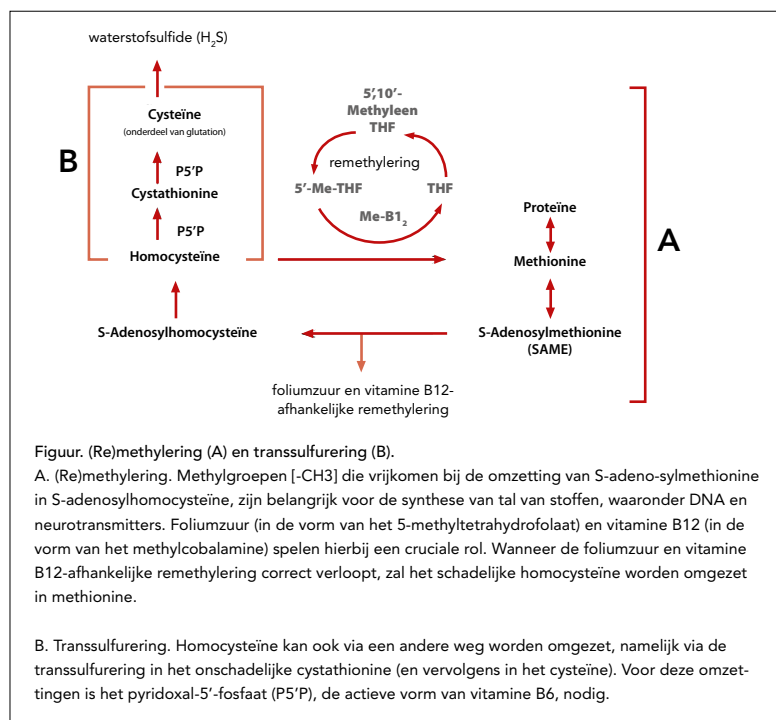


Hoge dosis vitamine B6

Neuropathie door hoge B6 ... of lage B12?

Hypothesen van onderliggende mechanismen

De laatste jaren is vitamine B6-suppletie in hoge dosering in opspraak gekomen. Bij sommige personen geeft het naast hoge bloedspiegels ook neuropathische klachten. De onderliggende mechanismen zijn nog onduidelijk. In dit artikel wordt een aantal factoren belicht die mogelijk hiervoor een verklaring geven.



Figuur. (Re)methylering (A) en transsulfurering (B).

A. (Re)methylering. Methylgroepen [-CH₃] die vrijkomen bij de omzetting van S-adenosylmethionine in S-adenosylhomocysteïne, zijn belangrijk voor de synthese van tal van stoffen, waaronder DNA en neurotransmitters. Foliumzuur (in de vorm van het 5-methyltetrahydrofolaat) en vitamine B12 (in de vorm van het methylcobalamine) spelen hierbij een cruciale rol. Wanneer de foliumzuur en vitamine B12-afhankelijke remethylering correct verloopt, zal het schadelijke homocysteïne worden omgezet in methionine.

B. Transsulfurering. Homocysteïne kan ook via een andere weg worden omgezet, namelijk via de transsulfurering in het onschadelijke cystathionine (en vervolgens in het cysteïne). Voor deze omzettingen is het pyridoxal-5'-fosfaat (P5'P), de actieve vorm van vitamine B6, nodig.

De Volkskrant van 14 november 2015 meldde dat schaatser Sven Kramer destijds problemen met zijn rechterbeen heeft gekregen vanwege een hoge dosis vitamine B6 (25 mg). Een paar dagen later liet Kramer woedend weten dat dit niets te maken had met zijn B6-inname. Wel was hiermee de discussie opnieuw aangezwengeld die in december 2013 was gestart door ziekenhuis Gelderse Vallei in Ede en het Nederlandse Bijwerkingen Centrum Lareb.¹ Volgens deze instanties is al langer bekend dat hoge doseringen vitamine B6 kunnen leiden tot neuropathie en sensibiliteitsstoornissen die zich uiteten als een doof gevoel, tintelingen of pijn in handen en/of voeten. Ook kunnen de bloedspiegels van vitamine B6 extreem hoog zijn. Onlangs heeft de brancheorganisatie voor voedingssupplementen, de NPN, de Universiteit van Maastricht gevraagd onderzoek te doen naar de onduidelijke relatie tussen vitamine B6 en neuropathie. Ze wil hierover meer duidelijkheid verkrijgen.

