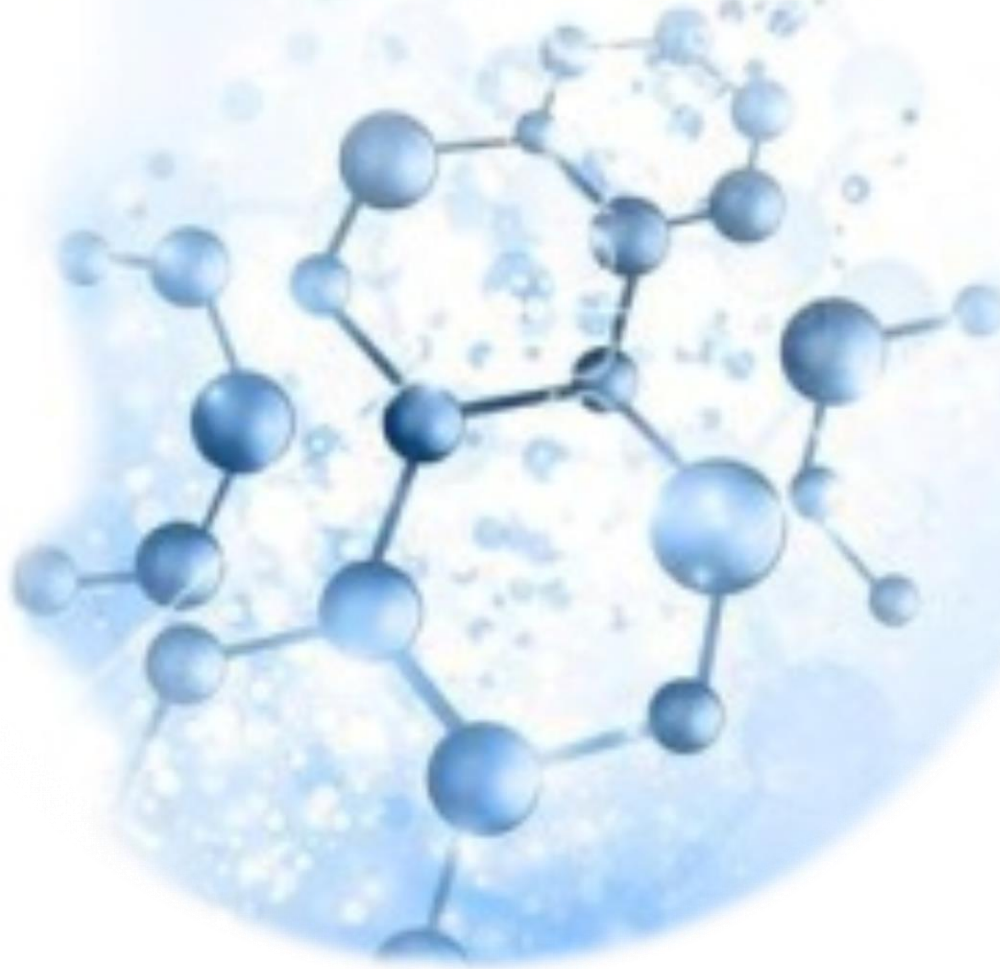


**Is het
i.p.v. B12-tekort
misschien
MTHFR deficiëntie?**



Paula Bailly

Over
“Is het misschien i.p.v. B12-tekort MTHFR deficiëntie?”
van auteur Paula Bailly



De vitamines B12 en Foliiumzuur zijn in ons lichaam nauw verbonden met het enzym MTHFR. Voor een beter begrip van de werking van deze vitamines moet ook de werking van het enzym MTHFR in ogenschouw genomen worden.

De auteur Paula Bailly schetst een zo compleet mogelijk beeld van de processen die een samenhang hebben met B12, Foliiumzuur en het enzym MTHFR. Om dit te kunnen schrijven heeft zij een half jaar uitgetrokken om deze materie vrijwel fulltime te bestuderen, om vervolgens deze kennis in begrijpelijke taal weer te geven.

Paula Bailly heeft lange tijd in de automatisering gewerkt. In deze functies heeft zij ruime ervaring opgedaan in het geven van cursussen en het opstellen van cursusmateriaal en syllabussen.

Foto: Christina Mayumi Nakagawa

Is het i.p.v. B12-tekort misschien MTHFR deficiëntie?



Door Paula Bailly

najaar 2013

Inleiding

B12 (cobalamine) is in het menselijk lichaam slechts betrokken bij twee biochemische reacties. In de ene treedt B12 op in de vorm van methyl-cobalamine, in de andere als adenosyl-cobalamine. Er zijn echter honderden verschillende biochemische reacties afhankelijk van B12 als methyl-cobalamine. Eén daarvan is de reactie Noradrenaline -> Adrenaline.

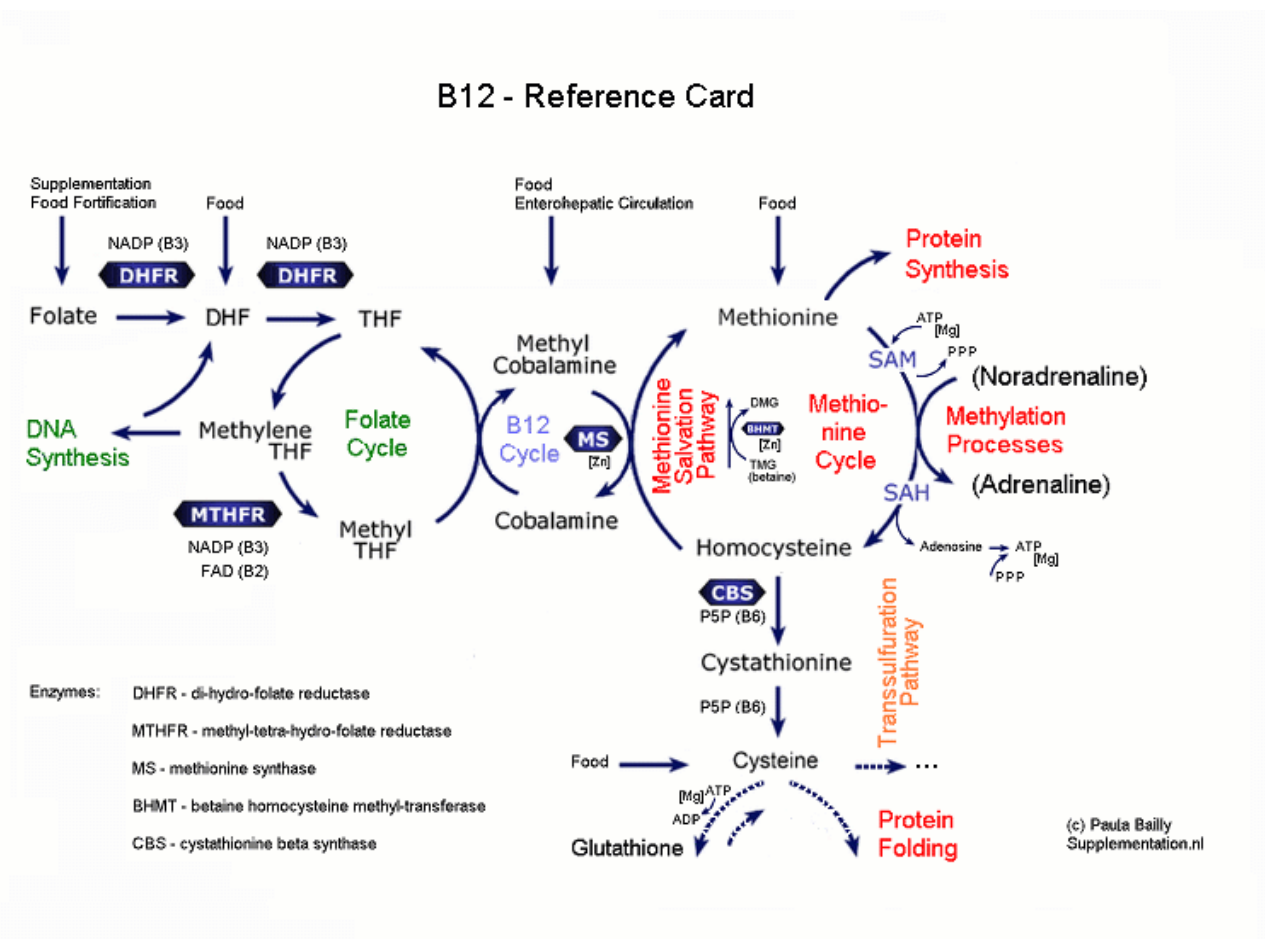
Bij de stressreactie maakt het lichaam adrenaline aan. Adrenaline wordt geproduceerd door noradrenaline te voorzien van een methylgroep. Zo'n methylgroep legt daarvoor eerst een lange weg af: het hopt van molecuul naar molecuul. Zijn weg is kronkelig en met tal van mogelijke problemen!

Bij sommige mensen is methylene-THF-reductase deficiëntie de boosdoener. Andere problemen kunnen zijn: B12-tekort en/of foliumzuur-tekort. En een punt van aandacht is nog dat ook een darmschimmel-infectie (Candida) dezelfde symptomen kan geven als B12-tekort.

Slechte opname van B12 komt percentagegewijs niet zo veel voor. Maar in westerse gebieden erft wel minstens tien procent van de populatie de genen voor methylene-THF-reductase deficiëntie van beide ouders. Het is daarom zinvol om bij B12tekort-achtige klachten ook hier aan te denken.

Schema

Het plaatje hieronder is een uitgebreid schema van alle biochemische processen die verderop allemaal uitgelegd gaan worden. Voor het overzicht kan het handig zijn om dit plaatje er af en toe eens bij te pakken.



