

VitB12 problematiek vanuit endocrinologisch perspectief



Bruce H.R. Wolffenbuttel, endocrinoloog
Hoofd Afd. Endocrinologie
Universitair Medisch Centrum Groningen
 Website: www.umcg.net Blog: www.gmed.nl
 Twitter: @bhrw

Groningen Metabolism Endocrinology Diabetes

Tweets van een collega met B12 probleem

Oct 22
 Artsen nemen klakkeloos conclusie lab voor waarheid aan. Artsen én klinisch chemici weten niet hoe te interpreteren

Niet alleen artsen. Ook klinisch chemici! Voorbeeld: B12 serum 200-MMA 0,53 (én overduidelijk klachten); conclusie lab: géén B12-deficiëntie twitter.com /b12henk/status...

Disclaimer:
 Om herkenning onmogelijk te maken, zijn de meeste casus iets aangepast, de strekking van de casus is niet veranderd

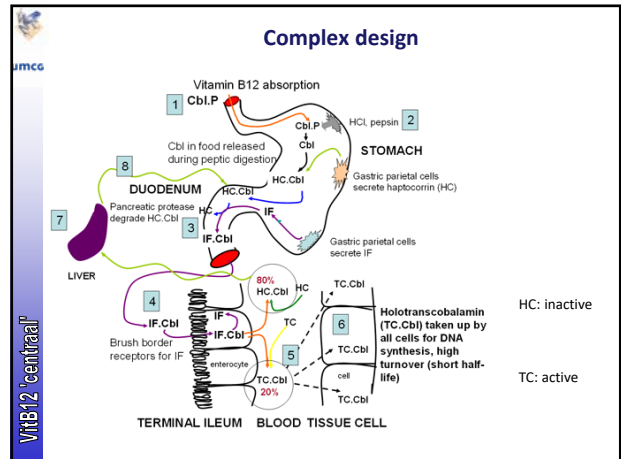
Cobalamine

Functies in ons lichaam:

- DNA synthese via omzetting homocysteïne in methionine
- Synthese van purines en pyrimidines voor DNA synthese en energieproductie in de cel
- Stimuleren van de vorming van myeline
- Cofactor in enzymen als L-methyl-malonyl-CoA-mutase

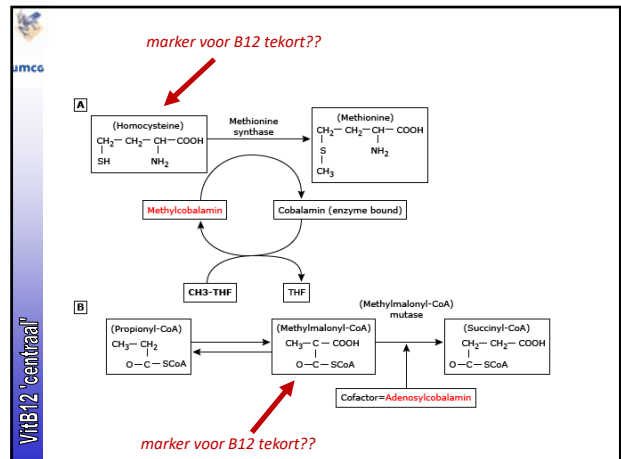
Bronnen zijn o.a.:

- Dierlijke voedingsmiddelen zoals melk, melkproducten, vlees en vleeswaren en eieren



Wat kun je meten als je aan B12 tekort denkt ?

- Serum B12
- (Actief B12)
- MMA (methylmalonzuur)
- Hcys (homocysteïne)
- Andere deficiënties: FZ, Fe, D3
- Bij aangetoond tekort: wat is de oorzaak ??



umcg

VitB12 'centraal'

SOMS IS HET LEVEN SIMPEL


umcg

VitB12 'centraal'

1 – B12 en ijzer

Situatieschets: vrouw van 48 jaar

- Verwezen vanwege “moeheid bij gesubstitueerde Hashimoto hypothyreoïdie”
- Bekend met B12 gebrek waarvoor 1x per 6 weken injectie.
- In verwijsbrief: anemie Hb 7.1 met MCV van 70 (N 85-95).
- PS. Word je ook moe van.



umcg

VitB12 'centraal'

1 – B12 en ijzer

Anamnese

- Pijnklachten in boven- en onderbenen, idee dat zij op watten loopt
- Vermoeidheid
- Vaak ijzer kuren vanwege bloedarmoede, komt steeds terug

Lab:

- normaal cortisol, TSH 0.02, vT4 23.3 (dus iets laag TSH, iets hoog vT4)
- Hb 7.1, MCV 76, ferritine 6 (laag ijzer)
- antistoffen tegen IF zw.pos, pariëtale cellen (APCA) pos.

umcg

VitB12 'centraal'

1 – B12 en ijzer

Belooft

- Anemie (bloedarmoede), waarvoor gestart wordt met behandeling van ferrofumaraat en vitamine C. In de loop van een aantal maanden normaliseren ijzer en Hb.
- Pijnklachten in benen sterk verminderd na intensiveren B12 injecties naar 1 x per 2 weken

Diagnose

- Ziekte van Hashimoto; ziekte van Addison-Biermer.

umcg

VitB12 'centraal'

2 – een wel erg laag B12 gehalte

Situatieschets: vrouw 55 jaar, opname op niet-interne geneeskunde afdeling

- Blijkt zeer laag B12 waarde te hebben: 51 pmol/l
- Aanzienlijke klachten van pijn in benen en moeite met lopen, en bij LO ernstige perifere neuropathie, vitiligo, eerder ziekte van Graves gehad, daarna hypothyreoïd, waarvoor L-thyroxine
- Bij lab Hb van 7.0 (te laag) met MCV van 105 (te hoog), MMA en HCys niet bepaald

Behandeling

- Start vitB12 injecties 1000 mcg, 2 x per week
- Merkt duidelijke vermindering klachten en verbetering van het lopen, binnen 3-6 weken

umcg

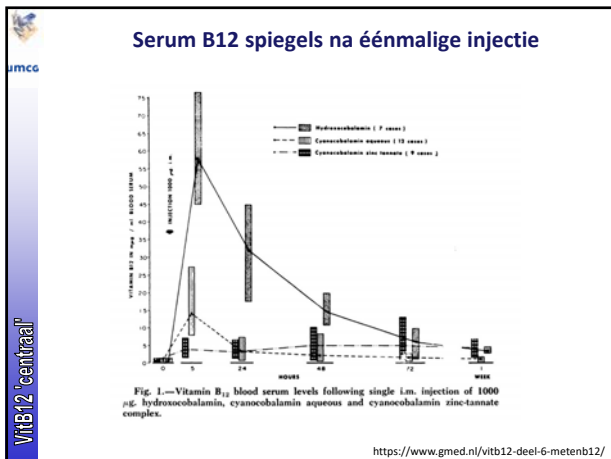
VitB12 'centraal'

