

umcg

B12 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

Vitb12 'centraal'

umcg

Disclosures en kort CV

- Ik heb geen specifieke belangen of disclosures in relatie tot deze voordracht.
- Studie Geneeskunde in Rotterdam, Erasmus Universiteit, 1973-1980
- Opleiding tot internist in Erasmus MC, 1983-1988
- Universitair hoofddocent Ac Zh Maastricht, 1988-2002
- Hoogleraar Endocrinologie en Stofwisselingsziekten, Universiteit van Groningen en UMCG, 2002-heden

Vitb12 'centraal'

umcg


PATIENTEN VOORBEELDEN

Vitb12 'centraal'

umcg

1 – B12 en ijzer

- 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.



Vitb12 'centraal'

umcg

1 – B12 en ijzer

Anamnese

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

Lab:

- normaal cortisol, TSH 0.02, vT4 23.3 (dus iets laag TSH, iets hoog vT4)
- Hb 7.1, MCV 77, ferritine 6 (laag ijzer)
- antistoffen tegen IF zw.pos, pariëtale cellen pos.

Vitb12 'centraal'

umcg

1 – B12 en ijzer

Beloop

- Anemie (bloedarmoede), waarvoor gestart wordt met behandeling van ferrofumaraat en vitamine C
- Pijnklachten in benen sterk verminderd na intensiveren B12 injecties naar 1 x per 2 weken

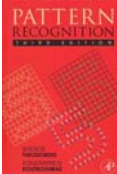
Diagnose

- polyglandulair auto-immuun syndroom (schildklier, B12)

Vitb12 'centraal'

2 – it's all in the family

- Gesprek bij de koffie
- Man van 60 jaar blijkt 'p e r n i c i e u z e' bloedarmoede te hebben, krijgt injecties van de huisarts
- Het gaat beter met de bloedarmoede sinds de injecties
- Hij voelt zich echter nog niet goed, heeft het snel koud



2 – it's all in the family

- Hij kreeg van zijn zoon het advies zijn TSH waarde te laten bepalen

2 – it's all in the family

- Hij kreeg van zijn zoon het advies zijn TSH waarde te laten bepalen


121

- Diagnose: primaire hypothyreoïdie; komt vaak voor bij B12 gebrek
- Start levothyroxine (Thyrax[®]), nadien verdwijnen nagenoeg alle klachten

Ziekte van Addison-Biermer

JOURNAL OF THE ROYAL SOCIETY OF MEDICINE VOL. 37, 1944

Thomas Addison (1793-1860)
J. M. S. PHILLIPS, M.D., F.R.C.P.



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

He was born in April 1793, at Long Stenton, Newcastle-upon-Tyne, and died on June 29 1860, at 14 Wellington Villas, England. The son of Sarah and Joseph Addison, a grocer and then dealer in Long Stenton, Addison was first sent to school in a rustic cottage where his teacher was John Rutter, the parish clerk, who was later also taught Robert Stephenson.

He proceeded to the Royal Free Grammar School, Newcastle-upon-Tyne, and learned Latin so well that he made notes in that language. This explains his lifelong proficency in language. His father endeavored to provide an education and a social status much higher than his own. In 1812 Thomas became a medical student at the University of Edinburgh and in August 1815 gained an M.D. with a thesis 'Concerning Syphilis and Mercury' (now in the Wellcome Library, London). In that year he moved to St. George's Street, St. 148, London, to become house surgeon at the Lock Hospital, and entered as pupil to the Public Dispensary, Thomas Blizard (1778-1825), an ardent dermatologist, settled in his a lasting interest in skin diseases. He progressed rapidly; the 1817 copy of Hospital records shows:

On 18, 1817, from Edinburgh, T. Addison, M.D., paid pounds 22 to be a proposed Physician's pupil.

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

Figure 1. Thomas Addison (courtesy of Isaac Hershey)

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

- Lymfocyttaire hypofysitis (enkelvoudige/multipele 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	• Te langzame schildklier
• Schildklier TSI/TBII	• Ziekte van Graves
• Maag intrinsic factor	• Vit B12 gebrek
• Maag parietale cellen	• Geen maagzuur, ijzer gebrek
• Eil v Langerhans (GAD65)	• Type 1 diabetes
• Ovarium weefsel	• Vroegtijdige overgang
• Pigmentcellen huid	• Witte plekken huid
• Haarzakjes	• Kaalheid
• Bijnier(schors)	• Uitval werking bijnier

3 - Hormonehorrors.com

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, nu hypothyreoot
- 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.

