

# Vitamine B12 en cognitieve stoornissen bij ouderen

Promotie van D.Z.B. van Asselt

## Samenvatting

Op 14 december 2001 promoveerde Mw. D.Z.B. van Asselt aan de Katholieke Universiteit Nijmegen op het promotieonderzoek getiteld 'Clinical aspects of vitamin B12 deficiency in older persons' bij de promotoren Prof. Dr. W.H.L. Hoefnagels en Prof. Dr. W.A. van Staveren en co-promotor Dr. H.J. Blom. Hieronder volgen de voornaamste bevindingen van het onderzoek. (*Ned Tijdschr Neurol* 2002;6:499-501)

## Inleiding

Addison vermeldde in 1855, bij de beschrijving van patiënten met een pernicieuze anemie, 'the mind occasionally wanders'. Daarna zijn verschillende psychiatrische stoornissen waaronder dementie, toegeschreven aan een vitamine B12 tekort.

Dementie is een ziekte van de oude mens. Het percentage loopt op van 1% bij 65-jarigen tot ruim 40% bij mensen van 90 jaar en ouder. De ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie en dementie bij de ziekte van Parkinson zijn de meest voorkomende vormen van dementie. Slechts een klein percentage van de dementiesyndromen is potentieel reversibel, met een prevalentie van ongeveer 13%. Een vitamine B12 deficiëntie is de oorzaak van 1% van de reversibele dementiesyndromen. Of een vitamine B12 deficiëntie een dementie kan veroorzaken is onderwerp van discussie. Het effect van vitamine B12 suppletie bij demente patiënten en een vitamine B12 deficiëntie is vooral in patiëntenstudies beschreven.

In verschillende studies werd een hoge prevalentie aan verlaagde vitamine B12 concentraties gevonden, bij patiënten met de ziekte van Alzheimer. Er zijn steeds meer aanwijzingen dat atherosclerose, behalve bij de vasculaire dementie, ook een rol speelt bij de pathogenese van de ziekte van Alzheimer.<sup>1</sup> Een verhoogde homocysteïne concentratie in serum, in de orde van grootte als bij een vitamine B12 deficiëntie, is een onafhankelijke risicofactor voor vaatziekten. Verhoogde homocysteïne concentraties in serum worden inderdaad beschreven bij patiënten met de

ziekte van Alzheimer, vasculaire dementie en ouderen met cognitieve stoornissen.<sup>2</sup> Een cruciale vraag hierbij is of de verlaagde vitamine B12 concentratie en de verhoogde homocysteïne concentratie een oorzaak of gevolg zijn van de dementie. Het zou kunnen zijn dat door de cognitieve stoornissen de intake van vitamine B12 verminderd is, waardoor de serum vitamine B12 concentratie daalt en de serum homocysteïne concentratie stijgt.

Een milde vitamine B12 deficiëntie komt bij ouderen vaak voor, met een prevalentie van 24% in Nederland.<sup>3</sup> Deze aandoening wordt gekenmerkt door een lage tot laag-normale vitamine B12 concentratie in serum, verhoogde methylmalonzuur concentratie in serum (MMA), en/of een verhoogde homocysteïne concentratie in serum (HCYS) en het ontbreken van evidente hematologische of neurologische stoornissen. Het is bekend dat vitamine B12 suppletie de metabole afwijkingen (dat wil zeggen de verhoogde HCYS en MMA concentraties) bij een milde vitamine B12 deficiëntie corrigeert, maar het effect op de cognitieve en cerebrale stoornissen is onvoldoende bestudeerd.

