

Het opsporen en behandelen van functionele vitamine B12-deficiëntie na bariatrische chirurgie

Marieke Smelt BSc¹, Sjaak Pouwels MD PhD², Arjen-Kars Boer PhD³, Frans Smulders MD⁴

SAMENVATTING

Inleiding

Na bariatrische chirurgie kampen veel patiënten met serum vitamine B12-waarden <140 pmol/l. Dit wordt standaard behandeld met intramusculaire vitamine B12-injecties. Aspecifieke klinische symptomen als vermoeidheid, tintelingen in de vingers en verminderde concentratie komen echter ook regelmatig voor bij serum vitamine B12-waarden <200 pmol/l. Het is echter nooit onderzocht of vitamine B12-injecties bij patiënten met vitamine B12-waarden tussen 140 en 200 pmol/l zinvol zijn. Methylmalonzuur (MMA) is een gevoeligere en specifiekere parameter voor het beoordelen van een functionele vitamine B12-deficiëntie en wordt vaak ter aanvulling gemeten. In deze studie onderzochten we het effect van vitamine B12-suppletie bij patiënten met serum vitamine B12-waarden tussen 140 en 200 pmol/l, op vitamine B12-waarden, MMA en klinische symptomen.

Methode

Patiënten met serum vitamine B12-waarden tussen 140-200 pmol/l na bariatrische chirurgie werden wel (n=45) of niet (n=45) behandeld met intramusculaire hydroxocobalamine injecties. Met de chi-kwadraat-test werd het verschil in methylalonzuur (MMA) in de beide onderzoeksgroepen getoetst. De significantie van de waargenomen verschillen tussen de subgroepen werd bepaald met de onafhankelijke t-test en Mann-Whitney U-test. De gepaarde t-test werd gebruikt om vitamine B12-waarden, MMA en het klinisch klachtenpatroon in de beide onderzoeksgroepen te toetsen bij de nulmeting en bij de follow-up. Resultaten werden beschouwd als significant bij $p < 0,05$.

Resultaten

Voorafgaand aan de studie had 36% van de patiënten uit de suppletiegroep MMA-waarden >300 nmol/l. De behandelde patiënten vertoonden een significante toename van vitamine B12-waarden van 176 ± 28 naar 1068 ± 435 ($p < 0,001$) en een significante afname van MMA-waarden van 413 ± 259 naar 129 ± 40 ($p < 0,001$). Vitamine B12-waarden in de controlegroep bleven vrij constant: van 177 ± 18 naar 178 ± 30 ($p = 0,7$). Wel werd er een significante toename van MMA-waarden gezien in de controlegroep van 228 ± 66 naar 323 ± 136 ($p < 0,001$). Om te bekijken of er naast biochemische verbeteringen ook klinische verbeteringen optraden, werd het klachtenpatroon bekeken. Bij aanvang van dit onderzoek had 29% van de patiënten uit de injectiegroep en 18% van de patiënten uit de controlegroep klachten. Deze klachten verdwenen na vitamine B12-behandeling, terwijl er geen verbetering werd waargenomen bij de onbehandelde patiënten.

Conclusie

Dit onderzoek laat zien dat intramusculaire vitamine B12-suppletie bij patiënten met vitamine B12-waarden tussen 140-200 pmol/l zinvol is.

Trefwoorden

Vitamine B12, methylmalonzuur, bariatrische chirurgie, obesitas, deficiënties

CORRESPONDENTIE

marieke.smelt@catharinaziekenhuis.nl

- 1 Diëtist, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- 2 Arts-assistent chirurgie, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam/Schiedam
- 3 Klinisch chemicus - endocrinoloog, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
- 4 Bariatrisch chirurg, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven

Vertaling

Dit is een bewerkte en aangevulde vertaling van: Smelt HJM, Smulders JF, Said M, et al. Improving bariatric patient aftercare outcome by improved detection of a functional vitamin B12 deficiency. Obesity Surgery 2015;1-5.

Belangenverklaring

Er is geen sprake van belangenverstrengeling.

Financiering

Er is geen sprake van externe financiering.