3 - Hormonehorrors.com

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': "injecties kunnen gestopt worden"
- dit is een 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 bijsluiter van hydrocobamine en Farmacotherapeutisch Kompas

4 – afwijkend of niet

Situatieschets

- In behandeling voor kwaadaardige aandoening schildklier, in remissie; gaat prima
- Bij toeval laag vitB12 vastgesteld: 130, later 164 pmol/l
- Geen enkele klacht passend bij B12 deficiëntie

Lab

- Methylmalonzuur 110 nmol/l, normaal
- Homocysteïne 8.1, normaal
- Actief B12 49 pmol/l, normaal

- Wel of geen B12 probleem ??

5 – het begrip “response to therapy”

- Verpleegkundige, 31 jaar, in behandeling voor primaire hypothyreoidie
- 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)
- Start vitB12 injecties, 1 x per week
- Na 2 maanden telefonisch contact, gaat stukken beter, krampen in spieren en tintelingen verdwenen, slaapt beter, weer 'hersteld' gemeld.

5 – het begrip “response to therapy”

- Verpleegkundige, in behandeling voor primaire hypothyreoidie

Bij lab onderzoek:

- cortisol normaal, TSH 0.2 mU/l, vT4 20 pmol/l
- vitB12 219 pmol/l (tijdens orale suppletie !)
- Methylmalonzuur 152 nmol/l, homocysteïne 12.8, normaal
- Actief B12 81 pmol/l, normaal
- Antistoffen tegen IF en par. cellen negatief

- Placebo-effect ?? Reëel B12 probleem ?? Continuëren of stoppen behandeling ??
- Let op discrepantie tussen totaal b12 en actief B12, die komen we in de praktijk vaker tegen

Metten 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;105:978-85)

© 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

6 – hoog MMA

- Man van 50 jaar, vanwege metformine gebruik werd door de huisarts vitB12 en methylmalonzuur geprikt:
- vitB12 154 pmol/l, na 2 mnd injecties 677 pmol/l
- MMA 9380 en 15130 nmol/l (!)

Anamnese

- Geen klachten. Goede ontwikkeling als kind en volwassene, fietst tot max 60 km per dag
- Goede hartfunctie na bypassoperatie (CABG) vanwege coronairlijden, B-blokker, Ca-antagonist, statine, ascal
- Type 2 diabetes waarvoor gliclazide en metformine

6 – hoog MMA

- Laboratorium onderzoek alhier:
- vitB12 352 pmol/l
- MMA 9380 en 15130 nmol/l (!)
- Aminozuurscreening in bloed: normaal
- Carnitines, carnitine profiel normaal
- Homocysteïne 12.7 mcmol/l
- Urine: sterk verhoogde excretie MMA en 3-methyl-glutaconzuur (mitochondriale stoornis?)

6 – hoog MMA

- Vele listen voor het stellen van een diagnose geprobeerd.
- Uiteindelijk:
- studie naar inbouw van ¹⁴C-propionaat in fibroblasten normaal.
- dit pleit tegen een erfelijk defect als methylmalonacidurie of intracellulaire cobalamine deficiëntie

Diagnose

- Geen diagnose gesteld...