2 – een wel erg laag B12 gehalte

Aanvullend lab onderzoek:

- antistoffen tegen IF en par.cellen sterk positief
- na 6 weken injecteren wordt de B12 spiegel bepaald: deze blijkt > 1476 pmol/l
- contact met ‘consulent’ interne geneeskunde: “injecties kunnen gestopt worden” *
- 6 maanden later komt zij op spreekuur met sterke toename neuropathie klachten en ernstige loopstoornissen

* *onjuist advies, gezien de diagnose en klachten dient de behandeling lange tijd te worden voortgezet met een injectiefrequentie 1-2x per week gedurende 1-2 jaar (!), zie Farmacotherapeutisch Kompas*



Als B12 tekort simpel is: ziekte van Addison-Biermer

JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE Volume 57 June 1964

Thomas Addison (1793-1860)
J.M.S. PHARO, M.D. FRCP

Thomas Addison is best remembered for two conditions that bear his name: progressive adrenal disease with deficiency of adrenal cortical hormones, and pernicious anaemia.

He was born in April 1793, at Long Weston, Newcastle-upon-Tyne and died on June 29 1860, at 11 Wellington Villas, Brighton. The son of Sarah and Joseph Addison, a grocer and flour dealer in Long Weston, Addison was first sent to school in a rustic cottage where his teacher was John Water, the parish clerk, who years later also taught Robert Taylor.

He proceeded to the Royal Free Grammar School, Newcastle-upon-Tyne, and learned Latin so well that he made errors in that language. This explains his striking precision in language. He further endeavoured to provide an education and a social status much higher than his own. In 1813 Thomas became a medical student at the University of Edinburgh and in August 1815 passed an M.D. with a thesis 'Concerning Syphilis and Mercury' (now in the Wellcome Library, London). In that year he moved to Skinner Street, Seven Hills, London, to become house surgeon at the Lock Hospital, and entered as pupil to the Public Dispensary, Thomas Bartram (1778-1825), an ardent demagogue, settled in his a lasting interest in skin diseases. He progressed rapidly: the 1817 Guy's Hospital records show:

Dec. 13, 1817, Seven Hillsburgh, T. Addison, M.D., paid pounds 25 to take a proposed physician's pupil.

He obtained his L.R.C.P. in December 1819, was promoted to assistant physician and in 1827 became

Figure 7. Thomas Addison (Courtesy of Scott Free Press)

- ### Polyglandulaire auto-immuun syndromen
- Schildklier**
 - Ziekte van Hashimoto (autoantistoffen tegen schildklier-peroxidase, TPO)
 - Ziekte van Graves (autoantistoffen tegen TSH-receptor (TSI/TBII), 'stimulerend')
 - Pancreas**
 - Type 1 diabetes (verschillende autoantistoffen, bv GAD65)
 - Bijnier**
 - Ziekte van Addison (autoantistoffen tegen bijnierschors)
 - Gonaden**
 - Autoimmuun oophoritis, premature menopauze
 - Autoimmuun orchitis
 - Hypofyse**
 - Lymfocytair hypofysitis (enkelvoudige/multiplere hormoon uitval)
 - Bijschildklieren**
 - Hypoparathyreoïdie (komt voor i.c.m. candida infectie huid en slijmvliezen)

- ### Meest frequent voorkomende combinaties van endocriene aandoeningen
- | Antistoffen tegen | Aandoening |
|--------------------------|-----------------------------|
| Schildklier TPO | Ziekte van Hashimoto |
| Schildklier TSI/TBII | Ziekte van Graves |
| Maag intrinsic factor | Addison-Biermer (B12gebrek) |
| Maag parietale cellen | Geen maagzuur, ijzer gebrek |
| Eil v Langerhans (GAD65) | Type 1 diabetes |
| Ovarium weefsel | Premature menopauze |
| Pigmentcellen huid | Vitiligo |
| Haarzakjes | Alopecia (kaalheid) |
| Bijnier(schors) | Ziekte van Addison |

ECHTER, HET IS NIET ALTIJD SIMPEL

- ### 3 – it's all in the family
- Situatieschets: jonge vrouw 17 jr, moeder aangetoond B12 tekort
- Heeft sinds 2 jaar toenemend aantal klachten.
 - Vermoeidheid, slaperig, zwakte
 - Doof gevoel in handen, vingers, bewegen pijnlijk
 - Menstruatieklachten
 - Kortademigheid, benauwdheid, hartkloppingen
 - Duizeligheid, koud gevoel
 - Veranderingen in zien, wazig zien, spiertrekkingen

3 – it's all in the family

- Totaal B12 122 pmol/l laag
- Actief B12 30 pmol/l ? normaal
- Methylmalonzuur 178 nmol/l normaal
- Homocysteïne 11 pmol/l ? normaal
- Vit B6 niet gemeten -
- Foliumzuur 19 pmol/l normaal
- APCA, antiIF, antiGliadine alle negatief

• Wat is de diagnose / behandeling / verwijfsstrategie ?

Reactie behandeling hydrocobalamine, vóór start *

Klacht	Mate waarin de klacht aanwezig is (0 – 10) (29 januari 2017)
- Doof gevoel in handen, pijnlijke polsbeving en vingers	5
- Concentratieproblemen	5
- Afasie: niet op de juiste woorden kunnen komen, verkeerde woorden gebruiken, verspreken	6
- Stemningswisselingen	7
- Gevoelige mond, regelmatig aften en andere irritaties	6
- Vermoeidheid, slaperigheid, zwakte	9
- Misselijkheid, verlies van eetlust	8
- Menstruatieklachten (hevige menstruatie, verergerde menstruatiepijn)	9
- Gewrichtsklachten (vingers en pols)	6
- Kortademigheid, benauwdheid, hartkloppingen	6
- Duizeligheid	7
- Biechting van de huid	5
- Het koud hebben	8
- Veranderingen in gezichtsveld, wazig zien	6
- Spiertrekkingen en spierkrampen, soms in onderbenen spierkrampen en regelmatig spiertrekkingen in ooglid en kin.	6
- Opkomend maagzuur	6

0 = niet aanwezig
10 = heel erge klacht

Reactie behandeling hydrocobalamine, na 6 maanden *

Klacht	Mate waarin de klacht aanwezig is (0 – 10) (29 januari 2017)	Mate waarin de klacht aanwezig is (0 – 10) (26 februari 2017)	7 - 26 - 17
- Doof gevoel in handen, pijnlijke polsbeving en vingers	5	4	0
- Concentratieproblemen	5	4	0
- Afasie: niet op de juiste woorden kunnen komen, verkeerde woorden gebruiken, verspreken	6	4	0
- Stemningswisselingen	7	4	0
- Gevoelige mond, regelmatig aften en andere irritaties	6	4	0
- Vermoeidheid, slaperigheid, zwakte	9	9	0
- Misselijkheid, verlies van eetlust	8	6	0
- Menstruatieklachten (hevige menstruatie, verergerde menstruatiepijn)	9	9	0
- Gewrichtsklachten (vingers en pols)	6	6	0
- Kortademigheid, benauwdheid, hartkloppingen	6	8	0
- Duizeligheid	7	5	0
- Biechting van de huid	5	5	0
- Het koud hebben	8	8	0
- Veranderingen in gezichtsveld, wazig zien	6	0 (niet)	0
- Spiertrekkingen en spierkrampen, soms in onderbenen spierkrampen en regelmatig spiertrekkingen in ooglid en kin.	6	5	0
- Opkomend maagzuur	6	4	0

4 – afwijkend of niet ??