Inleiding

Een vitamine B12-deficiëntie komt veel voor na bariatrische chirurgie. De prevalentie varieert vermoedelijk tussen de 13 en 65%. Ter preventie van vitaminen- en mineralendeficiënties starten in Obesitascentrum Catharina Ziekenhuis alle patiënten vanaf twee weken postoperatief protocollair met een multivitaminen- en mineralensupplement en vindt er een jaarlijkse bloedcontrole plaats. Patiënten met een vitamine B12-deficiëntie (<140 pmol/l) worden behandeld met intramusculaire hydroxocobalamine injecties (IM).¹ De verzekering vergoedt deze injecties (in tegenstelling tot vitamine B12-supplementen, die men zelf moet bekostigen).

Uit de literatuur blijkt dat serum vitamine B12 geen goede marker is voor deficiëntie: 22-35% van alle vitamine B12-uitslagen geeft een vals-negatieve uitslag.^{2,3} Dit is met name het geval bij patiënten met laag-normale serum vitamine B12-waarden. Daarnaast komen specifieke klinische symptomen, zoals vermoeidheid, tintelingen in de vingers, verminderde concentratie, ook regelmatig voor bij vitamine B12-waarden <200 pmol/l, ondanks suppletie, monitoring en behandeling.¹ Dit is zorgelijk, want een vitamine B12-deficiëntie kan diverse hematologische, gastro-intestinale en neurologische aandoeningen veroorzaken; zonder behandeling soms met onomkeerbare schade.⁴⁻⁶

Methylmalonzuur (MMA) blijkt een gevoeligere en specifiekere parameter te zijn voor het beoordelen van een functionele vitamine B12-deficiëntie. Daarom wordt deze vaak ter aanvulling gemeten.^{2,3,6-8} In het Obesitascentrum Catharina Ziekenhuis beschouwen we MMA-waarden <300 nmol/l als normaal, MMA-waarden tussen 300 en 430 nmol/l als matig deficiënt en MMA-waarden >430 nmol/l als bewijs voor een deficiëntie. Hierdoor diagnosticeren we meer patiënten met functionele vitamine B12-deficiënties. Toch is ook MMA niet de beste parameter om een vitamine B12-deficiëntie te bepalen. Patiënten blijken namelijk specifieke klachten te kunnen ontwikkelen bij MMA-waarden binnen de referentiewaarden.

Deze studie onderzoekt of het zinvol is om te starten met intramusculaire hydroxocobalamine-injecties bij postoperatieve patiënten met serum vitamine B12-waarden <200 pmol/l. Omdat patiënten met vitamine

B12-waarden <140 pmol/l standaard geïnjecteerd worden, focust dit onderzoek zich alleen op patiënten met vitamine B12-waarden tussen 140 en 200 pmol/l.

Methode

Deelnemers

Het onderzoek vond plaats in het Obesitascentrum Catharina Ziekenhuis in Eindhoven. De studie betrof een retrospectieve analyse. Geïnccludeerde patiënten ondergingen een Sleeve Gastrectomie (SG) of Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) als primaire ingreep of als revisie-ingreep, in de periode tussen 2009 en 2014. In totaal werden 90 patiënten met vitamine B12-waarden tussen 140 en 200 pmol/l willekeurig geïnccludeerd.

Inclusiecriteria:

- Patiënten met vitamine B12-waarden tussen 140 en 200 pmol/l.

Exclusiecriteria:

- Patiënten bij wie sprake was van bacteriële overgroei, nierinsufficiëntie, dehydratie⁹
- Patiënten met vitamine B6, zink, magnesium-waarden buiten de referentiewaarden
- Patiënten met ontbrekende vitamine B12- en/of MMA-waarden.

Studieopzet

De eerste 45 patiënten met complete datasets en vitamine B12-waarden tussen 140-200 pmol/l werden behandeld met intramusculaire (IM) hydroxocobalamine-injecties. De dosering bestond uit 1 injectie per 2 weken, gedurende 8 weken, gevolgd door 1 injectie per 3 maanden. Elke injectie bevatte 1000 microgram hydroxocobalamine.

In deze suppletiegroep werd zowel biochemisch als klinisch gekeken naar waarden voor en na de extra vitamine B12-suppletie. Om te bepalen of er ook sprake was van klinische verbetering, werden klachten meegenomen. Een vitamine B12-deficiëntie kan veel specifieke symptomen veroorzaken. In deze studie werden daarom klachten meegenomen die in de praktijk voorkomen, maar specifiek zijn (zoals vermoeidheid, tintelingen in de vingers en verminderde concentratie). Andere vitaminen- of mineralendeficiënties waren uitgesloten. Symptomen werden nagevraagd door een verpleegkundig specialist of physician assistant.