Mogelijke klachten bij B12 gebrek

- **Vermoeidheid** (soms heel erg snel, vaak of bij het opstaan; geen energie)
- **Geslits** (grijze tong, dikke tong, e.g. bierdrinking, vooral bij veldrij en andere sporten en bij tandpasta; ontbreken en/of bloeddad haren/haal (jean-/wastelsmaak)
- **Afzet**
- **Raar gevoel in de vusten** (gevoel van op vilt, watten of kussengras te liggen, het oppervlaktegevoel is verstoord, lompheid gevoel op de huid)
- **Psychische problemen** (van prikkelbaarheid/hoort hartje), stressgevoelens en onredelijkheid het ernstige psychische klachten, paniekaanvallen en verstoord gedrag)
- **Concentreer- en geheugenproblemen** (het helder naar kunnen denken, overslaan, wattenloof, verhoof)
- **Tandvallen** (in de vusten en handen en later ook in buzen, vrees en gekost "onder stress vrees", "waars lopen", ook doof gevoel in handen en vusten, trillende handen, schilverschijnselen)
- **Duizeligheid**
- **Sluiperigheid** (weil sloep nodig hebben, zwaar opstaan in sloep vellen)
- **Benoemdheid op de borst** (symptoom van jeen, hartkloppingen, hartwastelontzomen, vermindde hartslag, kortademigheid)
- **Het hand hebben** (soms ook een lompheid gevoel op de huid)
- **Zwaar en stijf gevoel in de benen**
- **Harigheidsproblemen** (in de omgeving ergoer dan vrees, soms ook opvliegend, opvliegend, knocshierheid)
- **Fasciculaties/hyperventilatie** (spaantrillen, onvolledigheid van een klein deel van een spier, onvolledige bewegingen, onvolledige benen)
- **Pijn** (ook in rug, handen, polsen, knieën en knieën)
- **Ontroeringen in het opvoertingstelsel** (ontroeringen in de darmen, het een darsperforatie tra)
- **Misalligheid** (geen trek, onvolledig gevoel in de maagtrek, onbegierd)
- **Darmklachten/diarrhea/verhoof** (het enige regelbaar)
- **Afzet** (geestelijke pijn, darsontroering, het halsgevoel het naar kunnen lopen)
- **Verminderde postuure** (onverkoortbaar vellen of zwaar erte of de handen laten vellen)
- **Afrijgende vrees**
- **Geslitsverlies** (verlies van eetlust, verlies van smaak/ruik)
- **Afzet** (problemen met spreken, verkeerde woorden gebruiken, niet op het juiste woord kunnen komen, "thetastand-offen", met "dubbele tong" praten, spraakvervals)
- **Blaasproblemen** (soms weinig, vaak niet (flaasvellen, drage hand, jaak, bloeddad, geestverloering hand en oogert, hypergeometrie, spontane blaasre plaken, perichelid, orthostatische hypotensie)
- **Problemen met de ogen** (opische neuropathie, wazig zien, gezichtsveldvervals)
- **Gehoortproblemen** (oorvallen, vermind geluid)
- **Harigheidsproblemen** (soms)
- **Hypertensie** (soms niet op kunnen houden, oncontroleer)
- **Harigheidsproblemen** (soms)
- **Sinfactie** (soms verhoofde fase op regnole, en onvolledigheid)
- **Harigheidsproblemen** (soms)
- **Onvolledigheid** (soms)
- **Dementia** (gehoortproblemen)

<http://home.kpn.nl/hindrikejong/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** (soms heel erg snel, vaak of bij het opstaan; geen energie)
- **Geslits** (grijze tong, dikke tong, haren/haal (jean-/wastelsmaak)
- **Afzet**
- **Raar gevoel in de vusten** (gevoel van op vilt, watten of kussengras te liggen, het oppervlaktegevoel is verstoord, lompheid gevoel op de huid)
- **Psychische problemen** (van prikkelbaarheid/hoort hartje), stressgevoelens en onredelijkheid het ernstige psychische klachten, paniekaanvallen en verstoord gedrag)
- **Concentreer- en geheugenproblemen** (het helder naar kunnen denken, overslaan, wattenloof, verhoof)
- **Tandvallen** (in de vusten en handen en later ook in buzen, vrees en gekost "onder stress vrees", "waars lopen", ook doof gevoel in handen en vusten, trillende handen, schilverschijnselen)
- **Duizeligheid**
- **Sluiperigheid** (weil sloep nodig hebben, zwaar opstaan in sloep vellen)
- **Benoemdheid op de borst** (symptoom van jeen, hartkloppingen, hartwastelontzomen, vermindde hartslag, kortademigheid)
- **Het hand hebben** (soms ook een lompheid gevoel op de huid)
- **Zwaar en stijf gevoel in de benen**
- **Harigheidsproblemen** (in de omgeving ergoer dan vrees, soms ook opvliegend, opvliegend, knocshierheid)
- **Fasciculaties/hyperventilatie** (spaantrillen, onvolledigheid van een klein deel van een spier, onvolledige bewegingen, onvolledige benen)
- **Pijn** (ook in rug, handen, polsen, knieën en knieën)
- **Ontroeringen in het opvoertingstelsel** (ontroeringen in de darmen, het een darsperforatie tra)
- **Misalligheid** (geen trek, onvolledig gevoel in de maagtrek, onbegierd)
- **Darmklachten/diarrhea/verhoof** (het enige regelbaar)
- **Afzet** (geestelijke pijn, darsontroering, het halsgevoel het naar kunnen lopen)
- **Verminderde postuure** (onverkoortbaar vellen of zwaar erte of de handen laten vellen)
- **Afrijgende vrees**
- **Geslitsverlies** (verlies van eetlust, verlies van smaak/ruik)
- **Afzet** (problemen met spreken, verkeerde woorden gebruiken, niet op het juiste woord kunnen komen, "thetastand-offen", met "dubbele tong" praten, spraakvervals)
- **Blaasproblemen** (soms weinig, vaak niet (flaasvellen, drage hand, jaak, bloeddad, geestverloering hand en oogert, hypergeometrie, spontane blaasre plaken, perichelid, orthostatische hypotensie)
- **Problemen met de ogen** (opische neuropathie, wazig zien, gezichtsveldvervals)
- **Gehoortproblemen** (oorvallen, vermind geluid)
- **Harigheidsproblemen** (soms)
- **Hypertensie** (soms niet op kunnen houden, oncontroleer)
- **Harigheidsproblemen** (soms)
- **Sinfactie** (soms verhoofde fase op regnole, en onvolledigheid)
- **Harigheidsproblemen** (soms)
- **Onvolledigheid** (soms)
- **Dementia** (gehoortproblemen)