Situatieschets: Vrouw, 44 jaar, in behandeling voor kwaadaardige aandoening schildklier, is in remissie; gaat prima

- Bij toeval laag vitB12 vastgesteld: 130, later 164 pmol/l
- Geen duidelijke klachten passend bij B12 deficiëntie

Lab

- Methylmalonzuur 110 nmol/l, normaal
- Homocysteïne 8.1, normaal
- Actief B12 49 pmol/l, normaal (?)
- antiIF neg, APCA neg
- Heeft zij wel of geen B12 probleem ??

5 - beter laat dan nooit ? #ohwacht

- Situatieschets: jonge vrouw, 25 jaar, laatste jaars studente Economie
- Op 18-jr leeftijd VitB12 van 92 pmol/l. Geen klachten.
- Arts vond injectie-behandeling 'zelig', wielrenster.
- Sinds jaar klachten, tintelingen handen en voeten, slecht concentreren, niets opnemen, duizelig, moeite uit woorden te komen, moet op bed, studie onderbroken
- Nu B12 192 pmol/l, gebruikte wisselend orale suppletie. MMA 160, Hcys 15.2 (wat ruim), APCA neg, AIFA neg
- Start suppletie 2x per week 1000 mcg i.m., na periode van 3-6 maanden geleidelijke verbetering. Afgestudeerd scriptie weer opgepakt.
- Okt 2017: inmiddels afgestudeerd

6 – het begrip “response to therapy”

Situatieschets: buschauffeur, 31 jaar, in behandeling voor primaire hypothyreoïdie

- Klachten van vermoeidheid, ondanks goede substitutie, slecht concentreren, krampen in spieren, tintelingen in voeten, ziek gemeld bij werkgever; gebruikt B12 tabletten van de ETOS (had gelezen dat pillen soms helpen)

6 – het begrip “response to therapy”

umcg

Bij lab onderzoek:

- cortisol normaal, TSH 0.4 mU/l, vT4 20 pmol/l
- vitB12 219 pmol/l (tijdens orale suppletie !)
- Methylmalonzuur 152 nmol/l, homocysteïne 12.8
- Actief B12 81 pmol/l, normaal
- Antistoffen tegen IF en par. cellen negatief

VitB12 'centraal'

6 – het begrip “response to therapy”

umcg

Situatieschets: buschauffeur, 31 jaar, in behandeling voor primaire hypothyreoïdie

- Start vitB12 injecties, 1000 mcg i.m., 1 x per week
- Na 2 maanden telefonisch contact, gaat stukken beter, krampen in spieren en tintelingen verdwenen, slaapt beter, weer ‘hersteld’ gemeld.
- Placebo-effect ?? Reëel B12 probleem ?? Continueren of stoppen behandeling ??
- Let op discrepantie tussen totaal B12 en actief B12, die komen we in de praktijk vaker tegen

VitB12 'centraal'

7 – waarom moet ik stoppen ?

umcg

Situatieschets: vrouw, 33 jaar

- Al jaren sterk uiteenlopende klachten, zoals vermoeidheid, lusteloosheid, tintelingen in handen en voeten, moeite zich te concentreren, soms niet helder kunnen denken, vergeetachtigheid.
- Door kennis op vitB12 geattendeerd
- Huisarts bloed prikken: B12 190 pmol/l.
- Huisarts start i.m. injecties. Na 5 weken "stukken beter".
- Huisarts opnieuw bloed prikken: B12 > 1476 pmol/l. APCA, AIFA neg. Schrikt heftig, behandeling weer gestopt
- Binnen enkele weken klachten weer duidelijk toegenomen.
- **Patiënte en haar man vragen zich af waarom zij een succesvolle behandeling moet stoppen**

<https://www.gmed.nl/b12-is-moeilijker-dan-je-denkt/>

VitB12 'centraal'

8 – niet fit na gastric bypass

umcg

Situatieschets: vrouw, 62 jaar, BMI 36.6 kg/m², 8 maanden geleden gastric bypass ondergaan

- Klachten van vermoeidheid, niet kunnen concentreren
- Gebruikt trouw de haar voorgeschreven multivitamine tabletten
- Mijn advies aan huisarts om B12 en MMA te bepalen
- Pre-operatief was serum B12 waarde 303, FZ 15.4, vitD 59.
- Thans uitslag B12: 249 pmol/l.
- Omdat zo duidelijk was vermeld in brief, door huisarts ook MMA bepaald: uitslag 1280 !
- Vraag huisarts: "had je hier soms voorkennis, of zo?"

VitB12 'centraal'

9 – nog steeds moe

umcg

Situatieschets: man, 55 jaar, BMI 26.6 kg/m², 8 maanden geleden gediagnostiseerd met bloedarmoede, MCV 110

- Klachten van vermoeidheid, kouwelijkheid
- Gebruikt trouw de B12 injecties, na een eerste ‘opstart’ nu 1x per 2 maanden. Bloedbeeld geheel genormaliseerd
- En nu ?

