

SOLIDPHARMA®

# NEWSLETTER

december 2021

Het belang van de actieve vormen  
van foliumzuur en vitamine B12  
bij risicogroepen





# Het belang van de actieve vormen van foliumzuur & vitamine B12 bij risicogroepen

De wateroplosbare B-vitamines treden op als co-enzym waardoor ze een belangrijke rol spelen in de productie van energie en neurotransmitters. Ook het homocysteïne-metabolisme is afhankelijk van vitamine B12, foliumzuur en vitamine B6. We focussen ons in deze nieuwsbrief op de rol van foliumzuur & vitamine B12. Dit omwille van hun veelzijdige eigenschappen en synergie, en waarom de keuze van de galenische en chemische vorm hierbij van groot belang is.



## Vitamine B12: over synthetisch en lichaamseigen

**Methylcobalamine** en adenosylcobalamine zijn de **actieve vormen** (= co-enzymen) van vitamine B12 **in het lichaam**. Hydroxycobalamine is een fysiologisch belangrijke intermediair.<sup>1,2</sup>

Daarentegen is cyanocobalamine de synthetische vorm van vitamine B12. Aangezien dit de meest stabiele vorm is, vind je cyanocobalamine het vaakst terug in voedingssupplementen. Cyanocobalamine wordt in de cel gesplitst tot cyanide en cobalamine vooraleer de cobalamine-component kan worden ingebouwd in de co-enzymen.<sup>1,2</sup>

Bij gebruik van synthetisch cyanocobalamine krijgt het lichaam dus cyanide als restcomponent. Gebruikt men een rechtstreeks actieve vorm zoals methylcobalamine dan is die belasting er niet, en krijgt het lichaam zelfs een extra mogelijkheid om kleine hoeveelheden cyanide uit de voeding (bijv. uit amandelen) te binden en weg te werken, want vitamine B12 bezit deze detoxificatiefunctie.

B12, in welke van de 4 hierboven beschreven vormen ook, kan intracellulair worden omgevormd naar beide actieve co-enzymen. Summier omschreven, is **methylcobalamine van belang bij de bloedvorming en de ontwikkeling van het zenuwstelsel**. Adenosylcobalamine is dan weer uiterst belangrijk bij de vorming van myeline, een soort isolatiemateriaal rond de zenuwvezels.<sup>1-3</sup>

## Opname via mondlijmvlies is zeer voordelig

**Sublinguale smelttabletten** met B12 zijn even goed als intramusculaire B12-injecties om een verhoogd vitamine B12-tekort sneller aan te vullen.<sup>4,5</sup> Met een smelttablet wordt gebruik gemaakt van de **“passieve diffusie” van B12 doorheen het mondlijmvlies** naar de capillairen (haarvaatjes) onder de tong. Hoge doses (bijv. 1 mg B12/d) worden gebruikt om op die manier een adequate hoeveelheid B12 in te nemen.<sup>2</sup>

B12-opname via het mondslijmvlies met behulp van smelttabletten **omzeilt de B12-opname via het maagdarmsstelsel** zoals bij sliktabletten het geval is. Pariëtale cellen van het maagslijmvlies produceren 'Intrinsic Factor' (IF) die zich vervolgens koppelt aan vitamine B12 eens die de twaalfvingerige darm heeft bereikt. Het complex B12-IF moet dan binden op een receptor in het ileum (laatste deel van de dunne darm) waar de opname van B12 mogelijk wordt.<sup>3</sup> Een goede werking van het maagdarmsstelsel is aangewezen. Patiënten met maagdarmproblemen, **bij chronisch medicatiegebruiker van maagzuurremmers** of personen met slikmoeilijkheden zijn bij uitstek beter af met B12-smelttabletten.