Inhoudsopgave

DEEL 1

Foliumzuur - B12 - Methionine Cycles

Methyl	9	<i>Wat is methyl ook al weer?</i>	9
Methionine als methyl leverancier	9	<i>Methylering</i>	9
Homocysteïne recycling	10	<i>Homocysteïne spiegel verhoogd?</i>	10
B12 (Cobalamine) als methyl postbode	11	<i>MTR</i>	10
Foliumzuur omzetten in methyl-THF	11	<i>Wisselwerking tussen B12 en Foliumzuur</i>	11
Wat is nu MTHFR deficiëntie?	13	<i>Verergeren?</i>	12
Slecht functionerende		<i>B9 of B11?</i>	12
Methionine Salvation Pathway	13	<i>Problemen met homocysteïne afbraak</i>	13
		<i>B6</i>	13
		<i>Extra methyl voor de lever</i>	14

DEEL 2

Twee vormen van B12-tekort

Twee vormen van B12-tekort	17	<i>Waarom zit er geen IF in B-complex?</i>	17
- Te weinig B12 opname	17	<i>Hoe kan foliumzuur een B12-tekort maskeren?</i>	18
Methyl-THF stuwmeer('Methyl Folate trap')18		<i>Pancreas?</i>	19
Methylene-THF tekort	18	<i>Lever verstopt?</i>	20
Methylering	19	<i>Is er wellicht sprake van een 'loop'?</i>	21
Hoeveelheid actief B12 regelmechanisme	20	<i>Vormen van B12</i>	22
- Te veel B12 uitscheiding	22	<i>B12 uitscheiden</i>	23
Methylene-THF stuwmeer	23	<i>Wanneer wordt foliumzuursuppletie schadelijk?</i>	24
Methyl-THF tekort	24	<i>Methotrexate als anti-reuma medicijn</i>	25
MMA: marker van B12-tekort	25	<i>Hoe ontstaat MMA?</i>	25

DEEL 3

MTHFR deficiëntie

Vóórkomen en effecten	29	<i>Erfelijkheid</i>	29
Folic Acid Fortification en de C677T mutatie	31	<i>“Under-“ en “Over-methylators”</i>	30
Evolutionaire oorzaak?	32	<i>Enzymen</i>	30
Onverwerkt chemisch Foliumzuur	32	<i>A, C, G, T</i>	31
Wat is chemisch Foliumzuur?	34	<i>Miskramen</i>	31
Glutamate	35	<i>Mediterraan dieet</i>	32
GABA	36	<i>HSP</i>	33
Glutamate en Autisme	36	<i>Polyglutamate</i>	34
Genetisch testen	37	<i>Smaakversterkers en zoetstoffen</i>	35
		<i>Hypoglycemie</i>	36
		<i>Demyelation</i>	37

DEEL 4

Verdere factoren

MTHFR co-factors	41	<i>Schildklier</i>	41
Alcohol en/of Candida-woekering	42	<i>Lood, kwik en aluminium</i>	42
Nitro stress en B12	44	<i>Post-Viraal Syndroom</i>	43
MTHFR up- en downregulating factors	46	<i>Post-Vaccinaal Syndroom</i>	43
- Homocysteïne verhoogd	46	<i>Zwanger en zonnebaden?</i>	44
- Unfolded Protein Response	47	<i>HPU</i>	46
- SAM activiteit	48	<i>Eiwit synthese</i>	47
Stress	50	<i>Glutathione</i>	48
Methionine-rijke voeding	51	<i>Protein Folding</i>	49
Methylatie-supplementen	52	<i>Co-enzym A</i>	49
		<i>Type-A persoonlijkheden</i>	50
		<i>De Methionine-belasting test</i>	51
		<i>SAM en Magnesium</i>	51
		<i>“Spiritueel dieet”</i>	52
		<i>“Stress-dieet”</i>	53

DEEL 1

B12 – Foliumzuur – Methionine Cycles

Methyl

Dit deel gaat over de wegen die een methylgroep aflegt. Om uiteindelijk te helpen adrenaline aan te maken. (In het kadertje hiernaast leest je wat methyl ook al weer was.)

Ook wordt beschreven wat de gevolgen zijn indien die weg niet helemaal zo soepel afgelegd kan worden. Hierbij spelen de vitaminen B12 en Foliiumzuur een hele belangrijke rol.

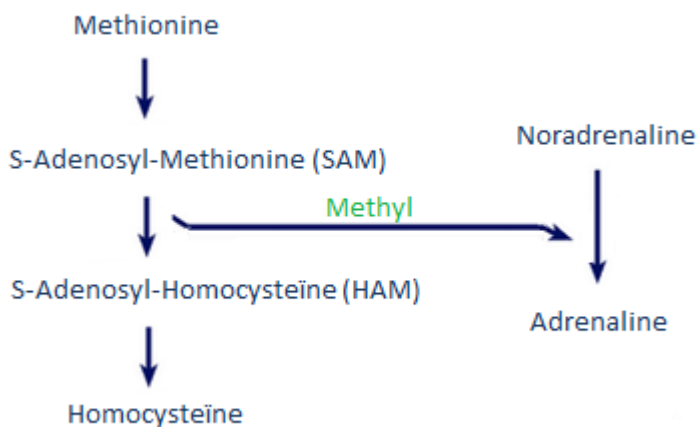
Maar ook het aminozuur Methionine is hier heel belangrijk; een stap die veelal nogal onderbelicht blijft.

Methionine als methyl leverancier

Adrenaline wordt in het lichaam geproduceerd door aan de stof Noradrenaline een methylgroep toe te voegen.

Het is misschien wel even schrikken om diagrammen van chemische reacties te zien. Maar deze illustreren echt veel beter dan woorden de weg die de methylgroep moet afleggen: gewoon even goed naar het plaatje kijken is meestal voldoende.

Kijk hoe de voor de Adrenaline benodigde methylgroep wordt geleverd, na een tussenstap, door het molecuul Methionine (een aminozuur):

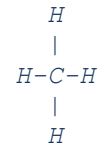


Met als afvalproduct: Homocysteïne. (Salway, 1999)

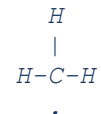
Deze Homocysteïne kan worden afgebroken. (Met behulp van een enzym (Cystathionine-Beta-Synthase) en Vitamine B6.)

Wat is methyl ook al weer?

Het kleinste koolwaterstof molecuul is methaan:



Halen we daar één waterstofatoom (H) vanaf, dan krijgen we de methyl groep:



Met 1 los pootje waarmee het zich aan een ander molecuul kan hechten.

Als een molecuul een methylgroep opneemt, dan heet dat methyleren. Als het een methylgroep afstaat, dan heet dat demethyleren.

Methylering

De reactie noradrenaline -> adrenaline is beslist niet de enige methyleringsreactie die onder invloed van SAM verloopt. (Er zijn er wel meer dan honderd bekend!) Maar wel een hele belangrijke reactie om onder de loep te nemen, vanwege de sterke fluctuaties in hoeveelheid (ten gevolge van stress).

Homocysteïne recycling

Als iemand langdurig onder stress staat, heeft het lichaam veel Methionine nodig.

En wordt er ook veel van de afvalstof Homocysteïne geproduceerd.

Deze Homocysteïne is erg slecht voor het lichaam. Verhoogde concentraties worden in verband gebracht met hart- en vaatziekten. Vijf kopjes koffie op een dag kan de Homocysteïne concentratie al verhogen!

Om effectiever met langdurige stress om te kunnen gaan is er in het lichaam een mechanisme voorhanden dat (als het goed werkt!) het Homocysteïne kan recyclen tot weer Methionine.

Dat heeft twee grote voordelen:

- Men hoeft geen grote hoeveelheden Methionine tot zich te nemen.
- De afvalstof Homocysteïne hoeft zich minder op (dus minder belasting voor hart en vaten).

Om dit te bewerkstelligen moet de Homocysteïne weer voorzien worden van een methylgroep:



Deze reactie verloopt met de assistentie van een enzym: Methionine Synthase. Met behulp van dit enzym wordt snel Homocysteïne weer omgezet in Methionine.

Dit proces wordt de 'Methionine Salvation Patway' genoemd. (Salway, 1999)

Homocysteïne spiegel verhoogd?

In de reguliere medische wereld wordt over het algemeen geen acht geslagen op Methylene-THF-Reductase deficiency, tenzij dit leidt tot een verhoogd Homocysteïne niveau. (Dit vanwege de daarmee verhoogde kans op hart- en vaatziekten. (Salway, 1999))

'Verhoogd' is eigenlijk i.v.m. Homocysteïne een beetje vreemd woord. In normale omstandigheden zal er nauwelijks Homocysteïne in het lichaam aanwezig zijn omdat het zo snel mogelijk wordt omgezet; het is schadelijk voor het lichaam.

MTR

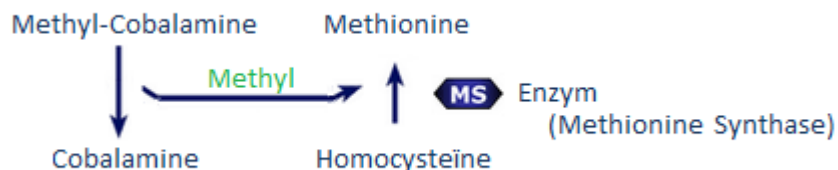
Het enzym MS (Methionine Synthase) wordt ook wel MTR of MT genoemd (Methionine Transferase).

One Carbon Pool

Omdat Methyl maar één koolstofatoom heeft, wordt in het Engelse taalgebied het beschikbare Methyl ook wel aangeduid als de "One Carbon Pool".

B12 (Cobalamine) als methyl-postbode

De benodigde methylgroep wordt geleverd door Methyl-Cobalamine. Cobalamine is de scheikundige naam van B12. De gemethyleerde vorm van Cobalamine is dus nodig voor de Homocysteïne recycling:

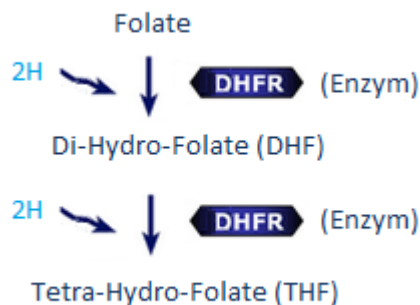


Hoe komt ons lichaam aan gemethyleerde Cobalamine?

De vorm waarin B12 ons toe wordt gediend is meestal een andere vorm van Cobalamine. De gemethyleerde vorm moet ons lichaam zelf maken. Hiervoor is Foliumzuur nodig. Geen gewoon Foliumzuur, maar een gemethyleerde vorm daarvan.

Foliumzuur omzetten in Methyl-THF

Folate (ontzuurd Foliumzuur) moet eerst omgezet worden in een methyleerbare vorm, namelijk THF:



(THF is Tetra-Hydro-Folate. Tetra betekent 'vier', hydro betekent 'waterstof'; Tetra-Hydro-Folate is dus Folate met vier aangekoppelde waterstofatomen (4H). En di betekent dus 'twee'.)