Tabel 1. Dosering vitamine B12 in WLS-supplementen en reguliere supplementen.

	Hoeveelheid tabletten per dag	Dosering vitamine B12 in µg per tablet	Percentage vitamine B12 uitgedrukt in ADH per tablet
WLS SG	1	10	400%
WLS GB	1	350	14000%
Regulier SG	1	2,5	100%
Regulier GB	2	2,5	100%

ADH: aanbevolen dagelijkse hoeveelheid, WLS: weight loss surgery, SG: sleeve gastrectomie, GB: gastric bypass

Om te bepalen of MMA-waarden veranderden na bariatrische chirurgie, werd een vergelijkbare controlegroep (n=45) toegevoegd. Patiënten uit de controlegroep werden niet behandeld met IM vitamine B12-injecties en werden geselecteerd uit een database van juni tot augustus 2013. In deze periode werd nog niet gestart met extra vitamine B12-suppletie, omdat de MMA-meting geïmplementeerd moest worden. In deze controlegroep werd alleen gekeken naar het verschil in MMA-waarden tussen de eerste meting en de follow-up resultaten. In ons centrum beschouwen we MMA-waarden <300 nmol/l als normaal, MMA-waarden tussen 300 en 430 nmol/l als matig deficiënt en MMA-waarden >430 nmol/l als bewijs voor een deficiëntie. Deze afkapwaarden zijn gebaseerd op grote ziekenhuisbrede analyses (niet gepubliceerd).

Twee tot vier weken voor de start van de behandeling met IM-suppletie vond er een eerste meting plaats. Twaalf maanden na de start van de suppletie werd de follow-up meting uitgevoerd. Uitkomstmaten waren: kenmerken deelnemers, nulmeting vitamine B12 en MMA, follow-up meting vitamine B12 en MMA, controle van inname standaardsuppletie en ervaren specifieke klachten.

Alle patiënten gebruikten vanaf twee weken postoperatief dagelijks een multivitaminen- en mineralensupplement. Er is wereldwijd echter nog geen consensus over de juiste dosering.^{7,9} In ons centrum adviseren we de specifieke Weight Loss Surgery (WLS)-supplementen.^{10,11} Sommige patiënten verdragen deze hoog gedoseerde supplementen echter niet goed. Ook zijn deze supplementen duurder dan de reguliere multivitaminen- en mineralensupplementen. Aan patiënten die WLS-supplementen niet kunnen en/of willen ge-

bruiken, adviseren we om een regulier multivitaminen- en mineralensupplement te gebruiken. Tabel 1 geeft een overzicht van dosering en percentages vitamine B12 in de geadviseerde supplementen.

Statistische analyse

De gegevens werden retrospectief verzameld en geanalyseerd met behulp van SPSS versie 22 voor Windows. Kwantitatieve gegevens werden weergegeven als gemiddelde±standaarddeviatie. Met de chi-kwadraat test werden de man-vrouwverdeling, de chirurgische procedures en het verschil in MMA in de beide onderzoeksgroepen getoetst. De significantie van de waargenomen verschillen tussen subgroepen werd bepaald met de onafhankelijke t-test en de Mann-Whitney U-test. De gepaarde t-test werd gebruikt om vitamine B12-waarden, methylalonzuur (MMA) en het klinisch klachtenpatroon in de beide onderzoeksgroepen bij de nulmeting en de follow-up te toetsen. Resultaten werden beschouwd als significant bij p<0,05.

Deze studie werd goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

Resultaten

Er werden 90 patiënten geïncludeerd. De onderzoekspopulatie bestond uit 11 mannen (12%) en 79 vrouwen (88%) met een gemiddelde BMI van 30,2 een jaar na bariatrische chirurgie. Alle overige patiëntkenmerken van de nulmeting staan beschreven in Tabel 2.

Bij 29 van de 45 patiënten uit de suppletiegroep (65%) was sprake van een vitamine B12-deficiëntie, gebaseerd op MMA-waarden (>300 nmol/l) bij de eerste

Tabel 2. Basiskkenmerken van geïncludeerde patiënten (n=90).