VitB12 'centraal'

9 – nog steeds moe

umcg

- Hij kreeg het advies zijn TSH waarde te laten bepalen

121

VitB12 'centraal'

umcg

VitB12 'centraal'

ACHTERGRONDEN

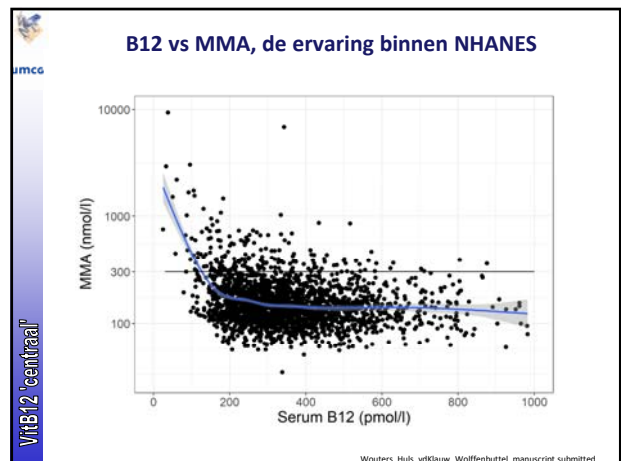
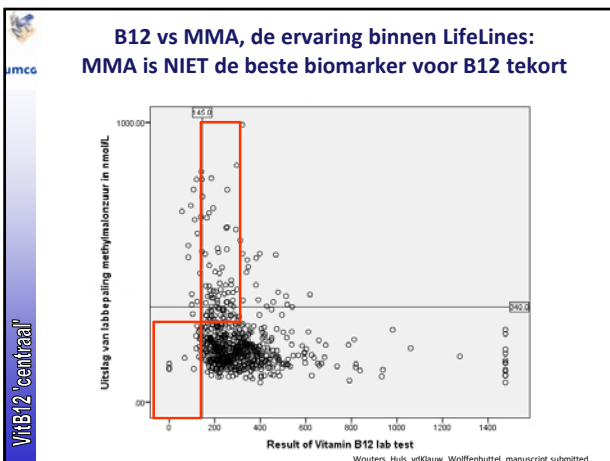
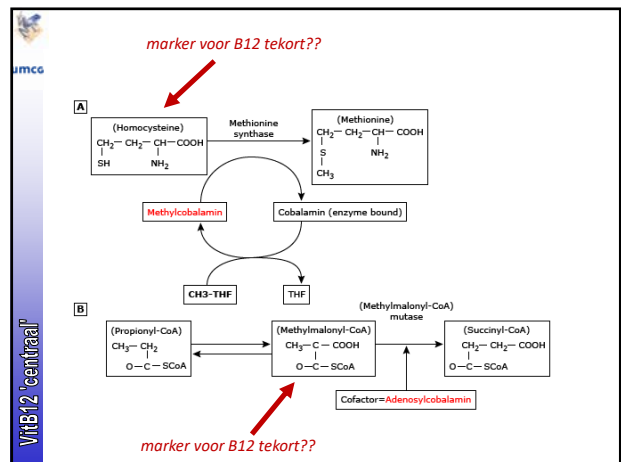
- umcg
- ### Wat hadden deze mensen ?
1. Klassieke Addison Biermer bij polyglandulair falen
 2. Idem, en een slecht advies van internist
 3. B12 tekort nno, familiair, uitstekende RtT
 4. Vroege fase ?? Of helemaal niets
 5. Langdurige asymptomatische fase
 6. Gemaskeerd B12 tekort door orale suppletie
 7. Geen verklaring gevonden, uitstekende RtT
 8. Post-gastric-bypass deficiëntie
 9. Klassieke Addison Biermer
- VitB12 'centraal'

umcg

Diagnostiek van vitB12 tekort

- Er is **geen enkele** bloedtest die functioneel vitB12 tekort adequaat en 100% aantoot of uitsluit

VitB12 'centraal'



Variabiliteit van MMA

mei 2016 aug 2016

Parameter	Laatste Berek.	mei 2016	aug 2016
Uzter	Laatste Berek: 10.0 - 30.0 umol/L	1,3	2,4
Ferrietine	Laatste Berek: 15 - 130 ug/L	6	5
Transferrine	Laatste Berek: 2.0 - 3.6 g/L	3,5	3,4
Uzterbindingscapaciteit	Laatste Berek: 45 - 80 umol/L	87	86
Transferrine saturatie	Recentste eenheden, %	1	3
Vitamine B12	Laatste Berek: 145 - 450 pmol/L	204	236
Methylmalonzuur in serum	Laatste Berek: 90,0 - 340,0 nmol/L	615,9	338,9

Achtergrond:
 Type 1 diabetes, insuline aspart 3dd, levemir 1dd, L-thyroxine;
 persistent microcytaire anemie;
 antistoffen tegen GAD65, TPO, PC, IF

Geén verandering behandeling tussen 1^e en 2^e bloedafname

B12 vs MMA in patiënten met PKU; normaal B12 sluit deficiëntie niet uit

Serum vitamin B₁₂ concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B₁₂ deficiency in PKU patients of various ages

Inge Vugetveen^{1,2}, Marieke Hoeksma^{1,3,4}, Anne-Lise Bjørke Monsen¹, M. Rebecca Fokkema^{1,2}, Dirk-Jan Reijngoud^{1,2}, Margreet van Rijn¹, Franca J. van Spronsen^{1,2,3,4}

¹ Section of Metabolic Diseases, Beatrix Children's Hospital, University Medical Center of Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands
² GRIJL, Graduate School for Drug Exploration, Center for Liver, Digestive and Metabolic Diseases, University Medical Center of Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands
³ Department of Clinical Biochemistry, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway
⁴ Laboratory of Metabolic Diseases, Department of Laboratory Medicine, University Medical Center of Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands

Methods: In 75 continuously treated PKU patients of 1-37 years of age, serum vitamin B₁₂ concentrations, plasma Hcy, MMA, and phenylalanine concentrations were studied.

Results: Eight patients had vitamin B₁₂ concentrations below normal. Out of these eight patients, two had elevated MMA and/or Hcy concentrations. Ten other patients with normal vitamin B₁₂ concentrations had elevated concentrations of MMA and/or Hcy.

Conclusions: A vitamin B₁₂ concentration within the reference range does not automatically imply a sufficient vitamin B₁₂ status. We recommend measuring serum MMA, or alternatively plasma Hcy, yearly in all PKU patients to diagnose functional vitamin B₁₂ deficiency.

© 2010 Elsevier Inc. All rights reserved.

Methylmalonic Acid and Homocysteine as Indicators of Vitamin B-12 Deficiency in Cancer

Pankaj Vashi, Peris Edwin, Brenten Popiel, Carolyn Lammerstfeld, Dignat Gupta*

Cancer Treatment Centers of America® (CTCA) at Midwestern Regional Medical Center, 3500 Clifton Ave., Zion, Illinois, 60099, United States of America.
 * dgupta.dignat@gmail.com

PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0147843 January 25, 2016

316 achtereenvolgende patiënten met kanker.

MMA and HC	Vitamin B-12		P-value
	<300 pg/mL	>=300 pg/mL	
MMA>260 or HC >12 or both	12 (42.9%)	63 (21.9%)	0.019*
MMA <=260 and HC <=12	16 (57.1%)	225 (78.1%)	
Total	28	288	

Een aantal zaken op een rij - 1

Een normale B12 waarde sluit functioneel B12 tekort niet uit

Biomarkers MMA en Homocysteïne

- Als MMA en/of Hcys verhoogd, sterke aanwijzing B12 tekort
- Andere oorzaken verhoogd Hcys: o.a. FZ tekort
- Normaal MMA/Hcys sluit B12 tekort niet uit.