Wat zeggen de autoriteiten?

De European Food Safety Authority (EFSA) publiceerde in 2011 een rapport over het toxicologische profiel van vitamine B6.² De Tolerable Upper Intake Level (UL's; maximale dagelijkse inname waarbij de kans op bijwerkingen minimaal is) van vitamine B6 was voor volwassenen op 25 mg per dag gesteld. In de Verenigde Staten hebben de gezondheidsautoriteiten, de Food and Nutrition Board (FNB), de UL gesteld op 100 mg per dag. Toch zijn deze grenzen niet bevredigend. De indruk bestaat dat neuropathieën optreden onafhankelijk van de hoogte van de dosis.

Casus

Wellicht geeft de beschrijving van een casus door een groep onder leiding van prof. Frits Muskiet meer helderheid. Op het 68e Voorjaarscongres van de Nederlandse Vereniging van Klinisch Chemici (NVKC) werd een casus gepresenteerd van een oudere vrouw met neuropathie die al jaren een B-complex slikte.³ Ze was 78 jaar oud en had sensorische neuropathie. Ze nam elke dag 50 mg vitamine B6, B-100 complex (met 25 mg vitamine B6, 100 mcg foliumzuur, 100 mcg vitamine B12 en 100 mg cholinebitartraat), alsook de maagzuurremmer cimetidine. Van maagzuurremmers is bekend dat deze de vitamine B12-opname verslechteren. Om een beter inzicht te verkrijgen in een mogelijke interactie tussen vitamine B6 en vitamine B12 werd besloten om naast voortzetting van dit regime elke dag 1000 mcg vitamine B12 gedurende 1,5 maand te geven.

Na deze interventieperiode bleek de plasmaspiegel van vitamine B6 gedaald te zijn van 220 naar 37 nmol/L. De vitamine B12-spiegel was verhoogd van 168 naar 351 pmol/L, methylmalonzuur (een verhoging wijst op een B12-tekort) was gedaald van 280 naar 180 pmol/L en homocysteïne bleef ongewijzigd (9,8 vs 9,6 mcmol/L). De neuropathie bleek verbeterd.

Een eerder onderzoek

Interessant in dit verband is een onderzoek van een artsenteam uit New York dat in 1988 gepubliceerd werd in de *New England Journal of Medicine*.⁴ Het betrof de effecten van vitamine B12 in oudere patiënten met neuropsychiatrische klachten, variërend van dementie en schizofrenie tot aan allerlei neurologische

verschijnselen zoals gevoelloosheid en prikkelende handen en voeten. De neurologische klachten waren vergelijkbaar met die van een vitamine B12-deficiëntie alsook van een vitamine B6-intoxicatie. Veertig van in totaal 141 deelnemers hadden geen voor vitamine B12-gebrek karakteristieke bloedbeeldafwijkingen, zoals bloedarmoede. Niet verwonderlijk dat het tekort onherkend bleef. Deze patiënten reageerden, behalve één patiënt die in de eerste week van het onderzoek stierf, allen positief op injecties met vitamine B12. Ondanks dat de meesten aanvankelijk normaalwaarden voor vitamine B12 hadden. Ook opmerkelijk was dat bij alle 31 patiënten met een verhoogde homocysteïnespiegel de vitamine B12-injecties een afname lieten zien van het homocysteïne met meer dan 50%. Zowel de verhoogde homocysteïnespiegels als de neuropsychiatrische klachten verbeterden zonder uitzondering door vitamine B12.