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

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

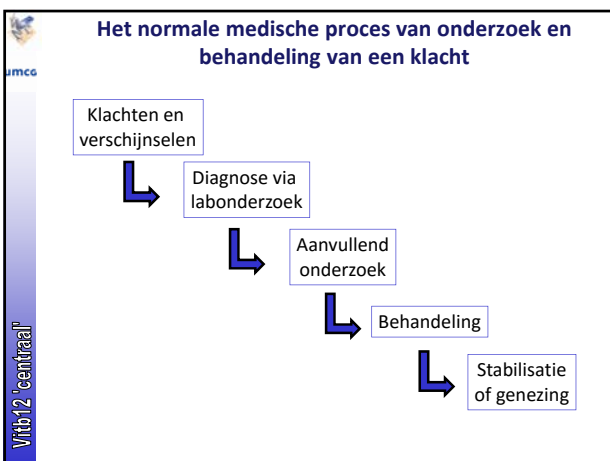
- depressie, manie, delirium, en psychose

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

VitB12 gebruik en kwaliteit van leven in 'Lifelines'

	B12 ja n=560	B12 nee n=90.930	P
Leeftijd (jaar)	46 ± 12	45 ± 12	
BMI (Body mass index, kg/m ²)	26.5 ± 5.0	26.1 ± 4.3	0.011
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
Score voor lichamelijk functioneren	48 ± 10	53 ± 7	8.1 x 10 ⁻⁵⁷
Score voor geestelijk functioneren	49 ± 8	51 ± 9	8.8 x 10 ⁻⁵

Wolffenbuttel BHR et al. Unpublished data



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

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

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

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

METFORMINE EN B12

Metformine en vitB12

- Nieuw-Zeeland: prevalentie B12 waarde in bloed onder de 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; Bliemans et al. Acta Diabetol 2015;52:383-93; Singh et al. J Postgrad Med 2013;59:253-7

PRACTICAL POINTERS

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

Matthew J. Zdzilla

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	—†	—
Herrmann et al., 2004 (30)	53	19‡	36
Philipsen et al., 2009 (31)	195	44	23
Gureshi 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)

Metformine in de HOME studie

Slide withheld by request of the author

Follow-up (months)	Metformin group (pmol/l)	Placebo group (pmol/l)
0	~360	~360
4	~300	~340
17	~290	~345
30	~285	~340
43	~280	~345
52	~280	~350

- 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)

VARIA

Zeg niet dat het logisch is ..

Support Care Cancer (2015) 23:1843–1850
DOI 10.1007/s00520-015-2725-6

LETTER TO THE EDITOR

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and vitamin B12 deficiency

Janet M. Schloss¹ · Maree Colosimo^{1,2} · Caroline Airey³ · Luis Vilella^{4,5}

Clinical case of a cancer patient who developed CIPN and was found to be vitamin B12 deficient. Upon vitamin B12 administration, severity of CIPN decreased that allowed increased functional ability in daily activities including the ability to walk

Samenvatting van de belangrijkste punten

We bespraken zes patiënten casus uit mijn eigen praktijk

- 1 en 2: polyglandulaire uitval (vaak voorkomend)
- 3: aperte fout in de behandeling
- 4: ter discussie, is hier sprake van B12 gebrek of niet
- 5: 'response to therapy' bij normale B12, MMA, HCys
- 6: zeldzame onverklaarde casus met hoog MMA

- vitB12 gebruik = slechte kwaliteit van leven
- De diagnostiek van B12 deficiëntie is niet zo simpel als je denkt !!