Wisselwerking tussen B12 en Foliumzuur

Er is een belangrijke wisselwerking tussen Cobalamine (B12) en methyl-THF (Foliumzuur-derivaat). De onderlinge hoeveelheden zouden daarop de volgende manier van invloed op kunnen zijn:



De Methyl-THF molculen (MTHF) verdringen zich hier om hun methyl aan de Cobalamine molculen (CB) te mogen afgeven. De (weliswaar weinige) CB kunnen zich allemaal nuttig maken want ze hoeven niet te wachten.



Sommige CB moeten hier wel wachten op hun methyl. En zitten werkloos op hun plek, waardoor het weinige CB nog slechter z'n werk kan doen.

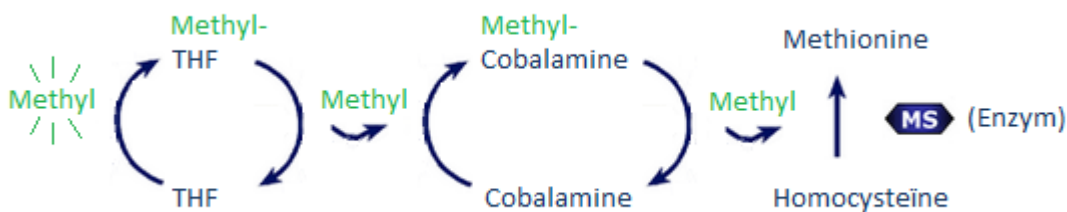
Daarna kan het ontstane THF -in twee stappen- gemethyleerd kan worden:



In de laatste stap ontstaat de methyl-groep: er wordt van een CH₂-groep een CH₃-groep (methyl) gemaakt. Deze stap vereist de aanwezigheid van het enzym "Methylene-THF-Reductase" (MTHFR).

Als dit enzym deficiënt is, wordt er te weinig Methyl-THF aangemaakt. De B12-moleculen Cobalamine zitten dan vergeefs op hun methyl-groepen te wachten en kunnen hun werk in de Methionine Salvation Pathway dus maar zeer beperkt uitvoeren.

Bij een goed functionerende Methionine Salvation Pathway worden zowel THF als Cobalamine in rap tempo gemethyleerd en gedemethyleerd. De methyl-groep springt van molecuul tot molecuul, als op een lopende band, alvorens bij de Homocysteïne recycling te worden afgeleverd:

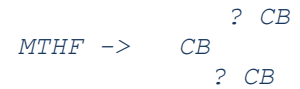


(In bovenstaand plaatje is bij de omzetting van THF naar Methyl-THF de tussenstap (met Methylene-THF) voor de overzichtelijkheid even weggelaten.)

Let op!: Zowel de THF (Foliumzuur-derivaat) als de Cobalamine (B12) worden telkens hergebruikt. Zodat als er eenmaal genoeg aanwezig is er niet snel een tekort zal ontstaan.

Verergeren?

Cobalamine is oplosbaar in water en kan met de urine uitgescheiden worden.



We dienen er rekening mee te houden dat het lichaam uiteindelijk een teveel aan niet-gemethyleerde - en dus nutteloze - CB met de urine zal afvoeren. Op die manier kan een Foliumzuur-tekort of een Methylene-THF-Reductase deficiëntie een B12-tekort verergeren, of zelfs veroorzaken.

B9 of B11?

Foliumzuur behoort tot de groep van B-vitaminen. In Europa wordt Foliumzuur 'B11' genoemd. In de USA heet Foliumzuur 'B9'.

Wat is nu Methylene-THF-Reductase deficiëntie?

We zagen dat het enzym Methylene-THF-Reductase noodzakelijk is in de laatste stap van de aanmaak van Methyl-THF. Dat is de stap van Methylene-THF naar Methyl-THF (zie hierboven, bij kopje 'Foliumzuur omzetten in Methyl-THF').

En als er weinig Methyl-THF aangemaakt is, dan hebben we ook weinig aanmaak van de gewenste Methyl-Cobalamine (benodigd voor de recycling van Homocysteïne).

Van sommige enzymen in het menselijk lichaam weet men dat ze, meestal om genetische redenen, deficiënt kunnen zijn. Methylene-THF-Reductase deficiency is een bekende en gedocumenteerde deficiëntie.

Methylene-THF-Reductase deficiency leidt tot het slecht functioneren van de Methionine Salvation Pathway. Hoe erg is het als de Methionine Salvation Pathway niet optimaal werkt?

Men zal daar onder normale omstandigheden niet zoveel van merken. Dit wordt echter anders als de persoon langdurig onder veel stress staat.

Oorzaken van een slecht functionerende Methionine Salvation Pathway

Methylene-THF-reductase deficiëntie is niet de enige oorzaak van een niet goed functionerende Methionine Salvation Pathway, er kan een aantal oorzaken zijn:

- B12 (Cobalamine) tekort, door:
 - opname of heropname problemen:
 - maagzuur tekort
 - Intrinsic Factor tekort, door:
 - auto-immuunproblemen
 - maagproblemen
 - overmatige uitscheiding van B12 in urine, door:
 - Foliumzuur tekort
 - Methylene-THF-Reductase deficiëntie (genetisch, of geïnduceerd door overmatige stress)
 - overmatige blootstelling aan zonlicht (vooral in combinatie met infectieziekten)

Problemen met Homocysteïne afbraak

Homocysteïne wordt afgebroken via de zogenoemde 'Transsulfuration Pathway'.

Deze pathway werkt door middel van enzymen, waarvan er ook eentje door genetische oorzaken minder goed kan werken (het 'Cystathionine-Beta-Synthase' (CBS) enzym).

Maar belangrijker is dat voor de werking van dit enzym voldoende B6 in de juiste vorm aanwezig moet zijn! Zoniet, dan kan het Homocysteïne niveau verhoogd blijven, wat schadelijk is voor hart, bloedvaten en slijmvliezen.

B6

De benodigde vorm van B6 is pyridoxaal-5-fosfaat (ook als supplement te verkrijgen). In de gewone supplementen zit B6 als pyridoxine-HCl, dat slechts in kleinere hoeveelheden in het lichaam omgezet kan worden naar de juiste vorm.

- andere problemen met B12:
 - alcohol gebruik
 - Candida woekering (schimmel in de darm)
 - anticonceptiepil gebruik

De B12 en Foliumzuur zijn voedingsstoffen; bij tekorten kunnen zij gesupplementeerd worden. De Methylene-THF-Reductase deficiëntie is aangeboren.

Foliumzuur-tekort en Methylene-THF-Reductase deficiëntie kunnen beide ook nog B12-tekort veroorzaken of verergeren, waardoor de Methionine Salvation Pathway toestand nog meer kan verslechteren.

Alcoholgebruik en Candida overwoekering (in de darm) geven ook problemen met de Methionine Salvation Pathway. En geven ook precies dezelfde problemen als een B12- tekort. Daarom is het nodig dat iedereen met B12-tekort verschijnselen eerst hierop getest wordt om dit uit te sluiten. Het is immers weinig zinvol om iemand als B12-tekort patiënt te gaan behandelen als dat helemaal niet het eigenlijke probleem is.

Naar Deel 2

In het voorgaande is uitgelegd hoe de Methionine Salvation Pathway werkt en hoe de Folate, B12 en Methionine cycles op elkaar inwerken. In Deel 2 wordt aan de hand van deze kennis uiteengezet hoe er twee vormen van B12-tekort te onderscheiden zijn.

Extra methyl voor de lever

In de lever (en vermoedelijk ook in de nieren) is er nog een tweede proces actief dat Homocysteïne weer terug om kan zetten in Methionine. Dit is een belangrijke backup regeling voor Methionine synthese in de lever.

Als methyl-donor wordt hier TMG (Tri-Methyl-Glycine) gebruikt. Na aflevering van een methyl-groep is dit DMG (Di-Methyl-Glycine) geworden.

TMG (ook wel Betaine genoemd) is als supplement verkrijgbaar.

DEEL 2

Twée vormen B12-tekort

Twee vormen van B12-tekort

Om de zaak wat te vereenvoudigen wil ik de oorzaken voor B12-tekort opdelen in twee categorieën:

- **Te weinig opname van B12**
- **Te veel uitscheiding van B12 (in urine)**

Hoewel er over de te weinig opname van B12 al het nodige geschreven is wil ik toch nog even kort herhalen hoe dat ook al weer zit, zodat ook de verschillen met de teveel uitscheiding van B12 duidelijk kunnen worden.

Over te veel uitscheiding en de mechanismen hierachter is veel minder geschreven. Daarom ga ik daar wat uitvoeriger op in.

Te weinig B12 opname

De oorzaken van te weinig B12 opname liggen in het maag-darmkanaal:

- maagzuur tekort
- Intrinsic Factor tekort, door:
 - auto-immuunproblemen
 - maagproblemen
- alveeskliersap problemen (pancreas), door:
 - EPI (Exocriene Pancreas Insufficiëntie)
 - te zuur darmmilieu (sappen werken dan niet goed)

De oplossing is relatief simpel: B12-suppletie buiten het maag-darmkanaal om. Er zijn twee manieren om te zorgen dat de B12 direct in de bloedbaan komt:

- B12 tabletjes onder de tong
- B12 injecties

Beide worden al steeds meer toegepast.

Om te weten wat de invloed van deze vorm van B12-tekort is moeten we de Foliumzuur-cyclus wat beter bekijken.

De Foliumzuur-cyclus is de cyclus waarbij THF (in een paar stappen) in methyl-THF wordt omgezet (zie volgende plaatje).

Let op: nadat het methyl-THF zijn methyl-groep heeft afgegeven aan Cobalamine, is het weer THF geworden en kan de cyclus opnieuw beginnen.

Waarom zit er geen IF in vitamine B-complex supplementen?