Een aantal zaken op een rij - 2

Etiologie

- "Klassiek" Addison-Biermer met pos APCA of antiIF
- Coeliakie, protonpompremmers, metformine
- Groep patiënten bij wie geen duidelijke afwijking te vinden
- Opvallend meerdere mensen in familie met écht bewezen B12 tekort, zonder goede verklaring
- 'Gastric bypass surgery'

De emoties van de behandeling: dit is de letterlijke tekst in het Farmacotherapeutisch Kompas

Profylaxe en behandeling van vitamine B₁₂-deficiëntie:
 Lm, of diep s.c.: begindosering 10 injecties à 1000 microg met een interval van ten minste 3 dagen

Onderhoudsdosering 1000 microg eenmaal per 2 maanden of 300 microg eenmaal per maand. Controleer het Hb na 4 weken en na 8 tot 10 weken na het begin van de behandeling. Na normalisatie van het Hb-gehalte de suppletie 6-12 weken voortzetten en daarna staken, mits de oorzaak van de deficiëntie weggenomen is. Als de oorzaak niet te herstellen is, dan de suppletie therapie levenslang voortzetten. Voer nadere diagnostiek uit wanneer herstel van Hb uitblijft, ondanks adequate suppletie therapie.

Bij duidelijke neurologische afwijkingen:
 Lm, of diep s.c.: 1000 microg een- à tweemaal per week gedurende bv. 2 jaar.

Waarom hebben sommige patiënten zo'n hoge B12 'behoefte'? Weten we (nog) niet.

We have now seen the final Application for a multi-million-pound grant to investigate why some patients with Pernicious Anaemia feel no benefit from their replacement therapy injections and why some need very high doses of the vitamin to feel well.

The research team are all specialists in their fields and are drawn from five different universities.

All of them have had papers published and peer reviewed in the past that have been about various aspects of Vitamin B12.

Well, the report stated quite categorically that there **was** a difference in the group who need more frequent treatment than the other two groups that were analysed. This now means that the foundations are laid for further, more intensive research into why patients require a treatment regimen based on their individual needs.

Ongoing UK Research

Een aantal zaken op een rij - 3

Behandeling, differentiëren naar klachten?

- Alleen macrocytaire anemie
- Neurologische klachten
- Alles daar tussen in

Reactie op behandeling als maat succes??

Placebo- effect, is dat reëel???

Interessante vraag: kan het een placebo effect zijn?

Brain Mechanisms of the Placebo Effect: An Affective Appraisal Account
Yoni K. Ashar,¹ Luke J. Chang,² and Tor D. Wager^{1,3}

Zijn er placebo-gecontroleerde studies bij:

- * type 1 diabetes
- * hypothyreoïdie
- * bloedende maagzweer
- * ventrikelfibrilleren
- * hartfalen

Annu. Rev. Clin. Psychol. 2017. 13:73-98

Een aantal zaken op een rij - 4

De 'black box' van vitB12 tekort

1. Het natuurlijk beloop is onbekend, houd rekening met asymptotische fase
2. Langere duur van symptomatisch B12 tekort betekent vaak een langzamer herstel
3. Bij sommige mensen verergeren de klachten in het begin van de behandeling (vergelijk 'insuline neuritis')
4. Misschien moeten we VitB12 beschouwen als een zenuw groei / herstel factor

Meer specifieke klachten die bij B12 gebrek kunnen (maar niet hoeven) voorkomen

Haematologisch

- Verhoogd MCV, laag Hb, gehypersegmenteerde WBC, neutropenie, thrombopenie, pancytopenie

Neurologisch

- Perifere neuropathie, subacute gecombineerde strengziekte, erectiele dysfunctie

Neuropsychiatrisch

- Depressie, manie, delirium, en psychose

Sipton MJ, Thachil J. Clin Med 2015;15:145-50

Mogelijke klachten bij B12 gebrek

- **Vermoeidheid** (zinnig heel erg zwak, vaak of bij het opstaan, geen energie)
- **Somske zigzaggige trek, dikke tong, zig-zag taaldrabbing, vooral bij ochtend en geluid eten en zure dranken en bij functioneren; ontsteking en/of bloedend tandvlees** (geen-herstelmaat)
- **Afkeer**
- **Raar gevoel in de veten** (gevoel van op vilt, wettien of kussentjes te lopen, het oppervlaktegevoel in verstand, brandend gevoel op de huid)
- **Psychische problemen** (een prikkelbaarheid/hoort kortge, dwaalopvattingen en onredelijkheid tot ernstige psychische klachten, paniekaanvallen en suicidale gedachten)
- **Concentratie- en geheugenproblemen** (hoort halver naar kunnen denken, dervollente, wettienhoofd, zelfhoofd)
- **Tandvlees** (als de veten en handen en later ook in benen, armen en gezicht "vender streven missen"; "veeren lippen" ook doof gevoel in handen en veten, trillende handen, schuilenverschijnselen)
- **Overaligheid**
- **Slaapgerief** (veel slaap nodig hebben, zonnar optuunen in slaap vellen)
- **Beweetheid op de borst** (ingezwaaz pijnen, hartkloppingen, hartthreutormissen, versnelde hartslag, kortademigheid)
- **Het hoofd hebben** (zinnig ook een linnendig gevoel op de hoofd)
- **Zwaar en stijf gevoel in de benen**
- **Spanning** (opvrijen, in de neppingen armen dan vollenen, zinnig ook optuunen, spier zwakte, brucitmeaf)
- **Painvolheids/peppynide** (spiertrillingen, zonnertrekking van een klein deel van een spier, overkloerige bewegingen, zonnente benen)
- **Pijn** (in de rug, handen, polsen, heupen en kneden)
- **Ontvellingen in het spierveringebied** (ontvellingen in de darmen, tot een dampertfante tra)
- **Misalligheid** (geen trek, ontvelling gevoel in de zonnitreek, ondergewicht)
- **Darmklachten, diarree/diarrheale** (hoort enige nepping)
- **Afhale** (zonnitvike gang, drinkenontzogen, het halsvoel niet naar kunnen lippen)
- **Vermoeidde gestreken** (zonnitvikeoor vellen of zonnar vete uit de handen laten vellen)
- **afgejante vollenen**
- **Schlichtvellen** (verlies van zelfhoofd, verlies van smaaktraak)
- **Afhale** (zonnitvike niet optuunen, verbeerde vollenen getrokken, met op het juiste woord kunnen komen, "veetbord-of-ize", het "dubbike tong" proken, spraakprobleen)
- **Bloedvellen**, zinnig wettig, vaak met (Flaarvellen, drage hoofd, pijn, bloekheid, geelverkleuring huid en ogen, hyperpigmentatie, optuunen blooze plakken, pijnlijke, ontvettende lippenvete)
- **Problemen met de ogen** (zonnitvike neppingtraak, wettig zinnig, geachtvettend)
- **Gehoorproblemen** (zonnitvike, zonnitvike getrokken)
- **Hoornvuel, brucitvike nagels**
- **Hypertone blaas** (zinnig met op kunnen vollenen, vollenitmeaf)
- **Hoortvige vollenen/veetvellen**
- **Defecties** (zinnig vollenitvike kinnig op vollenen, een zonnitvike/veetvellen)
- **Herstevingproblemen** (zonnitvike, zinnig wettig gevoel, hoort geachtvete FAP vollenitvike)
- **Overvullen/veetvellen** (zonnitvike, geachtvete/of vollenen, bloekvellen, neppingtra)
- **Dennette** (zonnitvike)

<http://home.kpn.nl/hindrikdejong/symptoom.htm>

Mogelijke klachten bij B12 gebrek

Weinig van deze klachten zijn 'specifiek'

Komen ook bij andere aandoeningen voor

Vraag blijft: hoe meer van deze klachten, hoe groter de kans op B12 gebrek???