## Wie heeft hogere behoefte aan B12?

**Voedselbronnen van vitamine B12 zijn van dierlijke oorsprong:** orgaanvlees (lever, niertjes, hart), vlees, eieren, melk, zuivelproducten, vis en schelp- en schaaldieren.<sup>6</sup> Plantaardige voeding **zoals gefermenteerde voeding** bevat geen betrouwbare vorm van vitamine B12.<sup>7</sup> **Daarnaast wordt vitamine B12 geproduceerd in de darm ook niet opgenomen. Veganisten en vegetariërs** zijn daarom aangewezen op supplementie.<sup>3,7</sup> In voeding zit vitamine B12 vervat in de eiwitfracties. Doordat de maagzuursecretie met de leeftijd achteruitgaat, lopen ouderen gemakkelijker een B12-tekort op omdat voor het bevrijden van vitamine B12 uit de eiwitrijke voedingsmatrix maagzuur nodig is.<sup>2</sup> **Malabsorptie van vitamine B12** is ook gangbaar in geval van een 'gastric bypass', crohn, glutenintolerantie, chronische pancreatitis, H. pylori infectie of HIV.<sup>3</sup> Ook bepaalde **medicatie** kan een negatieve invloed hebben op de vitamine B12-status van een individu.<sup>6</sup>

### Risicogroepen voor een vitamine B12-tekort<sup>2,3,6,7</sup>

- ✓ Vegetariërs en veganisten
- ✓ Ouderen (verminderde maagzuurproductie)
- ✓ Zwangere en lacterende vrouwen
- ✓ Overmatig alcoholgebruik
- ✓ Bij wijziging in de normale werking van het gastro-intestinaal stelsel
  - ✓ gastric bypass (verminderde IF-productie)
  - ✓ gastritis (bv. door Helicobacter pylori infectie)
  - ✓ ziekte van Crohn (bv. bij chirurgisch verwijderen van ileum)
  - ✓ glutenintolerantie of coeliakie (inflammatie darmslijmvlies)
  - ✓ chronische pancreatitis (minder enzymen om B12 vrij te maken voor binding aan IF)

### Geneesmiddelen die een tekort aan vitamine B12 induceren

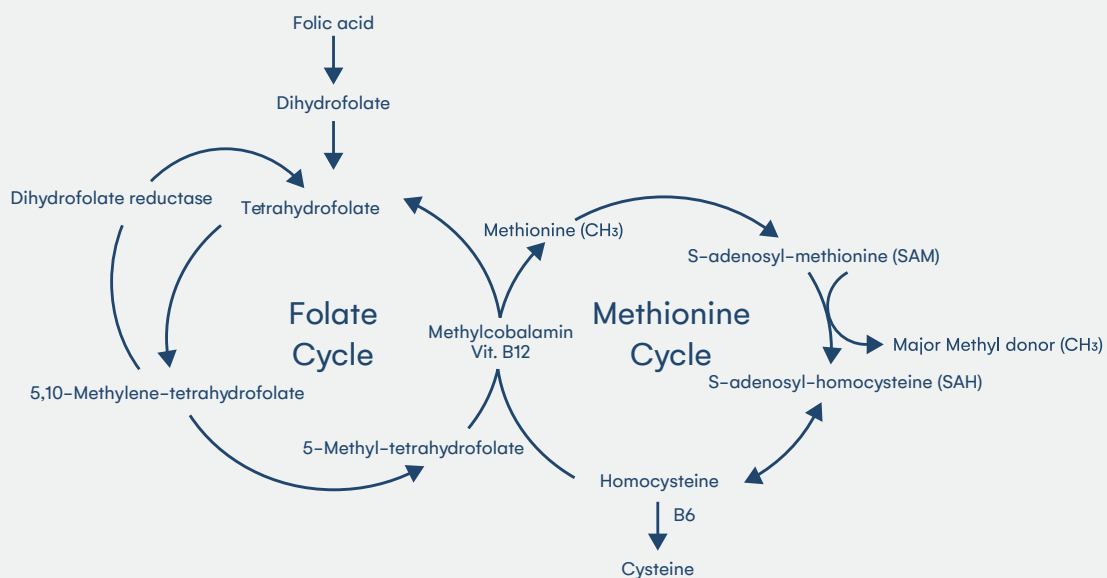
- ✓ Cimetidine, famotidine (maagzuurremmer van het type histamine 2-blokkers)
- ✓ Omeprazole, lansoprazole (maagzuurremmer van het type protonpompinhibitoren of PPI's)