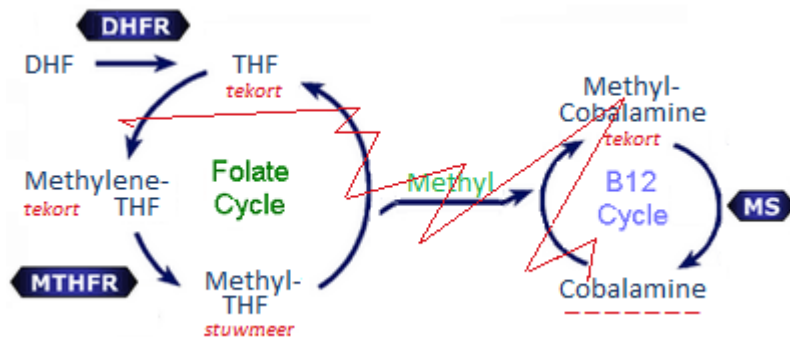
Intrinsic Factor wordt in de maagwand afgescheiden en bindt zich vervolgens in de twaalfvingerige darm aan Cobalamine. Daarna kan de Cobalamine in de dunne darm opgenomen worden door het lichaam.

Het lijkt zo logisch: als Intrinsic Factor (IF) zo ontzettend nodig is om B12 op te kunnen nemen in het maag-darmkanaal, dan stop je dat toch gewoon ook in vitamine-supplementen?

Het heeft er wel in gezeten: zelf had ik nog een doosje Dagravit B-complex liggen, gefabriceerd in 2011, dat het nog wel bevat. Nu (in 2013) heb ik bij de drogist alle vitamine-supplement-doosjes bekeken: nergens zit het meer in.

IF wordt gewonnen uit de magen van koeien en varkens. Het bleek dat mensen hier soms antistoffen tegen aanmaken. Deze antistoffen leiden weer tot (soms heftige) maagkrampen.

'Foliumzuur cyclus'



Wat gebeurt er nu als er een Cobalamine (B12) tekort is?

Door naar bovenstaand plaatje te kijken kunnen we beredeneren wat er gebeurt: veel van de methyl-THF zal zijn methyl-groep niet kwijt kunnen.

Methyl-THF stuwmeer

Men veronderstelt dat dit resulteert in steeds grotere hoeveelheden methyl-THF, die nergens heen kan. In het Engels heet dit de 'Methyl-Folate Trap', vertaald: de 'methyl-THF val'. (Er zijn echter ook aanwijzingen dat een teveel aan methyl-THF niet blijft bestaan maar wordt uitgescheiden; leidend tot een algeheel Foliumzuur-tekort in het lichaam.)

Is het erg dat methyl-THF niet voldoende terug wordt omgezet naar THF?

Methyl-THF is niet schadelijk. Maar doordat het niet meer terug wordt geconverteerd naar THF komt er een kink in de kabel: er ontstaat te weinig Methylene-THF. En dat is wel schadelijk!

Methylene-THF tekort

Methylene-THF speelt nog een andere heel belangrijke rol: het is nodig voor de DNA-synthese (bij celdeling).

Cellen die snel delen krijgen dus problemen als er te weinig Methylene-TFH is. Dit betreft bloedcellen (leidt tot Pernicieuze Anemie) en huid- en slijmvliescellen (bijvoorbeeld de binnenkant van het maag-darmkanaal (dat dan gebreken gaat vertonen)).

Hoe kan Foliumzuur een B12-tekort maskeren?

B12-tekort komt meestal pas aan het licht doordat er in het bloed vergrootte rode bloedlichaampjes worden aangetroffen.

Dit verschijnsel wordt veroorzaakt door een tekort aan Methylene-THF. En Methylene-THF tekort is vaak een gevolg van B12-tekort.

Bij Foliumzuur-supplementering wordt er voldoende Foliumzuur omgezet in Methylene-THF. Het meest in het oog springende gevolg van B12-tekort (Pernicieuze Anemie) treedt dan dus niet op.

Op deze manier kan Foliumzuur-suppletie een B12-tekort maskeren. N.B.: Deze maskering betreft echter niet de methylatie-problemen, die ook een gevolg kunnen zijn van B12-tekort!

Ook is dit de vorm van Foliumzuur die zo belangrijk is voor zwangere vrouwen: bij een tekort hieraan kunnen de zo gevreesde geboortefwijkingen ontstaan, zoals Spina bifida (open ruggetje).

Methylering

Niet alleen het Methylene-THF tekort is een probleem, het methyl-THF stuwmeer leidt ook tot problemen.

Door het B12-tekort kan de methyl-THF zijn methyl maar beperkt kwijt aan de Homocysteïne recycling, wat leidt tot te weinig Methionine.

(Het is in deze situatie ook heel belangrijk dat de Homocysteïne afbraak goed verloopt! (Zie kader: 'Problemen met Homocysteïne afbraak'))

Methionine is voor twee dingen belangrijk:

- Eiwit synthese
- Diverse methyleringsprocessen

Een van de gevolgen van slechte methylering zijn neurologische problemen. Het is bekend dat B12-tekort leidt tot schade aan de beschermende laag die de zenuwen omhult. Daardoor kunnen de zenuwen beschadigd raken. Zenuwcellen delen zich helemaal niet: als ze eenmaal beschadigd zijn blijven ze dat. De schade die B12-tekort aan de zenuwen toebrengt is onomkeerbaar.

Verder geeft slechte methylering problemen met de neurotransmitters in de hersenen. De biosynthese van de diverse neurotransmitters hangt met elkaar samen. Doordat er hierbij een paar methyleringsprocessen nodig zijn, o.a. de omzetting van noradrenaline in adrenaline, hebben de methylatieproblemen invloed op het hele stelsel van neurotransmitters..

Geeft 'B12-tekort vanwege teveel uitscheiding' nu niet gewoon dezelfde problemen?

Voor bovengenoemde methylatie-problemen geldt dat wel. Alleen de problemen met DNA-synthese (door te weinig methylene-THF) treden niet op.

Pancreas?

Hans Reijnen, arts en schrijver van het boekje "Vitamine B12-tekort", beschrijft nog een factor bij problematische B12-opname. Ongeveer twee derde van de patiënten met B12-tekort die hij behandelde had nog een obscure stoornis: Exocriene Pancreas Insufficiëntie (EPI). Volgens de reguliere geneeskunde zou deze ziekte zeer weinig voorkomen.

De pancreas scheidt normaal spijsverteringsstoffen af, maar bij deze ziekte is dat enigszins verstoord. Deze spijsverteringsstoffen zijn echter ook nodig om het B12 van de dragende R-eiwitten af te splitsen, voordat het zich aan Intrinsic Factor kan binden en daarmee in de darm kan worden opgenomen. Op deze manier kan EPI leiden tot een 'B12-tekort door te weinig opname'.

Belangrijker is echter dat de "oplossing" van 'B12-tekort vanwege teveel uitscheiding' helaas niet zo eenvoudig is als bij 'B12-tekort door te weinig opname'.

Daar was immers de relatief eenvoudige suppletie van B12 buiten het maag-darm kanaal om een goede oplossing. Deze oplossing werkt bij 'B12-tekort vanwege teveel uitscheiding' helaas maar zeer beperkt en kortdurend, juist vanwege deze uitscheiding.

De uitscheiding van B12 heeft te maken met hoe ons lichaam de hoeveelheid actieve B12 in ons lichaam regelt. Om de problematiek van te veel uitscheiding van B12 te kunnen begrijpen moeten we dit mechanisme eerst helder hebben.

Hoe ons lichaam de hoeveelheid actief B12 regelt

De tegenwoordige mens is over het algemeen goed voorzien van Folate (Ned.: Folaat). Chemisch Foliuimzuur is een tamelijk stabiele verbinding en zit alleen in voedingssupplementen. De vorm waarin Folate in de natuur voorkomt (DHF) is vrij instabiel. Het zit in onze voeding voornamelijk in groenten, fruit en granen. Door het bewaren en/of bewerken gaat soms wel tot meer dan de helft van het Folate verloren. Daardoor waren de mensen vroeger voor hun Folate voornamelijk op vers voedsel aangewezen.

Maar door de seizoenen of, erger nog, slechte oogsten was er best vaak in de voeding niet genoeg Folate beschikbaar. In dat geval maakt het lichaam dus ook minder methyl-THF aan. De in het lichaam circulerende Cobalamine wordt dan veel minder van methyl voorzien. En het lichaam gaat van deze grote hoeveelheid niet-gemethyleerd Cobalamine een groot deel via de urine uitscheiden.

Als er op zeker moment weer voldoende vers (Folaat-rijk) voedsel voorhanden is, en er dus weer voldoende methyl-THF wordt aangemaakt, kan de circulerende B12-hoeveelheid in het lichaam weer aangevuld worden.

B12 wordt opgenomen uit dierlijk voedsel, dat in vroeger tijden altijd schaars was. Daarom heeft de evolutie voor de directe aanvulling iets anders ontwikkeld: de mens heeft zijn eigen voorraad B12 bij zich (opgeslagen in de lever). En niet zo maar een voorraad: genoeg voor een aantal jaar!

Lever verstopt?

In zijn boekje "Vitamine B12-tekort" vertelt Hans Reijnen (arts en B12-specialist) dat ruim één derde van zijn patiënten met B12-tekort last heeft van zogenoemde 'leverstenen', in de reguliere medische wereld een onbekend begrip.

Hans Reijnen verwijst hiervoor naar het boek "De ongelooflijke lever- en galblaaszuivering" van Andreas Moritz. In dit boek wordt gesteld dat galstenen niet alleen in de galblaas kunnen voorkomen, maar ook in de gangen van het afvoersysteem van de lever.

Zijn patiënten die volgens de methode van dit boek (ook beschreven op de website van Hans Reijnen 'menssana.nu') hun lever en galblaas gingen zuiveren, bleken inderdaad een soms grote hoeveelheid leverstenen in hun ontlasting uit te scheiden.

Als deze stenen inderdaad de afvoerkanalen van de lever blokkeerden dan zou dit ook een oorzaak van B12-tekort kunnen zijn.

Uit het dierlijk voedsel wordt B12 opgenomen en, langzaam maar gestaag, opgeslagen als voorraad in de lever.

Op het moment dat de door het lichaam circulerende B12 aangevuld moet worden laat de lever de B12 los en komt het, tegelijk met de galvloeistof, terecht in de twaalfvingerige darm. Vanaf daar wordt het door het lichaam opgenomen, op dezelfde manier als had de B12 in het voedsel gezeten. Hierdoor is het menselijk lichaam in staat om, wat B12 betreft, enige jaren van hongersnoden te overleven!

Op deze manier kan het lichaam de hoeveelheden methyl-THF en Cobalamine (B12) die in het lichaam circuleren met elkaar in evenwicht houden.