	Suppletiegroep (n=45)	Controlegroep (n=45)	p-waarde
Man : vrouw (n)	5 : 40	6 : 39	p=1,00
Leeftijd (jaren) gem±sd	40,3±9,4	41,6±9,3	p=0,57
BMI (kg/m ²)			
Gem±sd	30,2±5,6	30,2±6,1	
Mediaan	29,5	27,8	p=0,61
Procedures (n):			p=0,18
Sleeve gastrectomie	15	24	
Gastric bypass	25	17	
Mini gastric bypass	1	0	
Revisie chirurgie:			
Gastric band → sleeve	1	1	
Gastric band → gastric bypass	2	2	
Sleeve → gastric bypass	1	2	
Tijd postoperatief (n):			p=0,06
0,5 jaar	28	36	
1-1,5 jaar	12	7	
2,5 jaar	1	2	
3 jaar	1	0	
4 jaar	1	0	

meting. Na behandeling met IM-injecties was er een significante stijging van vitamine B12-waarden ($p < 0,001$) van 176 ± 28 naar 1068 ± 435 en een significante daling van MMA-waarden ($p < 0,001$) van 413 ± 259 naar 129 ± 40 zichtbaar in de suppletiegroep (Figuur 1 en 2). Na behandeling met IM-injecties hadden alle patiënten een MMA-waarde < 300 nmol/l bereikt en was er geen sprake meer van functionele vitamine B12-deficiënties (Figuur 2).

Bij 6 van de 45 patiënten (13%) in de controlegroep was sprake van een vitamine B12-deficiëntie, gebaseerd op MMA-waarden (> 300 nmol/l) bij de eerste meting (Figuur 3). Dit percentage steeg naar 24 patiënten (53%) in de follow-up (Figuur 4). Follow-up resultaten toonden een significante stijging ($p < 0,001$) van MMA-waarden van 228 ± 66 naar 323 ± 136 . De vitamine B12-waarden lieten geen significante stijging in het aantal patiënten met een deficiëntie zien: vitamine B12 bleef nagenoeg constant met waarden van 177 ± 18 naar 178 ± 30 ($p = 0,7$) (Figuur 4). Figuur 4 laat een grote spreiding van MMA-waarden zien in de onbehandelde groep. MMA-waarden in de behandelde groep waren vrij constant (Figuur 2).

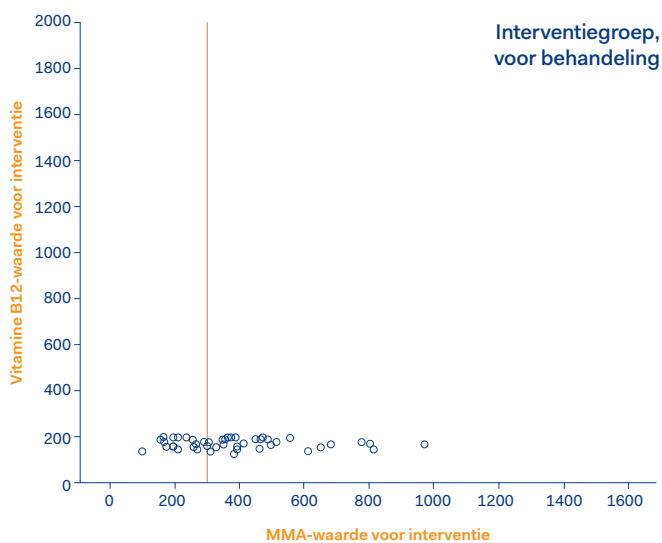
Bij 13 van de 45 patiënten (29%) uit de suppletiegroep was sprake van klinische symptomen: tintelingen in de vingers en vermoeidheid. Alle patiënten waren klachtenvrij na behandeling met IM-injecties. Bij 8 van de 45 patiënten (18%) in de controlegroep was sprake van klinische symptomen: vermoeidheid en verminderde concentratie. Er werd geen verandering van klachten waargenomen in de follow-up.

Van alle geïncludeerde patiënten gebruikten 20 patiënten (22%) hoog gedoseerde WLS-supplementen, en 64 patiënten (71%) een regulier vitaminen- en mineralen-supplement. Slechts 6 patiënten (7%) gebruikten geen supplementen.