- Vermoeidheid (zwaai hoofd, angst, zwakheid bij het opstaan, geen energie)
- Gezichts (grijze) tong, dikke tong, hantelsteek (jeer-/wastafelsteek)
- Afzien
- Reur gevoel in de vaten (pijnloos)
- Psychische problemen (aan prikkelbaarheid)
- Concentratie- en geheugenproblemen
- Tusselingen (in de vaten en in de handen, schouderwraak/zwakte)
- Duizeligheid
- Sluipergheid (veel slaap nodig heb)
- Benoemdheid op de borst (ongebruikelijk)
- Het tandvlees hebben (zwaai ook vaak is)
- Zwaar en stijf gevoel in de benen
- Spanning (overmatig, in de vaten)
- Focusschilfer/hypertensie (spanning)
- Pijn (in de rug, handen, polsen, knieën en knieën)
- Ontstekingen in het spijsverteringsstelsel (ontstekingen in de darmen, het slijmvlies van de maag)
- Misalligheid (jeer trek, ontsteking gevoel in de maag, ontsteking)
- Darmklachten, diarree/constipatie (niet enige regelmaat)
- Afkeuze, gevoelsloze pijn, overvoeding, het hantelsteek met meer kunnen lopen)
- Verminderde gevoelszin (overvoeding, het hantelsteek met meer kunnen lopen)
- Afhankelijkheid van anderen
- Gevoelsloosheid (verlies van eetlust, verlies van smaak/ruik)
- Afkeuze (problemen met spreken, verkeerde woorden gebruiken, met op het juiste woord kunnen komen, "hantelsteek-offense", met "bubbelige tong" praten, spraakproblemen)
- Bloedsuiker, soms weinig, vaak met (flauwvallen, droge huid, jeuk, bleekheid, geelgekleurde huid en ogen, hyperglycemie, spontane blauwe plekken, gevoelsloosheid, orthostatische hypotensie)
- Problemen met de ogen (grijze neuringen, wazig zien, gezichtswaakzaamheid)
- Gehoortproblemen (hoornvallen, vermindering gehoor)
- Neurologische problemen (neurologie)
- Hypertensie (bloed niet op kunnen houden, overvoeding)
- Neurologische problemen (neurologie)
- Sifertiek (aan verhoogde kans op neurologische en orthostatische hypotensie)
- Overvoeding (overvoeding, soms wazig zien, flauwvallen, PAF-voeding)
- Dementie (geheugenverlies)

<http://home.kpn.nl/hindrikdejong/symptoom.htm>

'LifeLines Cohort Studie' - mensen die B12 gebruiken, rapporteren slechtere kwaliteit van leven (SF36)

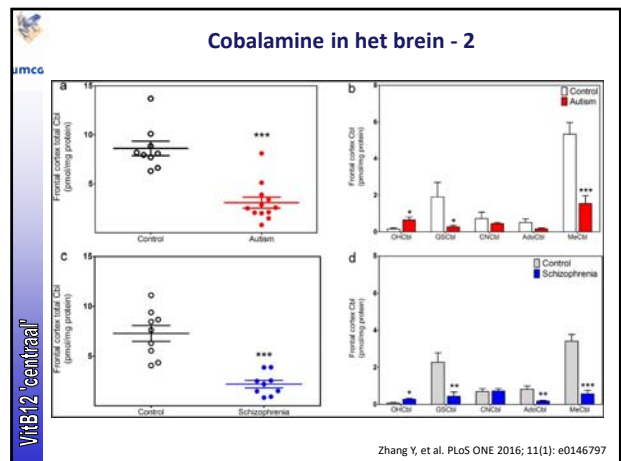
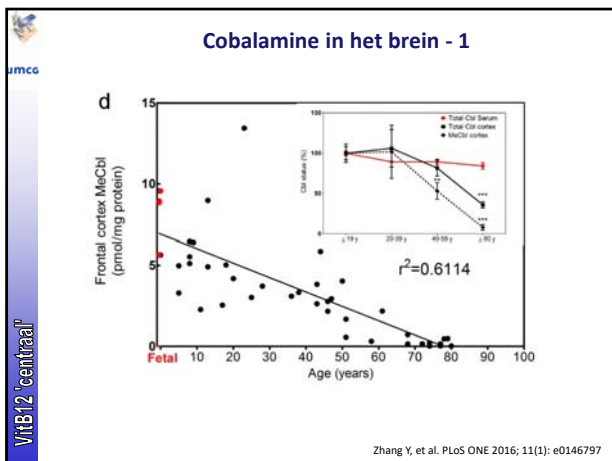
	B12 ja n=560	B12 nee n=90.930	P
Leeftijd (jaar)	46 ± 12	45 ± 12	
Body mass index, kg/m ²	26.5 ± 5.0	26.1 ± 4.3	
Gebruik schildklier hormoon, %	14.5	2.9	8.6 x 10 ⁻⁵⁸
Multimorbiditeit (aantal verschillende andere medicijnen)	3.6	1.1	3.2 x 10 ⁻²⁴⁵
Gestoord fysiek functioneren, %	37	17	7.4 x 10 ⁻³²
Verminderde vitaliteit, %	46	26	8.4 x 10 ⁻²⁹
Gestoorde algemene gezondheid, %	40	17	2.6 x 10 ⁻⁴⁵

Wolffenbuttel BHR et al. Unpublished data

Een aantal zaken op een rij - 5

- B12 is niet toxisch
- B12 spiegel controleren tijdens behandeling is zinloos
- B12 titreren op geleide van serum spiegels is onzin
- 5 weken prikken en dan 5 weken wachten en dan meten is super onzin
- Controleren of MMA normaliseert kán men doen, maar dit helpt niet om de frequentie van injecteren te bepalen
- Orale suppletie kan prima helpen als er geen opname stoornis is, bv. bij gezonde vegetariërs of andere reden voor lage B12 inname

BLOED # BREIN



umcg

VitB12 'centraal'

PILLEN OF PRIKKEN

umcg

Orale B12 suppletie ?