## Synergie tussen vitamine B12 en foliumzuur

Een combinatie van vitamine B12 met foliumzuur is vooral gunstig voor de **cardiovasculaire gezondheid** en het **mentaal welzijn**. Dit wordt in de praktijk vaak over het hoofd gezien.

### “Actieve” vitaminen doneren methylgroep

Actieve vitamine B12 (methylcobalamine) en actief foliumzuur (5-methyltetrahydrofolaat, ook wel L-methylfolaat genoemd) zijn cruciaal om twee biochemische cycli als een geolied tandwiel te laten draaien: **de foliumzuurcyclus en methioninecyclus**. Het gezonde resultaat van dit ‘biochemische tandwiel’ is dat de **homocysteïnespiegel** in het bloed kan dalen en dat via SAMe (S-adenosylmethionine) voldoende methyl(CH<sub>3</sub>)-groepen aangeleverd worden voor heel wat levensnoodzakelijke methylatiereacties in het lichaam.



figuur: biochemisch tandwiel van foliumzuurcyclus en methioninecyclus

Methylatie is de overdracht van een methylgroep (CH<sub>3</sub>) op onder meer enzymen, eiwitten, aminozuren, fosfolipiden, RNA, DNA.<sup>1</sup> Overdracht van de methylgroep van SAMe is o.a. nodig bij de aanmaak van myeline, adrenaline, serotonine, dopamine en melatonine. Kortom er zijn heel veel connecties met het zenuwstelsel.<sup>9</sup> In een meta-analyse werd de link gelegd tussen supplementie met vitamine B12/folaat en de preventie van depressie. Patiënten in remissie hadden dankzij een langdurige supplementie (weken, jaren) een lager risico op herval.<sup>10</sup>

Hyperhomocysteïnemie (nuchtere plasmawaarden > 15 mmol/l) is een onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van atherosclerose, vaatverstoppingen (longembolie, beroertes) en hartinfarcten. Supplementie met foliumzuur (400 µg/d) laat de plasmaspiegel van homocysteïne met 25–30% dalen. Extra vitamine B12 erbovenop (200–1000 µg/d) induceert een extra 7% reductie.<sup>11</sup> Co-suppletie is daarom een waardevolle preventieve maatregel.

## Wie heeft hogere behoefte aan B12 met foliumzuur?

Voedselbronnen van foliumzuur zijn groene bladgroenten, citrusvruchten, peulvruchten, granen, lever en eigeel.<sup>6</sup> Neurologische symptomen (geheugen- en gemoedsproblemen), al of niet gekoppeld aan een verhoogde bloedspiegel van homocysteïne, kunnen op een tekort aan B12 met foliumzuur wijzen. Bepaalde medicatie kan een negatieve invloed hebben op de foliumzuurstatus van een individu.<sup>3,6,8</sup>

Sommige personen zijn **genetisch belast** met een minder goede omzetting capaciteit van synthetisch foliumzuur (pteroylmonoglutaminezuur) naar **actief foliumzuur** (5-methyltetrahydrofolaat = L-methylfolaat genoemd). Zeker voor hen is het van belang om een voedingssupplement met actief foliumzuur te kiezen.<sup>12</sup>

### Risicogroepen voor een gecombineerd vitamine B12 + foliumzuurtekort<sup>3,6,8</sup>

- ✓ Zwangere en lacterende vrouwen
- ✓ Patiënten met:
  - ✓ anemie (bloedarmoede)
  - ✓ hyperhomocysteinemie
  - ✓ diabetes type 2 (diabetische neuropathie)
  - ✓ depressie
  - ✓ beginnende geheugenproblemen (dementie)
  - ✓ chronische vermoeidheid, fibromyalgie
- ✓ Chronisch alcoholmisbruik

