is het belangrijk om te controleren of het echt klopt dat mensen met een tekort aan 2'-deoxy-guanosine-5'-thriphosphate en een overschot van Guanosine-5'-thriphosphate echt een B12-tekort hebben. Dit kan als volgt onderzocht worden:

Er is een groep mensen die mogelijk een B12-tekort heeft. Zij beschrijven de klachten die ze hebben, voordat ze meedoen aan het onderzoek. Vervolgens moeten de beginmetingen gedaan worden. Daarbij moet gekeken worden naar de verhouding tussen 2'-deoxy-guanosine-5'-thriphosphate en Guanosine-5'-thriphosphate. Vervolgens krijgt de groep een behandeling voor B12-tekort. Daarna komt de eindmeting waarin weer de klachten worden genoteerd en het gehalte van beide stoffen wordt gemeten. Op deze manier kun je zien of de verhouding 2'-deoxy-guanosine-5'-thriphosphate en Guanosine-5'-thriphosphate veranderd is en of de klachten verdwenen zijn na behandeling en dus of het klopt dat deze stoffen een geschikte parameter zijn.



### Vervolgonderzoek 2:

Een van de deelvragen die Hajo Auwerda aan ons gaf, was het opzoeken, bekijken en vergelijken van de B12-tekort normen in andere landen. We hebben wel websites gevonden waar normen op stonden, maar de betrouwbaarheid van deze websites is niet heel hoog. Als je websites met elkaar gaat vergelijken, zitten er vaak kleine verschillen tussen. Daarbij zijn de eenheden van sommige landen afwijkend van de eenheid die Nederland gebruikt. Dit komt door de testmethodes in die landen.

In een vervolgonderzoek zouden wij adviseren om de afwijkende eenheden te bekijken en vervolgens te onderzoeken hoe de normen eventueel omgerekend kunnen worden naar één eenheid. Dan wordt het makkelijker om de normen van de landen met elkaar te vergelijken. Als er flinke verschillen zitten tussen de landen en Nederland, dan kan er vervolgens gekeken worden waarom dit zo is.

Met alle informatie die er dan wordt verkregen, kan er een inventarisatie van de normen in andere landen worden gemaakt.

# Bronnen

---

- [1] <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/vitamine-b12/>
- [2] <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/vitamine-b12.aspx>
- [3] <http://home.kpn.nl/hindrikdejong/Pancreatief-juni-2009.pdf>
- [4] <http://www.orthokennis.nl/artikelen/vitamine-b12-werking-en-toepassing>
- [5] <http://www.vageklachten.ashrama.nl/b12.php>
- [6] <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/vitamine-b12/vitamine-b12-en-auto-immuunziekten/>
- [7] <https://www.gezondheidsplein.nl/aandoeningen/vitamine-b12-tekort/item41793>
- [8] <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/ik-heb-een-b12-tekort-wat-nu/oorzaken/diagnose-oorzaken/>
- [9] <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/ik-heb-een-b12-tekort-wat-nu/behandeling/>
- [10] <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/vitamine-b12/vitamine-b12-en-voeding-2/>
- [11] <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/zou-ik-een-b12-tekort-kunnen-hebben/heb-ik-een-b12-tekort-de-diagnose/>
- [12] Biochemistry Stryer second edition {bladzijde 419-422}
- [13] <http://vitamineb12tekort.nl/vitamineb12-tekort-testen.php>
- [14] <https://www.star-mdc.nl/zorgverleners/snel-betrouwbaar-en-dichtbij/laboratoriumonderzoek/klinische-chemie-2/b12-deficientie-2/>
- [15] <file:///C:/Users/janwillem33008.SGL/Downloads/LESA%20Laboratoriumdiagnostiek%20Vitamine%20B12%20autorisatie%2006jun2017.pdf>
- [16] [http://www.ruh.nhs.uk/For\\_Clinicians/departments\\_ruh/Pathology/documents/haematology/B12 - advice on investigation management.pdf](http://www.ruh.nhs.uk/For_Clinicians/departments_ruh/Pathology/documents/haematology/B12_-_advice_on_investigation_management.pdf)
- [17] <http://www.vitaminb12.de/mangel/test/>
- [18] <https://stichtingb12tekort.nl/vitamine-b12/zou-ik-een-b12-tekort-kunnen-hebben/heb-ik-een-b12-tekort-de-diagnose/>
- [19] <https://stichtingb12tekort.nl/wetenschap/stichting-b12-tekort-artikelen/serum-b12/>
- [20] <https://stichtingb12tekort.nl/wetenschap/stichting-b12-tekort-artikelen/actief-b12-een-nieuwe-test-om-vitamine-b12-te-bepalen/>
- [21] Uit een artikel dat in 2007 is verschenen op het internet: 'Reference values for serum levels of vitamin B12 and folic acid in a population-based sample of adults between 35 and 80 years of age'.
- [22] <https://stichtingb12tekort.nl/wetenschap/stichting-b12-tekort-artikelen/uitgelicht-referentiewaarden-serum-b12/>

- [23] <https://health-boundaries.com/what-is-a-healthy-b12-level/>
- [24] <https://www.sohf.nl/nieuws/b12-tekort>
- [25] <http://vitamineb12tekort.nl/vitamineb12-tekort-folaat-5mthf.php>
- [26] <http://biochemical-pathways.com/#/map/1>