Ik heb inmiddels heel veel over B12-tekort gelezen; overal staat slechts dat Foliuimzuur een B12-tekort kan maskeren. Dat is niet helemaal precies de complete formulering van wat er gebeurt:

Een tekort aan methyl-THF (Foliuimzuur-derivaat) kan een actief-B12 tekort *induceren*.

Een tekort dat pas weer wordt opgeheven wanneer er weer voldoende methyl-THF beschikbaar komt.

Hieruit volgt ook dat hoe meer de hoeveelheid Folaat-opname uit het voedsel fluctueert, een des te groter beroep er wordt gedaan op de B12-voorraad van de lever.

Kan er, in verband met B12-tekort problematiek, misschien ook met dit mechanisme wel eens wat mis zijn? In het reguliere circuit lijkt hier weinig over bekend te zijn. Hans Reijnen, arts en schrijver van het boekje "Vitamine B12-tekort: oorzaak van vele chronische klachten" heeft echter wel degelijk indicaties dat hier soms wel eens iets mee aan de hand is (zie kader: "Lever verstopt?").

Eigenlijk is het misschien juist om in geval van B12-uitscheiding niet over B12-tekort te spreken, maar over een laag B12-niveau. Het lichaam vindt immers zelf dat het B12-niveau zo laag moet zijn. En misschien is het dan ook wel helemaal niet erg om een wat laag B12-niveau te hebben?

Is er wellicht sprake van een loop?

*Het lijkt dan wel waarschijnlijk dat Exocriene Pancreas Insufficiëntie (EPI) of een verstopte lever een B12-tekort (door te weinig opname) kunnen veroorzaken; er blijken ook aanwijzingen te zijn dat beiden juist **een gevolg** zouden kunnen zijn van een laag B12 niveau!*

Want zowel de lever als de exocriene functie van de Pancreas zijn voor hun functioneren zwaar afhankelijk van methylatieprocessen.

Hier hebben we dus te maken met een zichzelf versterkende lus (loop). Het zou dan wel heel begrijpelijk zijn dat de verschijnselen van B12-tekort zich gedurende een leven langzaam kunnen verergeren.

Teveel B12 uitscheiding

Overmatige uitscheiding van B12 wordt veroorzaakt door te weinig methyl-THF in het lichaam. Te weinig methyl-THF kan twee oorzaken hebben:

- Foliumzuur-tekort
- Methylene-THF-Reductase deficiëntie

Als te weinig Foliumzuur de oorzaak is moet dat wellicht gesupplementeerd worden. Heel belangrijk is echter ook een gezond voedingspatroon; Folate komt immers het meest voor in verse groente en fruit.

Omdat er ook in de verdere levensstijl oorzaken voor een te hoog Foliumzuur-verbruik kunnen liggen, kan ook daar naar gekeken worden:

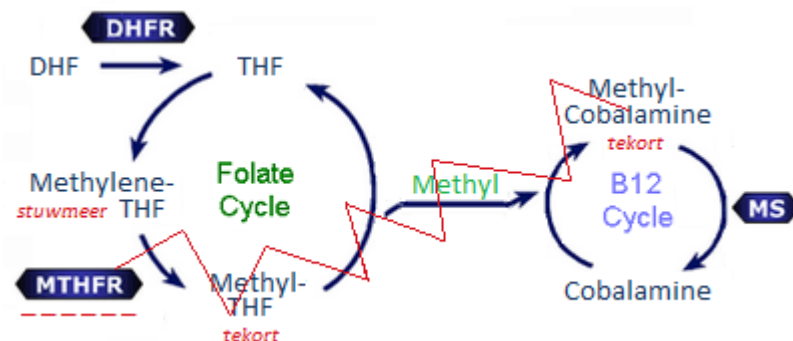
- anticonceptiepil gebruik
- overmatige blootstelling aan zonlicht
- candida infectie
- alcohol gebruik

Alcohol gebruik heeft als nadeel dat het ook de opname van Foliumzuur verder bemoeilijkt.

Om te gaan begrijpen hoe methylene-THF-reductase deficiëntie leidt tot een te weinig methyl-THF in het lichaam, en uit te vinden wat daar eventueel aan te doen is, moeten we ons nog een keer verdiepen in de Foliumzuur-cyclus.

Deze deficiëntie heeft het effect van een stuwdam: de omzetting van Methylene-THF naar methyl-THF wordt geremd.

'Foliumzuur cyclus'



MTHFR deficiëntie:

de omzetting van Methylene-THF naar methyl-THF wordt geremd

Vormen van B12

Er zijn meerdere vormen waarin B12 voorkomt.

Ten eerste is er de chemische vorm die als supplement gebruikt wordt: Cyano-Cobalamine.

In ons lichaam als zowel in dierlijk voedsel komt B12 voor als methyl-Cobalamine en Adenosyl-Cobalamine.

Dan is er nog Hydroxo-Cobalamine, Cobalamine met een OH-groep. Water (H₂O) kan zich splitsen in de ionen H⁺ en OH⁻. Hydroxo-Cobalamine is dus eigenlijk Cobalamine dat is opgelost in water. Het kan in deze vorm uitgescheiden worden met de urine.

Ook is Hydroxo-Cobalamine de vorm waarin Cobalamine onder invloed van licht beschadigd kan raken door (het lichaamseigen) NO. Dat gebeurt niet met methyl-Cobalamine of Adenosyl-Cobalamine.

Hydroxo-Cobalamine wordt ook gebruikt als supplement (waarvan het Cobalamine beter wordt opgenomen dan van Cyano-Cobalamine). Ook wordt deze vorm geïnjecteerd.

De methylene-THF hoopt zich op, in afwachting van omgezet te worden naar methyl-THF. Er ontstaat echter maar een heel klein stroompje methyl-THF.

En als er weinig methyl-THF aanwezig is in het lichaam, dan gaat het lichaam de hoeveelheid Cobalamine daarop aanpassen: uitscheiden dus.

Eigenlijk hebben we dan dezelfde situatie als bij een 'B12-tekort door te weinig B12 opname', namelijk problemen met de methyl-overdracht.

Alleen oorzaak en gevolg zijn nu van plaats verwisseld!

- Bij een gewoon B12-tekort kan het methyl-THF zijn methyl groep niet kwijt omdat er te weinig B12 is om het aan af te geven
- Bij te weinig methyl-THF zit het B12-cobalamine tevergeefs op methyl te wachten en gaat het lichaam B12 uitscheiden

Methylene-THF stuwmeer

Er is echter ook belangrijk verschil:

Bij *B12-tekort door te weinig opname* was er ook sprake van een te weinig Methylene-THF (nodig voor DNA-synthese, en bij tekort leidend tot pernicioze anemie en kans op geboorteafwijkingen).

Bij Methylene-THF-Reductase deficiency is er door het dameffect van het gebrekkig werkende enzym juist een teveel aan Methylene-THF: een Methylene-THF stuwmeer. De DNA-synthese zal dus hiervan geen hinder ondervinden. (Integendeel! Zie kader: '*Wanneer wordt gesupplementeerd Foliumzuur schadelijk?*').

Bij *B12-tekort door te veel uitscheiding* (ten gevolge van een methyl-THF tekort) ontstaan dus slechts de B12-tekort problemen die verband houden met Methionine-tekort, zoals **gebrekkige methylering.**

Methyl-THF tekort

Het gevolg van methyl-THF tekort is dus dat de methylerings-

B12 uitscheiden

Het is bekend dat als men teveel vitamine C neemt (ook een water-oplosbaar vitamine), dit dan steeds sneller en makkelijker met de urine wordt uitgescheiden. (Alsof het lichaam zich herinnerd: "oh ja, dit moest weg, toch?")

Hans Reijnen vertelt op zijn site dat bij supplementering van B12 men soms ook steeds hogere doseringen moet geven om een zelfde niveau te bereiken.

Dit verschijnsel van steeds snellere uitscheiding lijkt dus ook bij B12-supplementering op te treden.

Wanneer wordt gesupplementeerd Foliumzuur schadelijk?

processen niet optimaal verlopen. Wat zijn nu de gevolgen van gebrekkige methylering?

Het B12-tekort symptoom van schade aan zenuwen wordt toegeschreven aan gebrekkige methylering.

Het onderhouden van de vette substantie die de zenuwen omhult en beschermt gebeurt met processen waarin methylering een belangrijke rol speelt. Als dit niet optimaal gebeurt lopen de zenuwen schade op en leidt dit tot overgevoeligheid. Deze gevoeligheid omvat ongeveer alle gebieden: licht, geluid, tast enzovoort. Ook in de hersenen lijken prikkels dan moeilijker verwerkt te worden.

In de hersenen en in het ruggenmerg bevinden zich grote hoeveelheden methyl-THF. Het is nog niet helemaal opgehelderd wat het daar doet. Al eerder was bekend dat mannen een iets lager methyl-THF niveau in hun hersenen hebben dan vrouwen. Maar nu is ook uit onderzoek gebleken dat een laag methyl-THF niveau in de hersenen in verband kan worden gebracht met autisme spectrum stoornissen.

Er zijn wel meerdere redenen te bedenken waarom er tussen Autisme-spectrum en een laag methyl-THF niveau inderdaad een wel logisch verband zou kunnen zijn:

- Eén van de belangrijkste kenmerken van autisme-spectrum stoornis is de overgevoeligheid voor prikkels van buitenaf. Dat is ook één van de belangrijke symptomen van B12-tekort. (Een laag methyl-THF niveau gaat immers samen met een laag B12-niveau.)
- Er zijn meer mannen dan vrouwen met autisme-spectrum stoornis. Dit komt overeen met het feit dat mannen in het algemeen een lager methyl-THF niveau in de hersenen hebben.
- Het behandelen van autisme-spectrum stoornissen met methyl-Cobalamine is veelal succesvol, volgens de New Yorkse arts Dr. Neubrandner die daar veel ervaring mee heeft opgebouwd. Het toedienen van methyl-Cobalamine helpt bij de methylering, het methyl-THF hoeft nu niet alle benodigde methyl zelf aan te dragen.

Het supplemeteren met methyl-Cobalamine komt eigenlijk neer op het supplementeren van methyl-groepen. Het Cobalamine is hier slechts de bezorger.