Discussie

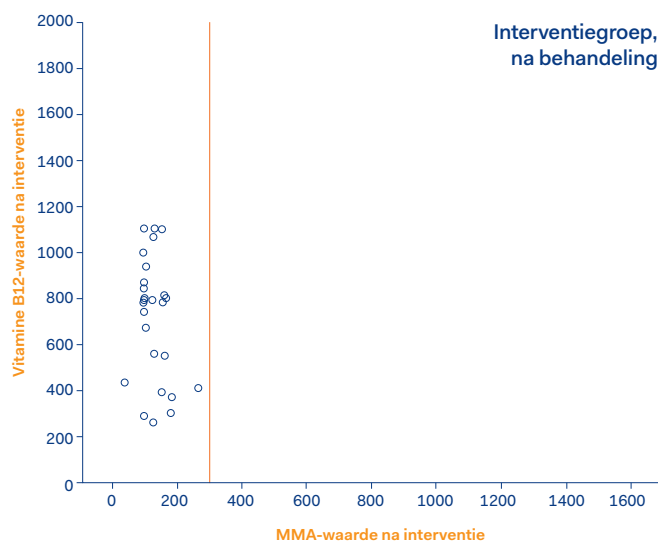
Deze studie toont aan dat behandeling van patiënten met vitamine B12-waarden tussen 140 - 120 pmol/l met IM vitamine B12-injecties zinvol is: alle behandelde patiënten bereikten MMA-waarden < 300 nmol/l en klinische symptomen van vitamine B12-deficiëntie verdwenen geheel. Er is een grote spreiding in MMA-waarden te zien in Figuur 4. Deze zou veroorzaakt kunnen zijn door de

Figuur 1. Relatie tussen vitamine B12 in het bloed (pmol/l) en MMA-concentratie (nmol/l) in de interventiegroep, voorafgaand aan de vitamine B12-injecties.



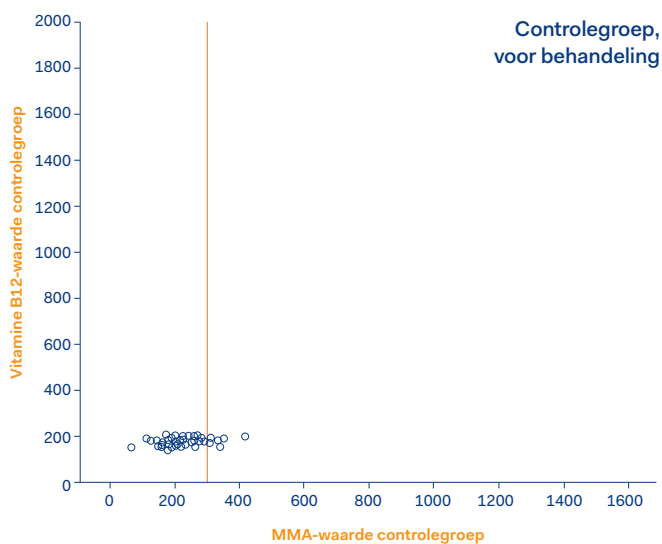
De lijn geeft MMA-waarde 300 pmol weer.

Figuur 2. Relatie tussen vitamine B12 in het bloed (pmol/l) en MMA-concentratie (nmol/l) in de interventiegroep, na de vitamine B12-injecties.

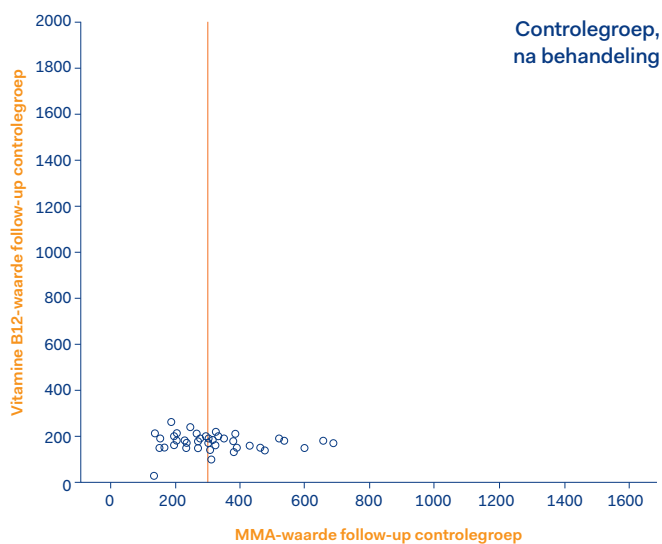


De lijn geeft MMA-waarde 300 pmol weer.

Figuur 3. Relatie tussen vitamine B12 in het bloed (pmol/l) en MMA-concentratie (nmol/l) in de controlegroep, voorafgaand aan de behandeling.