Om het effect van vitamine B12 suppletie op cognitieve en cerebrale functies te onderzoeken, is een enkelblinde interventiestudie met placeboperiode verricht, waarbij het effect op het kwantitatief electro-encefalogram (kEEG) en neuropsychologische testen werd bestudeerd.<sup>4</sup>

## Onderzoeksresultaten

De deelnemers waren 16 gezonde ouderen met een lage vitamine B12 concentratie in serum, maar zonder cognitieve stoornissen. De interventie bestond uit 1 maand behandeling met placebo, daarna 5 maanden lang behandeling met intramusculaire hydroxocobalamine injecties. Voor en na de interventie werden de serum vitamine B12, HCYS en MMA concentraties gemeten, een kEEG gemaakt en neuropsychologische testen afgenomen. Na behandeling met vitamine B12 was de vitamine B12 concentratie in serum significant gestegen en de HCYS en MMA concentratie significant gedaald (*Tabel 1*, op pagina 500). De score op de 15-woorden Test, de Categoriegebonden Woordproductie en Overeenkomsten was significant verbeterd (*Tabel 2*, op pagina 500). Het kEEG toonde

Tabel 1. Biochemische parameters voor, na placebo en na vitamine B12 suppletie.

	Voor	Placebo	Vitamine B12 suppletie	P-waarde
plasma B12 (pmol/l)	110 (37-150)	110 (37-210)	640 (360-1600)	<0,001
plasma MMA ( $\mu\text{mol/l}$ )	0,34 (0,13-1,20)	0,33 (0,16-1,86)	0,17 (0,10-0,294)	<0,001
plasma tHcy ( $\mu\text{mol/l}$ )	15,3 (12,6-46,4)	15,5 (13,0-38,5)	12,4 (9,9-37,4)	0,008

De resultaten zijn weergegeven als mediaan. Normaalwaarden plasma vitamine B12 160-750 pmol/l; plasma MMA <0,32  $\mu\text{mol/l}$ ; plasma tHcy (totaal homocysteïne) <19,9  $\mu\text{mol/l}$ . De P-waarde is de waarde voor het effect van vitamine B12 suppletie, na correctie voor placebo.

meer snelle en minder langzame activiteit. De verlaging van de HCYS concentratie werd aan de ene kant geassocieerd met de toename van de snelle activiteit op het kEEG en aan de andere kant met een verbeterde score op de 15-Woorden Test en Overeenkomsten. Meer snelle of minder trage activiteit op het kEEG ging gepaard met een betere score op de 15-Woorden Test, de Categoriegebonden Woordproductie en Overeenkomsten.

### Conclusie

Geconcludeerd werd dat de cognitieve en cerebrale functies verbeterden door behandeling van een milde vitamine B12 deficiëntie bij gezonde ouderen.

Deze verbeteringen hingen samen met een verlaging van de HCYS concentratie. Er zijn twee hypothesen over de etiologie van cognitieve stoornissen als gevolg van een vitamine B12 deficiëntie: hypomethylatie en cerebrovasculaire schade.<sup>5</sup> Een verminderde beschikbaarheid van methylgroepen in het centraal zenuwstelsel kan leiden tot demyelinisatie van de hersenen. Vitamine B12 is nodig voor de methylering van homocysteïne, waarbij methionine wordt gevormd. Methionine wordt vervolgens geactiveerd tot S-adenosyl-methionine, dat weer zijn methylgroep doneert aan verscheidene methyl-acceptors zoals myeline, neurotransmitters, en membraanfosfolipiden. Allen zijn van belang voor de functie en integriteit van het zenuwstelsel. Daarom zou hypo-

Tabel 2. De scores op neuropsychologische testen voor, na placebo en na vitamine B12 suppletie.

	Voor	Placebo	Vitamine B12 suppletie	P-waarde
15-Woorden Test, delayed recall	6 (1-11)	7 (0-13)	11 (2-14)	0,03
Woordproductie	20 (14-22)	15 (7-22)*	18 (9-22)	0,004
Overeenkomsten	7 (2-10)	5 (1-10)**	7 (2-10)	0,05

De resultaten zijn weergegeven als mediaan. \* P-waarde = 0,003 en \*\* P-waarde = 0,04 vergeleken met de P-waarde voor de interventie. De P-waarde is de waarde voor het effect van vitamine B12 suppletie, na correctie voor placebo.