Nadat mijn zoontje (basisschool leeftijd) een tijdlang dol is geweest op cornflakes kan hij akelig kraken met bijna al zijn gewrichten. Toen wist ik het eigenlijk wel zeker. Ik had Foliumzuur al in het verdachtenbankje gezet voor de (door mijn fysiotherapeut geconstateerde) aangroeisels aan mijn botranden die ik had gekregen na een tijdlang hoger gedoseerde B-vitaminen te slikken. Dat van deze B-vitaminen het Foliumzuur de boosdoener zou zijn had ik opgepikt uit informatie over reuma-onderzoek.

Wanneer het enzym Methylene-THF-Reductase minder goed werkt wordt Foliumzuur nog wel omgezet in Methylene-THF, maar de omzetting daarna stagneert wat: er ontstaat dan een Methylene-THF stuwmeer.

De hoeveelheid Methylene-THF heeft invloed op de snelheid van celdeling (DNA-synthese). Veel Methylene-THF betekent dus veel nieuwe cellen. Vandaar dus de krakende gewrichten met aangegroeide botrandjes!

Methotrexate

Methotrexate (Ned.):

Veel Cobalamine zal, na z'n taak te hebben volbracht, weer gewoon uitgescheiden worden met de urine. Want bij een laag methyl-THF niveau is immers het probleem dat Cobalamine wat moeilijker is te remethyleren.

Methyl-Malonic-Acid (MMA) en B12-tekort

Hoe weten we nu of we te maken hebben met een *B12-tekort door te weinig opname* (of heropname of verhoogd verbruik), of dat we te maken hebben met *B12-tekort door te veel uitscheiding* (laag B12-niveau)?

Het methyleren en demethyleren van Cobalamine gebeurt in het waterige gedeelte van de cellen. In het waterige gedeelte (cytosol) drijven ook de mitochondriën, de energie fabriekjes van de cel. In de mitochondriën is ook een lopende band van Cobalamine aan het werk. Alleen vervoert die geen methyl, maar adenosyl (5-deoxy-adenosine).

Als er in het cytosol nu *ècht* te weinig Cobalamine is voor de methyl lopende band, (dus niet dat er alleen een door het lichaam geregeld laag niveau is), dan mogen ze wel wat Cobalamine lenen van hun burens: de mitochondriën.

Alleen ontstaat er in de mitochondriën nu ook een B12-tekort!

De adenosyl lopende band in de mitochondriën werkt dan niet meer goed. Dit heeft tot resultaat dat er een afvalproduct ontstaat: Methyl-Malonic-Acid (MMA).

De verhoogde aanwezigheid van deze afvalstof kan gemeten worden. In de reguliere geneeskunst is het dan ook gebruikelijk om een B12-tekort op te sporen door met laboratoriumtesten te checken of het Methyl-Malonic-Acid niveau verhoogd is.

Is het Methyl-Malonic-Acid niveau niet verhoogd, maar is er toch een laag B12 niveau?

Dan moet de oorzaak worden gezocht in een *B12-tekort door overmatige uitscheiding*.

B12-tekort door Overmatige uitscheiding van B12 wordt veroorzaakt doordat er te weinig methyl-THF in het lichaam circuleert. Er moet dus gekeken worden naar wat daar de

Methotrexate) is aanvankelijk een anti-kanker medicijn (chemotherapie). Het remt de omzetting van Foliczuur in Methylene-THF. Het blokkeert hiervoor het enzym DHF-Reductase.

Weinig Methylene-THF betekent weinig celdeling, dus ook minder snelle tumorgroei.

In kleinere doses wordt Methotrexate nu ook als anti-reuma medicijn gebruikt.

Bij reumatische klachten is het dus niet verstandig om extra Foliczuur te nemen.

Om mogelijke geboortefwijkingen te voorkomen wordt extra Foliczuurtoevoeging nuttig geacht. Maar het heeft dus ook nadelige kanten!

Hoe ontstaat MMA?

In de mitochondriën van de cellen wordt energie gegenereerd via de Citroenzuur-Cyclus (Krebs Cycle).

De hoofd-brandstof is Glucose (uit koolhydraten), dat via een aantal stappen wordt omgezet tot iets bruikbaar om energie van te maken: Acetyl-CoA.

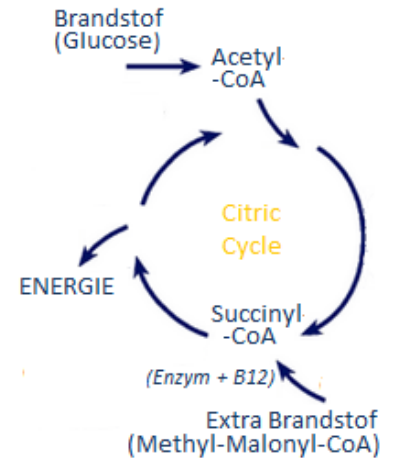
oorzaak van zou kunnen zijn:

- Foliumzuur-tekort
- Methylene-THF-Reductase (MTHFR) deficiëntie

Het is onverstandig om gelijk maar zondermeer Foliumzuur te supplementeren. Foliumzuur wordt namelijk bij lagere doses al schadelijk wanneer er te weinig Methylene-THF-Reductase is. (zie kader 'Wanneer wordt gesupplementeerd Foliumzuur schadelijk?')

Naar Deel 3

In het voorgaande is uitgelegd dat er naast *B12-tekort door te weinig opname* nog een andere vorm van B12-tekort is: *B12-tekort door te veel uitscheiding*. Deze laatste vorm blijkt een nauwe samenhang te hebben met deficiëntie van het enzym Methylene-THF-Reductase (MTHFR deficiency). In Deel 3 wordt verder ingegaan op MTHFR deficiency.



Om deze energie cyclus wat meer te ondersteunen is er, behalve Glucose, ook nog wat andere toevoer van energierijke stoffen mogelijk: enkele aminozuren en ook nog een klein beetje Homocysteïne.

Deze stoffen worden eerst omgezet in Methyl-Malonyl-CoA. En dit Methyl-Malonyl-CoA kan dan weer worden omgezet in een voor de Citroenzuur-Cyclus bruikbare stof: Succinyl-CoA.

Voor deze laatste stap is weer een enzym nodig (Methyl-Malonyl-CoA Mutase).

Maar dit enzym werkt alleen goed met Adenosyl-Cobalamine als co-enzym!

Als tengevolge van een B12-tekort deze reactie niet meer goed verloopt ontstaat er in plaats van Succinyl-CoA het afvalproduct Methyl-Malonic-Acid (MMA).

DEEL 3

MTHFR Deficiëntie

MTHFR deficiëntie door genetische mutaties

Er zijn meerdere oorzaken te vinden waarom het MTHFR enzym minder goed zou werken:

- Omgevingsfactoren en regelmeganismen
- Erfelijke factoren

Deel 3 gaat over de erfelijke factoren van MTHFR deficiëntie. (In deel 4 worden de andere factoren behandeld.)

Er zijn meerdere mutaties gevonden van het gen dat verantwoordelijk is voor de codering van het enzym Methylene-THF-Reductase. Hierdoor is MTHFR deficiëntie dus erfelijk. De meest voorkomende mutaties zijn C677T en A1298C.

De mutatie C677T komt het vaakst voor. Is het voorkomen van A1298C onder de verschillende bevolkingsgroepen tamelijk gelijk verdeeld, voor C677T is er nogal een verschil in vóórkomen: Onder blanken komt het veel vaker voor dan onder afrikanen en aziaten; onder de mediterrane bevolking is die het hoogst.

Verder heeft de C677T mutatie als eigenaardigheid dat het enzym Methylene-THF-Reductase vooral slechter gaat werken bij blootstelling aan hogere temperaturen (thermo-labile).

Omdat er meerdere mutaties zijn die tot Methylene-THF-Reductase deficiëntie leiden, zijn er zelfs mensen met twee mutaties (meestal C677T en A1298C).

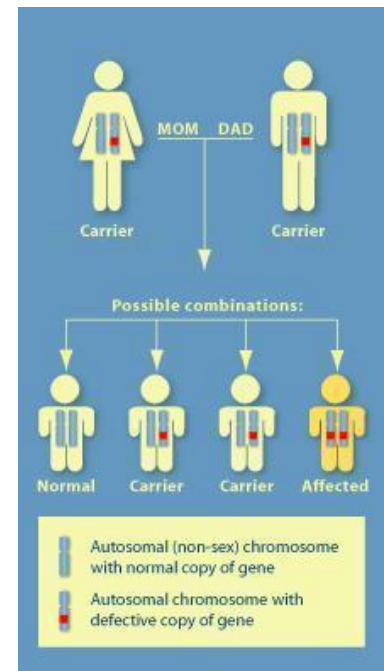
Vóórkomen en effecten

Hoe erg is het nu als je Methylene-THF-Reductase deficiëntie hebt (homozygoot dan wel heterozygoot), en hoe vaak komt het nou eigenlijk voor?

Er is onderzoek gedaan naar hoe erg de mutaties de werking van het enzym beïnvloeden. Globaal genomen liggen de cijfers ongeveer als volgt:

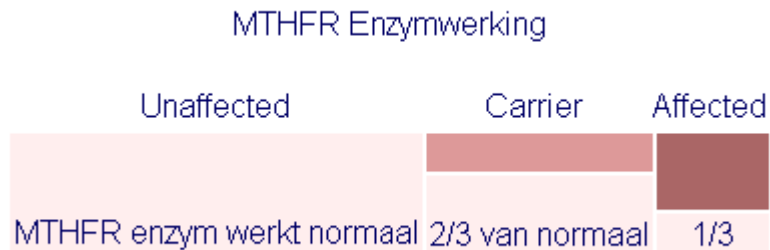
Erfelijkheid

Iedereen heeft alle chromosomen dubbel (behalve dan de sekse chromosomen X en Y). Daardoor erf je voor ieder chromosoom, en dus ook voor ieder gen, één copie van je moeder en één copie van je vader.

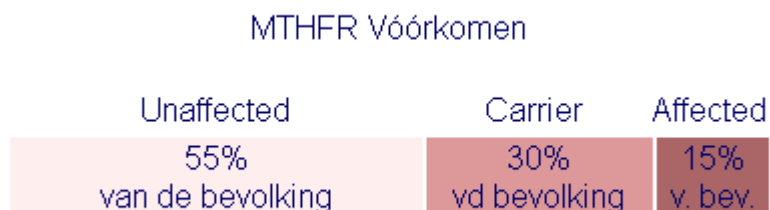


Zijn de twee copieën van een gen identiek dan heet dat "homozygoot" (homozygous), zijn ze verschillend dan heet dat "heterozygoot" (heterozygous).