Kuzminski et al, 1998

- 38 patients; B12 higher in the oral group
- **No evaluation of symptoms or QOL**
- Considerable underdosing in the injection group.

Bolaman et al, 2003


- 70 patients with megaloblastic anaemia.
- Many participants B12 deficiency due to poor nutrition
- 10 pat's excluded, not appear for FU, almost all in oral group.
- Only in 19 pat's APCA's assessed (too low budget)
- Prevalence of neurological symptoms low
- **No evaluation of symptoms or QOL**

VitB12 'centraal'

umcg

Cochrane review 2018

- Three RCTs, total 153 participants
- Quality of evidence low due to serious imprecision
- Performance bias, detection bias, and serious imprecision
- No trial reported on clinical signs and symptoms of vitamin B12 deficiency, health-related quality of life, or acceptability of the treatment scheme.



Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency (Review)

Wang H, Li L, Qin L, Song Y, Wang A, et al. 2018

VitB12 'centraal'

umcg

SAMENVATTING

VitB12 'centraal'

umcg

Take home messages - 1

- Het klachtenbeeld waarbij gedacht moet worden aan B12 tekort, is niet goed gedefinieerd. De 'klassieke' macrocytaire anemie komt maar beperkt voor, ataxie en paresthesiën komen voor, maar zijn late verschijnselen
- Er is neiging om waarden van B12 > 140 pmol/l als 'normaal' te beschouwen. Helaas, de normale waarde van B12 bestaat niet
- MMA is geen specifieke en geen sensitieve test voor het aantonen van functioneel B12 tekort. Wij kennen mensen met een totaal B12 gehalte lager dan 80 pmol/l, én typische klachten, maar toch een normale MMA waarde

VitB12 'centraal'

umcg

Take home messages - 2

- Er is geen absolute normale waarde van het B12 gehalte. Zelfs bij waarden van boven de 300 pmol/l kunnen verhoogde MMA waarden voorkomen
- Misschien moet B12 niet gezien worden als een vitamine dat aanvulling / suppletie behoeft tot een bepaald niveau, maar als een neurotrofe factor die zenuwherstel bevordert
- Er is geen bewijs dat orale suppletie van B12 leidt tot voldoende hoge spiegels in het brein / de zenuwen om neurologische klachten te behandelen
- Er is altijd een beetje opname van oraal ingenomen B12. Dit kan de bloedwaarden nét normaliseren, maar de klachten meestal niet verminderen

VitB12 'centraal'

umcc

VitB12 'centraal'

NOG WAT ACHTERGROND INFORMATIE

umcc

CLINICAL OBSERVATIONS

Comment on Solomon, page 978

Unreliability of current assays to detect cobalamin deficiency: "nothing gold can stay"

Ralph Green UNIVERSITY OF CALIFORNIA, DAVIS

Measurement of vitamin B₁₂, homocysteine, and methylmalonic acid may not be the ultimate "gold standard" for diagnosis of cobalamin deficiency.

Ralph Green Blood 2005;105:910-911

umcc

Valkuilen in B12 diagnostiek en behandeling

- B12 spiegel kan normaal zijn vanwege interferentie (storing) van intrinsic factor antistoffen (IFAS)
- Sensitiviteit van IFAS voor hebben van deficiëntie is 50-70%; negatieve IFAS sluiten deficiëntie / resorptie probleem niet uit
- B12 injecties kunnen leiden tot vals-positieve IFAS

VitB12 'centraal'

umcc

Spurious Elevations of Vitamin B₁₂ with Pernicious Anemia

TO THE EDITOR: Within a 3-week period, two women, 46 and 48 years of age, presented with peripheral neuropathy and associated pancytopenia with macrocytic anemia. Clinical suspicion for pernicious anemia was high, but vitamin B₁₂ levels were 1644 pg per milliliter (1228 pmol per liter) and 1321 pg per milliliter (975 pmol per liter), respectively (reference range, 246 to 1320 pg per milliliter [181 to 974 pmol per liter]). On subsequent bone-marrow evaluation, specimens from both patients showed profound megaloblastic features. Additional findings on laboratory tests included elevated levels of homocysteine and methylmalonic acid combined with detection of intrinsic factor–blocking antibodies and anti-parietal-cell antibodies, which further supported the diagnosis of pernicious anemia. In both patients the blood counts responded to treatment

N ENGL J MED 366:18 NEJM.ORG MAY 3, 2012

Yang & Cook. NEJM 2012; 366: 1742-3

umcc

Sample	No PEG (pg/ml)	25% PEG, 1:1 dilution (pg/ml)
Control 1	~1600	~600
Control 2	~1600	~600
Control 3	~1600	~600
Patient 1	1644	500
Patient 2	1321	500

Figure 1. Spuriously Elevated Vitamin B₁₂ Levels in Two Patients with Pernicious Anemia.

Vitamin B₁₂ levels in serum samples to which polyethylene glycol (PEG) had been added and serum samples to which PEG had not been added are shown for two patients with pernicious anemia and three controls without anemia who had normocytic red cells. To convert the values for vitamin B₁₂ to picomoles per liter, multiply by 0.7378.

Yang & Cook. NEJM 2012; 366: 1742-3

Achtergronden bij de assay

High Measured Cobalamin (Vitamin B₁₂) Concentration Attributable to an Analytical Problem in Testing Serum from a Patient with Pernicious Anemia

Uitsluiten interferentie

• Verdunningsexperiment

Let vel: assay laat niet lineaire verdunning zien. Alsus samenzij voor interferentie

Uitsluiten interferentie

•Andere assay's

Let vel: Geen enkele assay liet een verlaagd totaal vitamine B12 zien en laat niet lineaire verdunning zien (Roche ECLIA assay).

Interferentie in vitamine B12 assay

• Vitamine B12 concentratie gaat niet naar deficiënte waarden na PEG precipitatie

• Analyse van monster na 1 op 1 PEG precipitatie laat echter nog steeds positieve titer zien na precipitatie

• Pas na herhaalde PEG precipitatie (1 op 4) is de antistoffilter naar zwak positief gedaald (echter niet meer meetbaar voor vitamine B12)

• Kortom, opnieuw foutief verhoogde vitamine B12 (op verschillende platformen) bij interferentie (zeer waarschijnlijk toch) als gevolg van auto antistoffen tegen intrinsic factor.

Undetected vitamin B12 deficiency due to false normal assay results

Elisabetta Scarpa, Laura Candiotti, Roberto Sartori, Paolo Radossi, Nilla Maschio, Giuseppe Tagariello

Transfusion Service, Haemophilia Centre and Haematology Department, Ca'Scalfaro Veneto Hospital, Castelfranco Veneto, Veneto, Italy

Figure 2 - Time-dependent curves of haemoglobin concentration and platelet counts.