methylering kunnen leiden tot cognitieve dysfunctie. Ten tweede, kan een vitamine B12 deficiëntie een hyperhomocysteïnemie veroorzaken. Hyperhomocysteïnemie is een risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen, waaronder een cerebrovasculair accident (CVA). De cognitieve dysfuncties zouden dus een gevolg kunnen zijn van CVA-gerelateerde schade door de hyperhomocysteïnemie. Het is echter moeilijk voorstelbaar, dat deze schade met vitamine B12 suppletie reversibel zou zijn. Het is waarschijnlijker, dat door het verlagen van de HCYS concentratie de endotheelafhankelijke, stikstofafhankelijke vasodilatatie verbeterd is. Deze laatste hypothese past bij onze waarneming, dat de verbetering van de cognitieve functies aan de ene kant en de electrografische cerebrale functies aan de andere kant geassocieerd waren met een verlaging van het HCYS.

Een grotere, placebo-gecontroleerde studie is wenselijk, om vast te kunnen stellen of behandeling van een milde vitamine B12 deficiëntie voordelen biedt voor oudere personen. Uit de huidige studie is gebleken dat het kEEG en enkele psychometrische testen gevoelig zijn voor het meten van de effecten van vitamine B12 suppletie.

Geadviseerd wordt om ouderen (65 jaar en ouder) te screenen op een vitamine B12 deficiëntie, middels het bepalen van de vitamine B12 concentratie in serum. Indien deze kleiner of gelijk is aan 150 pmol/l, is er waarschijnlijk sprake van een deficiëntie en is levenslange suppletie aangewezen. Voor patiënten met een vitamine B12 concentratie in serum tussen de 150 en 250 pmol/l, zijn er redenen om verder onderzoek te doen. Bij voorkeur een MMA bepaling. Als het MMA verhoogd is, bij een normale nierfunctie, is er waarschijnlijk sprake van een vitamine B12 deficiëntie en is suppletie aangewezen. Een normale MMA concentratie maakt een deficiëntie minder waarschijnlijk en kan de vitamine B12 concentratie na 6 maanden of een jaar gecontroleerd worden. De MMA bepaling is echter lang niet overal beschikbaar. Een HCYS is dan een minder sensitievere en specifiekere tweede keus. Indien het HCYS verhoogd is, bij een normale nierfunctie en normale foliumzuur concentratie in serum, is er waarschijnlijk sprake van een vitamine B12 deficiëntie en dient het vitamine B12 aangevuld te worden. Een normale HCYS concentratie sluit een vitamine B12 deficiëntie niet uit (ongeveer 10% van de patiënten). Indien klinische verschijnselen een B12 deficiëntie waarschijn-

lijk maken is het advies toch aan te vullen. Een serum vitamine B12 concentratie boven de 250 pmol/l sluit een deficiëntie uit. Suppletie kan middels intramusculaire hydroxocobalamine injecties gebeuren. Orale preparaten met een voldoende hoge dosis (400  $\mu\text{g}$  of meer) zijn in Nederland niet op de markt. De vitamine B12 neusspray is nog niet in de handel.

### Referenties

- Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Sliemers AJ, van Harskamp F et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-4.
- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-83.
- van Asselt DZ, de Groot LC, van Staveren WA, Blom HJ, Wevers RA, Biemond I et al. The role of cobalamin intake and atrophic gastritis in mild cobalamin deficiency in Dutch older subjects. *Am J Clin Nutr* 1998;68:320-34.
- van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, Vingerhoets DM, Poels PJ, Kuin Y et al. Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. *J Gerontol* 2001;56:M775-9.
- Rosenberg IH, Miller JW. Nutritional factors in physical and cognitive functions of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1992; 55Suppl:1237-43.

### Correspondentie-adres auteur:

Mw. Dr. D.Z.B. van Asselt,  
klinisch geriater

Medisch Centrum Leeuwarden  
Centrum Geriatrie, locatie Zuid  
Postbus 888  
8901 BR Leeuwarden  
Tel: 058-2866666  
E-mail: dieneke.van.asselt@znb.nl