Samenvatting

Metformine & andere medicamenten:

- Metformine kan tot significant B12 gebrek en neuropathie leiden.
- Overwogen moet worden om mensen met T2DM, metformine gebruik, en neuropathie tenminste 3 maanden met B12 injecties te behandelen

Misvatting van de maand

IF IT CAN'T BE MEASURED, IT CAN'T BE TRUE

umco

Vitb12 central

BACKUP SLIDES

umco

Appendix 1: Characteristics of patients with definite clinical responses to Cbl therapy (continued)

Case	Age/sex	Causes of Cbl deficiency				Comorbidities			
		Schilling*	RIA ^b	Gastrin ^c	Other	DM	EIOH	Smoker	Other
23	77M	ND	Neg	17	None	Yes	No	No	CAD
24	65F	ND	ND	ND	Contraception	Yes	No	No	None
25	46F	26/21	ND	ND	Vegetarian	No	No	No	None
26	55F	ND	Neg	34	None	No	No	Yes	Psoriasis
27	62F	3/2/6	ND	ND	None	Yes	No	No	CAD
28	58F	ND	Pos	ND	None	Yes	No	No	CAD
29	56F	ND	Neg	32	None	No	No	No	Coloid goiter
30	66F	ND	Neg	22	None	No	No	No	Hypothyroid
31	39F	ND	Neg	25	Vegetarian	No	No	No	None
32	53F	ND	Eq	111/81	Tagamet	Yes	No	No	CHF
33	29F	ND	Eq	25	None	No	No	No	None
34	48F	33/36	Neg	18	None	No	No	No	None
35	70M	ND	Neg	39	None	No	No	No	None
36	68M	ND	Neg	46	None	No	No	No	2 yr esophageal cancer
37	77M	ND	Neg	13	None	No	No	No	CAD, CVA, autonomic dysfunction

Vitb12 c

Appendix 2: Vitamin-related laboratory tests in patients with definite responses to Cbl therapy

Case	Cbl, pg/mL	sFol, ng/mL, fFol, g/mL	MMA, nmol/L		HCys, μmol/L		BLN, g/dL Cr, mg/dL	TSH, mIU/L	EIOH
			Before Rx	After Rx	Before Rx	After Rx			
1	137, 235	18.8/11	<- 400*	ND	ND	ND	ND	1.6	No
2	163, 156	17.9/ND	1829	183	42.4	13.8	271.0	1.5	Yes
3*	281, 343	6.8/209	419, 363	183	40.4, 60.7	75.8†	119.2	3.25	Yes
4	159	ND/288	<- 400*	ND	4.5	ND	50.4	1.7	No
5	201, 201	ND/ND	ND	172	ND	ND	190.6	0.7	No
6†	216, 275	5.9/ND	653	ND†	39.9	ND†	422.1	1.2	No
7	356, 204	> 20/ND	444, 389	138	5.9	ND	150.7	1.3	No
8	225, 218	ND/ND	549, 497	237	3.0	ND	140.7	ND	No
9	281, 343	> 20/ND	546, 426	209	18.6, 15.5	11.4	251.3	2.8	No
10	416, 406	13.4/ND	321, 274	159	9.8, 11.0	7.8	321.1	1.55	No
11	942	16.3/ND	314	385	16.8	17.8‡	262.3	ND	No
12	364, 545	> 20/ND	202, 244	113	18.1, 11.8	9.0	111.1	0.38	No
13	409	ND/ND	145	ND	8.9	ND	181.0	ND	No
14	918	> 20/ND	326, 290	223	16.7, 17.5	14.8	201.3	ND	No
15	567, 306	17.1/ND	329, 313	199	12.2, 13.7	11.5	181.2	1.16	No
16	279, 263	> 20/ND	257	137	13.2	10.4	161.0	5.38	No
17	287, 329	12.7/ND	362, 288	256	17.7, 14.4	8.9	260.9	4.6	No
18	423, 420	12.3/ND	397, 328	253	10.7, 8.0	8.8	221.4	1.85	No
19	297, 294	14.2/ND	478, 377	265	11.9, 11.4	10.7	170.8	4.1	No
20	762	ND/ND	140	ND	9.4	ND	131.0	4.08	No
21	517, 565	13.7/ND	164, 157	ND	12.0, 11.4	ND	121.2	2.45	No
22	344, 337	12.2/ND	306, 281	171	17.9, 17.2	17.1	171.1	2.64	Yes
23	478, 458	> 20/ND	258, 305	166	9.4	ND	161.1	1.44	No
24	522	ND/ND	137	ND	8.7	ND	100.9	1.31	No
25	174, 253	ND/ND	ND	ND	ND	ND	70.5	0.80	No
26	344	14.7/203	375	121	10.4	ND	180.7	0.82	No
27	155	ND/94	1828	189	29.3	7.2	110.8	ND	No
28	587	7.9/ND	255, 298	179	18.1, 18.4	13.8	231.4	ND	No
29	489	> 20/ND	270, 329	202	8.9	7.0	170.9	0.72	No