B12 vitamin was administered daily from days 1 to 7 and once a week for the following 21 days; complete recovery was achieved within 1 month of starting treatment with B12. HCU = true red-cell units.

Laag vitB12 vergroot de kans op ernstige neuropathie bij chemotherapie

Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): A systematic review

Janet M. Schloss, Marea Colosimo, Caroline Airey, Paul P. Masci, Anthony W. Linnane, Luis Vitetta

PlumX Metrics
DOI <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinu.2013.04.007> | CrossMark

Meten van B12, MMA, en HCys en klinische respons

CLINICAL OBSERVATIONS, INTERVENTIONS, AND THERAPEUTIC TRIALS

Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing

Lawrence R. Solomon

Early recognition of cobalamin (Cbl)-responsive disorders in the ambulatory care setting is essential to prevent irreversible neurologic deficits. However, diagnostic algorithms using Cbl, methylmalonic acid (MMA), and homocysteine (HCys) measurements reflect studies in academic centers, and their negative predictive values have not been established. Thus, records of 456 ambulatory patients evaluated for Cbl deficiency at a staff model HMO were reviewed. Pretherapy Cbl, MMA, and HCys values in individual patients varied by 23%, 23%, and 17%, respectively, over 2 to 6 weeks. Hematologic or neurologic responses to pharmacologic doses of Cbl occurred in 37 of the 95 evaluable patients. In these patients, pretherapy Cbl, MMA, and HCys values were normal in 54%, 23%, and 50%, respectively. If therapy had been restricted to symptomatic patients with both low or intermediate Cbl levels and increased metabolite values, 63% of responders would not have been treated. Twenty-five patients did not respond to treatment, including 5 of 11 patients (45%) with low Cbl, 22 of 49 patients (45%) with high MMA, and 13 of 30 patients (43%) with high HCys values. It is concluded that Cbl, MMA, and HCys levels fluctuate with time and neither predict nor preclude the presence of Cbl-responsive hematologic or neurologic disorders. (Blood. 2005;105:978-985)

© 2005 by The American Society of Hematology

Solomon LR, Blood 2005; 105: 978-85

Retrospectieve evaluatie van 'response to therapy'

- Behandelprotocol, 10-jaar studie:
- Initieel werden alleen patiënten behandeld met laag B12 of verhoging van MMA of HCys
- In 7e jaar had een patiënt met totale afwezigheid van vibratiezin aan bekken, knieën en enkels compleet herstel na twee maanden vitB12 injecties ondanks normale bloedwaarden van B12, MMA, en HCys
- Daarna werd behandeling aangeboden aan alle patiënten met hematologische of neurologische afwijkingen die bij B12 gebrek "zouden kunnen passen", ongeacht hun bloeduitslagen

Solomon LR, Blood 2005; 105: 978-85

Pattern of Cbl, MMA, and HCys values in patients with clinical responses to Cbl therapy.

Ralph Green Blood 2005;105:910-911

Normaal is normaal ??

- Hematologische * of neurologische respons op farmacologische dosis B12 werd vastgesteld bij 37 van de 95 evalueerbare patiënten
- Waarden van B12, MMA, en HCys waren normaal bij resp. 54%, 23%, en 50%
- Wanneer behandeling alleen was gestart bij patiënten met symptomen EN afwijkingen van B12, MMA en/of HCys, zou 63% niet behandeld zijn

* dit sluit placebo-effect nagenoeg uit

Solomon LR, Blood 2005; 105: 978-85

umcc

VitB12 'centraal'

METFORMINE EN B12

umcc

VitB12 'centraal'

Metformine en vitB12

- Nieuw-Zeeland: prevalentie vitB12 < 220 pmol/l bij T2DM behandeld met metformine is 18.7%
- NL: lage B12 waarden hoger risico op depressie of verstoord cognitief functioneren.
- India: hogere dosis metformine geassocieerd met lager B12 waarden en slechtere neuropathie score

Haeusler et al. N Z Med J 2014;127:8-16; Biemans et al. Acta Diabetol 2015;52:383-93; Singh et al. J Postgrad Med 2013;59:253-7

umcc

PRACTICAL POINTERS

Metformin With Either Histamine H2-Receptor Antagonists or Proton Pump Inhibitors: A Polypharmacy Recipe for Neuropathy via Vitamin B₁₂ Depletion

Matthew J. Zidilla

Study	Sample Size (n)	Individuals With B ₁₂ Deficiency (n)	Individuals With B ₁₂ Deficiency (%)
Tomkin et al., 1971 (28)	71	4*	5.6
Adams et al., 1983 (29)	33	—†	—
Hermann et al., 2004 (30)	53	19†	36
Pflipsen et al., 2009 (31)	195	44	23
Qureshi et al., 2001 (32)	70	23	33
Calvo Romero and Ramiro Lozano, 2012 (33)	81	7	8.6
Sato et al., 2013 (34)	62	8	13

*Twenty-one individuals (30%) were identified as having B₁₂ malabsorption.
 †Twelve individuals (36%) were identified as having B₁₂ malabsorption.
 ‡Individuals identified as being deficient had ≥1 abnormal B₁₂ marker (e.g., subnormal/reduced cobalamin, reduced holotranscobalamin, elevated homocysteine, and elevated methylmalonic acid)

umcc

VitB12 'centraal'

Metformine in de HOME studie

Slide withheld by request of the author

Concentration (pmol/l)

Follow-up (months)

- Metformin causes B12 deficiency (NNH 14 after 4.3 years) (De Jager, BMJ 2010)
- Metformin increases MMA, dose-dependently and progressively over time (Current study)
- Metformin and neuropathy - two opposite effects:
 - Neuroprotection by improving glycaemic control
 - Neurotoxicity by inducing B12 depletion (Current study)

Out M. EASD 2015 (OP-220)

umcc

Biochimie 95 (2013) 1056–1061

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Biochimie

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biochi

Research paper

Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes

Rima Obeid^{A,*}, John Jung^A, Julia Falk^B, Wolfgang Herrmann^A, Jürgen Geisel^A, Bettina Friesenhahn-Ochs^C, Frank Lammert^C, Klaus Fassbender^B, Panagiotis Kostopoulos^B

umcc

VitB12 'centraal'

Is de metformine problematiek écht zo simpel??

- Highlights van dit artikel
- Higher MMA and lower SAM/SAH (adenosylmethionine and S-adenosylhomocysteine) ratio found in type 2 diabetes
- Concentrations of vitamin B12 in RBC-extracts were lower in type 2 diabetics
- Metformin treatment was associated with lower plasma of vitamin B12 and holoTC
- Metformin-treated patients had comparable levels of intracellular B12 markers