Foliumzuur en vitamine B12

Dit brengt ons ook bij een observatie van de Nederlandse verloskundige Mayke van Ansenwoude die verleden jaar in een interview in *Fit met Voeding* de noodklok luidde over de wat zij de 'foliumzuur-paradox' noemde.⁵ Zij had bij zwangeren geconstateerd dat bij de foliumzuursuppletie zoals die tegenwoordig wordt geadviseerd vaak een vitamine B12-tekort wordt gezien. Vitamine B12 is nodig voor de stofwisseling van foliumzuur (zie figuur). Bij vrouwen die vanwege een zwangerschapswens langdurig foliumzuur hebben geslikt, heeft het lichaam de vitamine B12 voor een groot deel gebruikt voor de omzetting van foliumzuur. Dat leidt tot een relatief tekort aan vitamine B12.

Genetische component

Waarschijnlijk speelt bij de problematiek rond de vitamine B6-intoxicatie ook een genetische component een rol. Wetenschappers van het Trinity College in Dublin hebben recent genvariëaties ontdekt die van invloed zijn op de vitamine B6-status.⁶ Ze selecteerden 2345 gezonde jongvolwassenen waarbij gekeken werd naar zogenaamde SNP's (Single Nucleotide Polymorphisms) in genen die coderen voor enzymen die betrokken zijn bij de stofwisseling van vitamine B6. SNP's zijn variaties van het DNA van een enkele nucleotide.



■ Sven Kramer was eind 2015 ongewild middelpunt van commotie rond vitamine B6-intoxicatie.

Bij de deelnemers werden inderdaad verschillende SNP's aangetroffen die geassocieerd werden met een afwijkende plasmaconcentratie van pyridoxal-5-fosfaat. Pyridoxal-5-fosfaat is de meest gebruikte biomarker voor bepaling van de vitamine B6-status. De resultaten van de studie zijn mogelijk een verklaring voor het feit dat sommige personen bij een bepaalde plasmaconcentratie van de vitamine neurologische klachten (neuropathie) kunnen ontwikkelen. De ene mens is gevoeliger hiervoor dan de andere. Maar hierover zijn de onderzoekers nog voorzichtig.

Conclusie

Er bestaat onduidelijkheid over de onderliggende mechanismen van de neurologische klachten als gevolg van hoge doses vitamine B6. Een disbalans tussen methylering en transsulfurering is een plausible verklaring, die ten dele hersteld kan worden door zorg te dragen voor voldoende hoge vitamine B12-concentraties. Bovendien kan de ene mens door een genetische component gevoeliger zijn dan de andere voor hogere doseringen vitamine B6.

1. Schuitemaker GE. Hoge dosis vitamine B6. Stand van wetenschap. ORTHOMagazine 2014; 32(1):28-31
2. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). Scientific Opinion on the safety and efficacy of vitamin B6 (pyridoxine hydrochloride) as a feed additive for all animal species. EFSA Journal 2011; 9(5):2171
3. Mahomedradja RF, Mathus-Vliegen EMH, Blankenstein MA, Muskiet FAJ. Susceptibility to vitamin B6-induced neuropathy may derive from low homocysteine remethylation capacity, notably low vitamin B12 status. A pilot study. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2015; 40(2)
4. Lindenbaum J, Healton EB, [..], Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 1988; 318(26):1720-8
5. de Graaf T. Fit met Voeding interview met Mayke van Ansenwoude. Fit met Voeding 2015; 22(2):14-17
6. Carter TC, Pangilinan F, [..], Mills JL. Common Variants at Putative Regulatory Sites of the Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Gene Influence Circulating Pyridoxal 5'-Phosphate Concentration in Healthy Adults. J Nutr 2015; 145(7):1386-93

Gezonde Boeken