Figuur 4. Relatie tussen vitamine B12 in het bloed (pmol/l) en MMA-concentratie (nmol/l) in de controlegroep, na de behandeling.



verschillende soorten multivitaminen-mineralen-supplementen. Dit moet echter uitgezocht worden in een studie van grotere omvang. Het gaat hier om subjectieve gegevens en het blijft onduidelijk of patiënten therapietrouw zijn bij inname van multivitaminen- en mineralen-

supplementen, en eerlijk en volledig zijn in hun informatievoorziening naar de diëtist. Daarnaast is er momenteel geen evidence over het behandelen van een vitamine B12-deficiëntie op basis van MMA-waarden. Hier moet meer onderzoek naar gedaan worden.

Over de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid vitamine B12 na verschillende typen bariatrische ingrepen is nog geen consensus bereikt. Er is slechts één grote gerandomiseerde trial gepubliceerd waarin een regulier vitaminen- en mineralensupplement met 100% ADH vitamine B12 (2,5 microgram) vergeleken is met een WLS-supplement met 14000% ADH vitamine B12 (350 microgram).¹⁰ De studie van Homan e.a. is hier een vervolg op.¹¹ Deze studies bevestigen dat vitamine B12-waarden significant meer stijgen bij WLS-supplementgebruikers in vergelijking met reguliere supplementgebruikers. Daarnaast komen vitamine B12-deficiënties (vastgesteld op basis van MMA-waarden) in de follow-up van deze studie vaker voor in de groep reguliere supplementgebruikers (7,9%) ten opzichte van de WLS-supplementgebruikers (1,6%). Een groot deel van de bariatrische doelgroep gebruikte reguliere multivitaminen-mineralensupplementen met een dosering van slechts 2,5 na een sleeve gastectomie en 5 µg vitamine B12 per dag na een gastric bypass.

Beperkingen studie

Deze studie heeft een aantal beperkingen.

1. De studie was retrospectief; bias bij de selectie van de patiënten kan niet worden uitgesloten. Het percentage vitamine B12-deficiënte patiënten was bij aanvang van de studie hoger in de interventiegroep dan in de controlegroep (64,5% in de incidentiegroep, 13% in de controlegroep). Het is echter niet zo dat door deze mogelijke selectiebias de resultaten van het onderzoek niet te gebruiken zijn. De incidentie van vitamine B12 bij patiënten na bariatrische chirurgie ligt vermoedelijk ergens tussen deze 13 en 65%. Wanneer de incidentie van vitamine B12 in de beide groepen vergelijkbaar was (rond de 35%), dan was het gevonden effect van suppletie op vitamine B12-waarden en klachtenpatroon waarschijnlijk groter geweest. In de controlegroep was dan in plaats van 13% rond de 35% van de patiënten deficiënt, die gedurende een jaar zonder extra B12 meer klachten en een lagere vitamine B12-waarde kregen. Het verschil tussen wel en niet behandelen met vitamine B12 zou dan dus groter zijn.
2. De studie-opzet was niet gerandomiseerd. Een gematchte controlegroep had een alternatieve aanpak kunnen zijn.
3. In deze studie was bij patiënten sprake van drie soorten bariatrische operatieprocedures die van invloed

kunnen zijn op de waarden van de eerste meting. Na zowel de sleeve-procedure als de gastric bypass-procedure is er sprake van een verminderde productie van maagzuur en verminderde beschikbaarheid van intrinsic factor. Na een gastric bypass wordt daarnaast ook het duodenum geëlimineerd uit het verteringsproces. Door middel van actieve absorptie kan vitamine B12 alleen door het lichaam worden opgenomen nadat het gebonden is aan intrinsic factor. Deze binding vindt plaats in het eerste gedeelte van de dunne darm (duodenum).^{4,12,13} Na een bariatrische ingreep vindt absorptie van vitamine B12 vooral plaats door passieve absorptie in het ileum (deze absorptie is niet afhankelijk van IF). Patiënten kunnen ook pas jaren na de procedure een tekort aan vitamine B12 ontwikkelen (wanneer de voorraad B12 in de lever langzaam uitgeput raakt).¹⁴ Ondanks de verschillende chirurgische procedures normaliseerden alle patiënten uit de interventiegroep biochemisch gezien (MMA <300 nmol/l) en was er geen sprake meer van klinische symptomen na de interventie.

4. Er werden geen vragenlijsten gebruikt om klinische symptomen te achterhalen. Symptomen werden nagevraagd door een verpleegkundig specialist of physician assistant.