### Geneesmiddelen die een tekort aan foliumzuur induceren

- ✓ Metformine (antidiabetesmedicatie)
- ✓ Methotrexaat (ingezet bij reumatoïde artritis, inflammatoire darmaandoeningen)
- ✓ Anti-epileptica (fenytoïne, fenobarbital)
- ✓ Sulfazaline (gebruikt bij chronische ulceratieve colitis)
- ✓ Pyrimethamine (gebruikt bij toxoplasmose)
- ✓ 'Hoge doses' NSAID's

## In de praktijk

Via een gevarieerd en gezond eetpatroon wordt de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid (ADH) van vitamine B12 en/of foliumzuur bekomen, maar in de praktijk is een tekort niet zeldzaam.

- Risicogroepen voor vitamine B12 tekort: vegetariërs en veganisten, ouderen, patiënten met malabsorptie (vitamine B12 absorptie veronderstelt een goede werking van maag, pancreas én dunne darm) en medicatiegebruikers van maagzuurremmers.
- Risicogroepen voor een gecombineerde vitamine B12 en foliumzuurtekort: zwangere en lacterende vrouwen, alcoholici, medicatiegebruikers van oa metformine, methotrexaat, anti-epileptica. Een combinatie van vitamine B12 met foliumzuur is vooral gunstig voor de cardiovasculaire gezondheid (homocysteïnegehalte) en het mentaal welzijn.

In het aanraden van een supplement is het belangrijk om aandacht te besteden aan de gebruikte vormen:

- Voor vitamine B12 heeft een smelttablet de voorkeur. B12-opname via het mondslijmvlies omzeilt immers de B12-opname via het maag-darmstelsel waarbij Intrinsic Factor (IF) een belangrijke rol speelt. Tevens heeft de actieve vorm methylcobalamine ook een aantal voordelen: betere absorptie en geen cyanide als restcomponent, dus geen belasting voor het lichaam.
- Voor foliumzuur gebruikt men ook liefst de actieve vorm want sommige personen zijn genetisch belast met een minder goede omzetting capaciteit van synthetisch foliumzuur (pteroylmonoglutaminezuur) naar actief foliumzuur (5-methyltetrahydrofolaat = L-methylfolaat genoemd).

## Bronnen

1. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, Nigro A, Muscia V, Valenti G, Sapia F, Sarpietro G, Zigarelli M, Vitale SG. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients* 2016; 8:767; doi:10.3390/nu8120767
2. Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency — clinical and laboratory pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2021; <https://doi.org/10.1080/10408363.2021.1885339>
3. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. *StatPearls* – NCBI Bookshelf, updated on June 7 2021.
4. Tugba-Kartal A, Cagla-Mutlu Z. Comparison of sublingual and intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of vitamin B12 deficiency in children. *Rev Invest Clin* 2020; 72(6):380–5.
5. Bensky MJ, Ayalon-Dangur I, Ayalon-Dangur R, Naamany E, Gafter-Gvili A, Koren G, Shiber S. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B12 for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. *Drug Deliv and Transl Res* 2019; <https://doi.org/10.1007/s13346-018-00613-y>
6. Ashok T, Puttam H, Tarnate VCA, Jhaveri S, Avanthika C, Treviño AGT, Sandeep SL, Ahmed NT. Role of Vitamin B12 and Folate in Metabolic Syndrome. *Cureus* 13(10): e18521. <https://bevegan.be/nl/over-veganisme/faqmythes/>
7. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, Tesfaye S, Kantartzis K. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 2021; 13:395.
9. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle – biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis* 2019; 42:673–685.
10. Almeida OP, Ford AH, Flicker L. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *Int Psychogeriatr* 2015, 27(5):727–37.
11. Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30(1):6–15.
12. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*, 2014; 44(5): 0–488.