Bij dragers (heterozygoot) is de werking van het Methylene-THF-Reductase enzym ongeveer 2/3 van wat het normaal is. Bij de homozygote situatie is de werking van het Methylene-THF-Reductase enzym ongeveer maar 1/3 van wat normaal is.



De cijfers over hoeveel het voorkomt lopen enigszins uiteen. Voor Nederland kunnen we er globaal van uitgaan dat ongeveer 15% van de mensen van twee ouders een gemuteerd gen heeft geërfd. En dat nog eens ongeveer 30% van de Nederlandse bevolking drager van een gemuteerd gen is.



Deze cijfers geven slechts globaal een beeld van wat er uit de diverse onderzoeken naar voren komt, bedoeld als "a rule of thumb".

Degenen met verminderde werking van het MTHFR enzym hebben een:

- **Verhoogde hoeveelheid Methylene-THF** in het lichaam, en daarmee goed werkende (of verhoogd werkende) DNA-synthese.
- **Verminderde hoeveelheid Methyl-THF** in het lichaam, waardoor ze een laag B12-niveau hebben (B12-tekort door te veel uitscheiding).

"Under-" en "Over-methylators"

Omdat bij degenen met een slechter werkend MTHFR enzym de methylatie-processen minder goed verlopen worden zij ook wel "Under-methylators" genoemd.

Voor de volledigheid moet genoemd worden dat er ook "Over-methylators" zijn. Mensen bij wie de methylatie-processen dus beter verlopen dan gemiddeld. Naar schatting betreft dit zo'n 15 procent van de bevolking (niet opgenomen in de grafiek hiernaast).

Enzymen

In het lichaam verlopen bijna alle chemische reacties slechts onder invloed van enzymen. Voor vrijwel elke reactie is een, voor die reactie specifiek, enzym nodig.

De aanmaak van enzymen gebeurt meestal binnen de cellen waar de enzymen ook gebruikt worden. Voor ieder enzym, dus ook voor MTHFR, ligt in het DNA een code opgeslagen die bepaalt welke structuur het enzym precies moet krijgen.

Folic Acid Fortification en de C677T mutatie

In de USA is het sinds 1998 verplicht om voedsel te verrijken met Foliumzuur. Het meest bekend hierom zijn de ontbijtgranen zoals Cornflakes. Dit noemt men "Folic Acid Fortification" en is voornamelijk gedaan om de kans op geboorte-afwijkingen binnen de bevolking te verkleinen.

Uit onderzoek blijkt dat dit wel het gewenste effect heeft: er worden inderdaad sindsdien minder kinderen met geboortedefecten geboren. (Hoewel niet zoveel minder als men eigenlijk verwacht had.)

Maar wat men niet verwacht had: het aantal kinderen met Autisme-Spectrum stoornissen is *gestegen* sinds de invoering van de verplichte Folic Acid Fortification. Men meent niet aan de conclusie te kunnen ontkomen dat het nemen van extra Foliumzuur door zwangere vrouwen inderdaad de oorzaak is van de hausse aan Autisme-Spectrum diagnoses bij kinderen de afgelopen jaren.

De onderzoekers die dit constateerden zetten nu hun vraagtekens bij de Folic Acid Fortification. Zij beargumenteren dat we hiermee een nieuwe generatie creëren waarbij er veel meer mensen komen die afhankelijk worden van voldoende Folate in hun voeding. En er tegelijkertijd ook niet te veel van kunnen nemen zonder dat het schadelijk is!

Evolutionaire oorzaak?

De onderzoekers die constateerden dat er meer kinderen met de C677T-mutatie worden geboren sinds de Folic Acid Fortification hebben zich afgevraagd hoe dit zou kunnen komen.

Ze veronderstellen dat een hoop kinderen met deze mutatie, die wellicht normaal tijdens de zwangerschap al zouden zijn overleden, nu dankzij een verhoogd Foliumzuur niveau van hun moeder wèl geboren worden.

Er is nog een andere aanwijzing dat dit het geval zou kunnen zijn. Vrouwen met MTHFR deficiency blijken vaker dan gemiddeld miskramen te hebben. In de USA worden vrouwen die miskramen kregen daar nu ook op getest, zodat ze bij een volgende zwangerschap de juiste begeleiding kunnen krijgen.

A, C, G, T

De genetische codes binnen ons DNA worden gevormd door basen die aan de dubbele helix vast zitten. Deze basen worden aangeduid met letters: A (Adenine), C (Cytosine), G (Guanine) en T (Thymine).

Een mutatie wordt aangeduid door aan te geven dat op een bepaalde positie binnen een gen één base is verwisseld voor een andere.

Zo is in mutatie C677T op positie 677 de Cytosine vervangen door Thymine. En is in mutatie A1298C op positie 1298 de Adenine vervangen door Cytosine.

Miskramen

MTHFR deficiency kan leiden tot miskramen. Dit geldt vooral voor de C677T variant. Hoe dit precies veroorzaakt wordt weet men niet. Men vermoedt dat door een verhoogd Homocysteïne gehalte van het bloed er stolsels in de bloedvaten van de placenta kunnen ontstaan. Ook kan dit leiden tot verhoogde bloeddruk (zwangerschaps-vergiftiging).

Er zou wellicht ook nog een evolutionair voordeel kunnen zijn.

Als er veel Foliumzuur beschikbaar is, dan is de bevolking goed doorvoed. Er is dan immers voldoende verse groente en fruit voorhanden. En juist dan wordt de C677T mutatie, leidend tot Methylene-THF-Reductase deficiency, vaker doorgegeven!

Waarom zou het in evolutionair opzicht juist een voordeel kunnen zijn om als maatschappij in tijden van voorspoed wat meer individuen te hebben met een laag methyl-THF niveau in hun hersenen?

Men weet inmiddels dat mensen met Autisme-Spectrum-Stoornissen minder methyl-THF in hun hersenen hebben. Ook is het aantal Glutamate-receptoren in de hersenen hoger waardoor ze vaak intelligenter zijn, maar ook hoog-sensitief. Deze mensen zijn weliswaar wat minder goed in de dagelijkse dingen, maar in een situatie van voorspoed kan een samenleving dat leien en kunnen zij vrijgespeeld worden voor andere dingen.

Kennelijk zijn juist dit soort mensen nogal eens de individuen die, als ze de ruimte krijgen, vooral de technische vooruitgang in een samenleving een impuls kunnen geven. Wat weer kan leiden tot een betere overleving van die samenleving.

Onverwerkt chemisch Foliumzuur

De van nature voorkomende varianten van Folate, Di-Hydro-Folate (DHF) of Tetra-Hydro-Folate (THF), zijn vrij instabiele verbindingen, wat ze ongeschikt maakt om in voedingsmiddelen of supplementen te verwerken. Chemisch Foliumzuur is veel stabiel. Vandaar dat dit de vorm is die gebruikt wordt als supplement, en voor de Food Fortification.

Wat gebeurt er eigenlijk als we chemisch Foliumzuur toevoegen aan ons lichaam?

Normaal zit in voeding Di-Hydro-Folate (DHF).

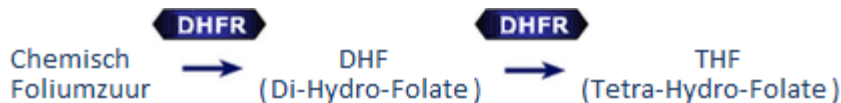
Dit moet door het lichaam omgezet worden naar Tetra-Hydro-Folate (THF).

Het enzym dat voor dezer omzetting nodig is, DHFR (Di-Hydro-Folate Reductase), heeft de eigenschap dat het de reactie nogal langzaam laat verlopen. De omzetting van DHF naar THF verloopt dus vrij traag.

Mediterraan dieet

Nu we weten dat de C677T mutatie makkelijker overerft onder invloed van Foliumzuur zou dat ook kunnen verklaren waarom de C677T mutatie bij de Mediterrane bevolkingsgroepen het meest voorkomt.

Het mediterrane dieet bestaat voor een zeer groot deel uit fruit en verse groenten, de groenten zowel gekookt als salades klaargemaakt. Vlees, vis en koolhydraten wordt in kleinere hoeveelheden gegeten. Daarmee zijn de hoeveelheden Foliumzuur die men via voeding binnen krijgt relatief hoog ten opzichte van de andere volken.



Het enzym DHFR wordt ook gebruikt voor de omzetting van chemisch Foliumzuur naar DHF. (Eigenlijk hebben we geluk dat dit enzym deze taak óók op zich wil nemen, anders hadden we deze truc met chemisch Foliumzuur als supplement helemaal niet kunnen gebruiken!) Maar helaas verloopt deze omzetting naar DHF zelfs nòg trager dan de omzetting DHF -> THF.

Dit heeft tot gevolg dat het lang duurt voordat chemisch Foliumzuur door ons lichaam wordt opgenomen. Temeer daar ons lichaam niet alleen druk is met omzetten van DHF uit voeding. Er is ook nog een cyclus gaande die weer DHF oplevert: Methylene-THF wordt in een proces voor DNA-synthese terug omgezet in DHF. En die lading DHF moet óók weer omgezet worden in THF.

Het enzym DHFR heeft dus veel te doen, maar werkt langzaam. Dit heeft tot gevolg dat bij Foliumzuur suppletie er soms heel veel onverwerkt chemisch Foliumzuur in het lichaam rondzweeft. Maar dat dus in zijn chemische vorm onbruikbaar is.

Het lichaam probeert dit tegen te gaan door in de darmen de opname van Folaten uit de voeding te verminderen. Desondanks blijken sommige mensen toch nog Foliumzuurniveaus te hebben die tot ver boven de als maximum gestelde norm gaan.

Onverwerkt Foliumzuur ontstaat niet alleen door overmatige suppletie. Wanneer de verwerking van Foliumzuur in de biochemische pathways een obstructie tegenkomt, bijvoorbeeld doordat het enzym MTHFR (Methylene-THF-Reductase) niet goed werkt, dan kan er hierdoor ook een teveel aan onverwerkt Foliumzuur ontstaan. Hiermee is overmatige suppletie met Foliumzuur dus extra schadelijk voor mensen met MTHFR deficiency.