Implicaties voor de praktijk

Het dagelijks gebruik van multivitaminen- en mineralensupplementen met vitamine B12 wordt aanbevolen na bariatrische chirurgie, maar hiermee kunnen niet alle vitamine B12-deficiënties voorkomen worden. Het is belangrijk om te realiseren dat vitamine B12-deficiënties kunnen voorkomen bij patiënten met laag-normale vitamine B12-waarden. IM vitamine B12-injecties lijken effectief bij patiënten met vitamine B12-waarden <200 pmol/l. Er is nog geen consensus over de juiste doseringen vitamine B12 die dagelijks moeten worden geadviseerd na bariatrische chirurgie. Levenslange follow-up van vitamine B12 blijft noodzakelijk.

Conclusie

Deze studie toont aan dat behandeling met IM vitamine B12-injecties biochemisch en klinisch verbeteringen oplevert bij patiënten met vitamine B12-waarden tussen 140 en 200 pmol/l. Verschillende soorten multivitaminen- en mineralensupplementen hebben invloed op MMA-waarden. Desondanks blijft jaarlijkse follow-up noodzakelijk, omdat ook hoog gedoseerde

supplementen niet alle deficiënties kunnen behandelen. Meer onderzoek is nodig om het effect van verschillende soorten en toedieningsvormen van multivitaminen- en mineralensupplementen op vitamine B12 en MMA-waarden te beoordelen.

ABSTRACT

Introduction

A low vitamin B12 level (<140 pmol/l) is common after bariatric surgery, and in general treated with vitamin B12 supplementation. Serum vitamin B12 level is a poor predictor of functional vitamin B12 status, since clinical symptoms of a deficiency also occurs at vitamin B12 levels above 140 pmol/l. Methyl Malonic Acid (MMA) is a more sensitive and specific parameter for a functional vitamin B12 deficiency. In order to determine whether the current supplementation strategy is correct, the effect of vitamin B12 supplementation on clinical symptoms, vitamin B12 and MMA levels is determined in patient with serum B12 levels of 140-200 pmol/l.

Methods

45 Bariatric patients with serum vitamin B12 levels between 140 and 200 pmol/l received intra-muscular hydroxocobalamin injections, the control group not (n=45). Difference in MMA in both groups were tested with a Chi-square test. Significance of the difference between subgroups were determined by the independent t-test and Mann-Whitney U-test. A paired t-test was used to test the vitamin B12 values, MMA and clinical complaints in both groups at the start and during follow-up. Results were significant at $p < 0,05$.

Results

At baseline, 36% of the supplemented patients had a MMA level >300 nmol/l. These patients showed a significant increase in vitamin B12 levels from $176 \pm 27,5$ to 1068 ± 435 ($p < 0,001$) and a significant decrease of MMA levels from 413 ± 259 to 129 ± 40 ($p < 0,001$). Vitamin B12 values in the control group were constant: from 177 ± 18 to 178 ± 30 ($p = 0,7$). MMA values increased significantly in controls from 228 ± 66 to 323 ± 136 ($p < 0,001$). At the start 29% of the patients from the intervention group and 18% of the controls had clinical symptoms of a deficiency. These symptoms disappeared in all patients of the supplementation group, against no improvement in the group without supplementation.

Conclusion

This study shows that all bariatric patients with vitamin B12 levels between 140 and 200 pmol/l benefit from vitamin B12 supplementation, both in clinical and biochemical outcomes.

Keywords

Vitamin B12, methyl malonic acid, bariatric surgery, obesity, deficiencies

Referenties

- 1 Wiersinga WJ, de Rooij SEJA, Huijmans JGM, et al. De diagnostiek van vitamine B12 deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2005;149:2789-94.
- 2 Carmel R, Agrawal YP. Failures of cobalamin assays in pernicious anemia. *N Engl J Med* 2012; 367:385-6.
- 3 Carmel R, Brar S, Agrawal A, et al. Failure of assay to identify low cobalamin concentrations. *Clin Chem* 2000;46:2017-8.
- 4 Ponsky TA, Brody F, Pucci E. Alterations in gastrointestinal physiology after Roux-en-Y gastric bypass. *J Am Coll Surg* 2005;201:125-31.
- 5 Alvarez-Leite JJ. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:569-75.
- 6 Sally P, Stabler MD. Vitamin B12 deficiency – clinical practice. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
- 7 Aills L, Blankenship J, Buffington C, et al. ASMBS Allied health nutritional guidelines for surgical weight loss patient. *Surgery for obesity and related diseases* 2008;4:73-108.
- 8 Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocystein determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96:239-46.
- 9 Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient. The endocrine society's clinical guidelines. 2010.
- 10 Dogan K, Aarts EO, Koehestanie P, et al. Optimization of vitamin supplementation after roux-en-y gastric bypass surgery can lower postoperative deficiencies: a randomized controlled trial. *Medicine* 2014;93:251-8.
- 11 Homan J, Schijns W, Aarts EO, et al. An optimized multivitamin supplement lowers the number of vitamin and mineral deficiencies three years after Roux-en-Y gastric bypass: a cohort study. *Surgery for Obesity and Related Diseases* 2016;12(3):659-67.
- 12 Smith CD, Herkes SB, Behrns KE, et al. Gastric acid secretion and vitamin B-12 absorption after vertical Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg* 1993;218:91-7.
- 13 Schilling RD, Gohdes PN, Hardie GH. Vitamin B12 deficiency after gastric bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1984;101:501-3.
- 14 Shils E, Shike M, Ross AC, et al. Cobalamin (vitamin B12). In: *Modern Nutrition in health and disease* (10th edition). 2005; 482-97.

Gerandomiseerde, geblindeerde studies nodig

Bijgaand artikel beschrijft het effect van intramusculaire vitamine B12 injecties op serum vitamine B12 en methylmalonzuur (MMA) in het eerste jaar na maagverkleining. De onderzoeksgroep bestaat uit 90 patiënten, op basis van hun serum B12 gekarakteriseerd als matig deficiënt (140-200 pmol/l). Op basis van hun serum MMA, een meer specifieke biomarker voor vitamine B12-deficiëntie, was ongeveer een derde deficiënt (>300 nmol/l).^{1,2} Bovendien hadden 21 van de 90 patiënten klinische symptomen van vitamine B12-deficiëntie. Helaas is uit het artikel niet duidelijk of dit samenging met hoge serum MMA concentraties.

Aan 45 patiënten werd vitamine B12 toegediend via intramusculaire injecties. De overige 45 patiënten dienden als controlegroep; er werd niet gerandomiseerd. De behandeling had effect: alle 13 personen met klinische symptomen in de injectiegroep waren klachtenvrij na behandeling, terwijl de klinische symptomen van de 8 personen uit de controlegroep onveranderd bleven. Ook het effect op serum concentraties was duidelijk: vitamine B12 steeg naar 250-1500 pmol/l en MMA daalde tot <300 nmol/l bij alle patiënten. In de controlegroep werd juist een toename in vitamine B12-deficiëntie gezien. Jammer is dat de groepen bij aanvang verschillend waren: in de injectiegroep hadden 29/45 patiënten een hoge MMA-

concentratie, tegen slechts 6 in de controlegroep. Minder patiënten in de controlegroep waren dus vitamine B12-deficiënt. Het werkelijke effect van vitamine B12-injecties op serum waarden is dus mogelijk groter, omdat de controlegroep relatief gunstige waarden had. Het effect op klachten kan juist kleiner zijn, omdat het onderzoek niet blind werd uitgevoerd. Als je regelmatig injecties krijgt, verwacht je dat je klachten minder worden!

Vrijwel alle patiënten (82/90) in het onderzoek slikten supplementen met vitamine B12. Opvallend is dat dit nauwelijks effect had: de grafieken van de controlegroep laten zien dat serum vitamine B12 wel iets steeg (=gunstig), maar serum MMA ook (=ongunstig). Vitamine B12-deficiëntie lijkt in deze patiëntengroep dus niet met orale suppletie te behandelen.

Ik ben het eens met de auteurs dat meer onderzoek nodig is om de meest efficiënte toedieningsvorm en dosering van vitamine B12 te bepalen. De resultaten van dit onderzoek laten echter eens te meer zien dat hiervoor gerandomiseerde en geblindeerde studies nodig zijn.

DR. IR. NICOLE M. DE ROOS DOCENT AFDELING
HUMANE VOEDING EN EPIDEMIOLOGIE,
WAGENINGEN UNIVERSITEIT

Referenties

- 1 Hannibal, L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2016;3.
- 2 Parrott J, Frank L, Rabena R et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2017.