HSP

Er is de afgelopen twee decennia steeds meer aandacht gekomen voor hypergevoeligheid. Blijkbaar kunnen niet-autistische mensen ook hypergevoelig zijn. In 1996 heeft Elaine Aron het begrip 'Hoog Sensitief Persoon' (HSP) geïntroduceerd, in het boek "Hoog Sensitieve Personen; Hoe blijf je overeind wanneer de wereld je overweldigt."

In haar boek beschrijft zij uitgebreid hoe het voelt om hoogsensitieve zenuwen te hebben (zonder daar overigens mogelijke fysiologische oorzaken voor aan te dragen). Voor veel mensen was dit de herkenning, en èrkenning, die ze lang hadden gemist.

Zoals voor Daphne Deckers. Zij schrijft: "Ik bèn geen kleinzerige bangerik; ik ben een 'Hoog Sensitief Persoon'. Kijk, daar kun je mee aankomen."

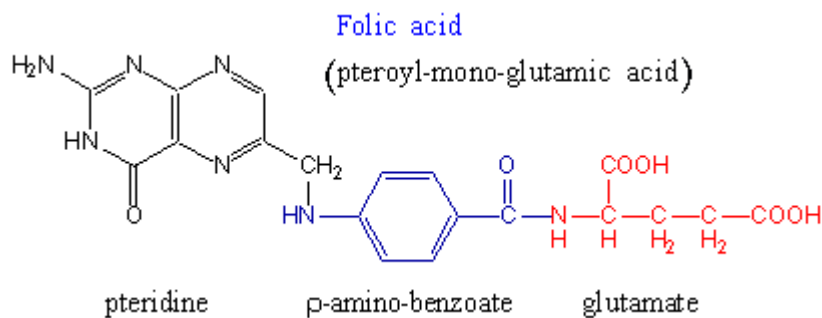
Elain N. Aron publiceerde haar boek in 1996. Hoewel Folic Acid Fortification in de USA pas verplicht werd in 1998, werd er een aantal jaren daarvoor al aan heel wat voedingsmiddelen foliumzuur toegevoegd.

Wat is chemisch Foliumzuur?

Hoe erg is het eigenlijk om veel onverwerkt chemisch Foliumzuur in het lichaam te hebben?

De chemische naam van Foliumzuur is "Pteroyl-Mono-Glutamic Acid".

Dit (niet in de natuur voorkomende) molecuul zou je kunnen zien als de basisvorm van Folate: alle Folaatvormen in het lichaam hebben in de basis deze vorm, met wat kleine toevoegingen eraan. In de naam herkenbaar als "hydro" (H, waterstof), "methyl" (CH₃) of "methylene" (CH₂).



Zoals je op het plaatje hierboven kunt zien bestaat Pteroyl-Mono-Glutamic Acid (Foliumzuur) uit drie stukjes: Pteridine, P-Amino-Benzoaat en Glutamate. Voor ons is het belangrijk wat nader in te gaan op dit laatste stukje: de Glutamate.

Hoewel Foliumzuur als B-vitamine ook wateroplosbaar is, wordt het teveel aan Foliumzuur in het lichaam niet allemaal zomaar weer uitgescheiden met de urine. Het lichaam kan een teveel aan Foliumzuur afbreken in de drie stukjes waaruit het is opgebouwd. Daarmee komt er dus extra Glutamate vrij.

Poly-Glutamate

Ook natuurlijk Foliumzuur kan de Glutamate-belasting doen toenemen. De in de natuur voorkomende vormen van Folate zijn vaak Poly-Glutamaten. Dat wil zeggen: ze bevatten meer dan één Glutamate-groep. Folate kan echter maar met één Glutamate-groep opgenomen worden door de darmen. De andere Glutamate-groepen moeten dus eerst afgekoppeld worden. Dit vrije Glutamate kan dan apart door de darmen opgenomen worden.

Glutamate

Glutamate (Ned.: Glutamaat) werkt in de hersenen en in de perifere zenuwen als neurotransmitter. Het heeft als taak zenuwen te activeren (excitatory).

Vanwege de prikkelende functie op de zenuwen is het niet de bedoeling dat Glutamate zomaar los in het lichaam voorkomt. Het lichaam zelf gaat hier zeer omzichtig mee om en zorgt ervoor dat Glutamate normaal gesproken binnen de zenuwcellen opgeslagen blijft. Alleen als het als prikkel moet fungeren wordt het Glutamate uit de cel in de synaptische spleet gestoten. Om opgevangen te worden door de Glutamate-receptoren van de volgende zenuwcel, die daardoor dan geprikkeld wordt.

Na z'n prikkel functie volbracht te hebben wordt het Glutamate vanuit de ontvangende zenuwcel getransporteerd naar een cel met ondersteunende functie. Deze cellen, de glial cells, zetten Glutamate om in onschadelijk Glutamine. Dit Glutamine kan dan rustig buiten de cellen vervoerd worden en een eindje verderop weer opgenomen worden. En dan kan het, nadat het eerst weer terug is omgezet in Glutamate, hergebruikt worden voor een nieuwe prikkeloverdracht.

Glutamate wordt een "excito-toxin" genoemd. Het heeft een toxische (giftige) werking omdat een teveel aan Glutamate de zenuwen zo erg kan prikkelen dat dit zelfs uiteindelijk tot de dood van zenuwcellen kan leiden. Verder ondrukt Glutamate ook nog het afweersysteem.

De hoeveelheid vrij Glutamate moet dus binnen de perken blijven. Helaas is niet alleen een te hoog Foliumzuurniveau verantwoordelijk voor de toename van vrij Glutamate. Ook diverse smaakstoffen en kunstmatige zoetstoffen worden in Glutamate omgezet. Verder leidt een te laag bloedsuikergehalte tot de productie van extra Glutamate. En ook andere lichaamsprocessen zoals ontstekingen of stress.

Al met al kan de belasting van de zenuwen door Glutamate flink toenemen. Dit veroorzaakt hypersensitieve zenuwen, zowel in de hersenen als in de perifere zenuwen, waardoor men hypergevoelig wordt (zie kader: "HSP"). (Glutamate mag dan an sich de Blood Brain Barrier niet passeren, de verschillende vormen van Foliumzuur doen dat wel.)

Smaakversterkers en kunstmatige zoetstoffen

Omdat Glutamate de blood-brain barrier niet kan passeren gaat men er vanuit dat de invloed van Glutamate in voeding wel mee zal vallen. Glutamate heeft echter wel direct effect op de hypothalamus en de werking van de perifere zenuwen.

Nancy Mullan MD raadt aan zo min mogelijk Glutamate via voeding te nemen en ook zo min mogelijk stoffen die door het lichaam in Glutamate worden omgezet.

De smaakversterkers E621 t/m E625 bevatten Glutamate. Glutamate heeft een bepaalde smaak. Deze smaak wordt zelfs tegenwoordig als vijfde smaak erkent, naast zoet, zout, zuur en bitter. Deze vijfde smaak heeft ook een eigen naam: "Umami".

Glutamine, populair als supplement omdat het goed is voor de darmen, kan in Glutamate worden omgezet. Ook smaakversterker E620 bevat Glutamine.

Verder kunnen de zoetstoffen in de Aspartaat familie ook worden omgezet in Glutamate, zoals de bekende zoetstof "Nutrasweet".

GABA

Glutamate heeft een zenuwprikkelende functie. Er is een andere stof actief in de zenuwcellen die de overprikkeling tegen gaat met een kalmerend effect: Gamma-Amino-Butyric Acid (GABA, Gamma-Amino-Buterzuur).

GABA wordt in de hersenen gesyntheseerd uit Glutamate. De omzetting van Glutamate naar GABA verloopt met het enzym GAD (Glutamic Acid Decarboxylase). Als cofactors heeft dit enzym (de juiste vorm van) vitamine B6 (Pyridoxal-5-Phosphate dus) en magnesium nodig.

GABA en Glutamate horen met elkaar **in balans** te zijn.

Als het lichaam onder een vorm van stress komt te staan (dat kan ook door een verwonding of ontsteking zijn), dan wordt de hoeveelheid Glutamate verhoogd.

Daaropvolgend wordt in normale omstandigheden ook de hoeveelheid GABA verhoogd. Er wordt dan meer Glutamate omgezet in GABA.

Als er echter een probleem is met de omzetting van Glutamate naar GABA, bijvoorbeeld door B6-tekort of Magnesium-tekort, dan duurt deze omzetting langer en raken Glutamate en GABA uit balans. Er is dan te weinig GABA om het prikkelende effect van het overschot aan Glutamate te dempen. Met als gevolg dat het excito-toxische effect van Glutamate optreedt, wat de zenuwen kan beschadigen.

Glutamate en Autisme

Men vermoedt dat Glutamate een rol speelt bij het ontstaan van Autisme.

Als tijdens de periode van het ontstaan van de hersenen het Glutamate niveau in de hersenen om de één of andere reden verhoogd is, dan zullen er in de hersenen meer Glutamate-receptoren aangemaakt worden.

Hypoglycemie

Na inname van suikerhoudende voeding of witmeel producten kan hypoglycemie ontstaan. Het lichaam maakt dan ineens veel insuline aan om de bloedsuikerpiek tegen te gaan. Wanneer er daardoor te weinig glucose de hersenen bereikt gaat het Glutamate-niveau in de hersenen oplopen.

Het gerucht dat kinderen druk zouden worden van suiker kan wellicht aan dit mechanisme geweten worden.

Het eten van eiwitrijk voedsel naast de suiker of koolhydraten kan hypoglycemie voorkomen of beperken.

Het voorgeboortelijke Glutamate niveau kan bij voorbeeld hoger zijn wanneer het kind een vorm van MTHFR deficiency heeft, en de moeder tijdens de zwangerschap veel Foliumzuur tot zich neemt.

De meerdere Glutamate-receptoren zorgen er onder andere voor dat het kind veel sterker zal gaan reageren op prikkels uit de omgeving.

Er zijn diverse vormen van autisme. De verschillende vormen kunnen sterk variëren in IQ: b.v. een IQ dat hoger is dan normaal (Asperger) of een IQ juist veel lager dan normaal (Klassiek Autism).

Aannemelijk is dat matig verhoogde voorgeboortelijke Glutamate niveaus leiden tot een hoger IQ (door de meerdere Glutamate-receptoren) maar dat sterk verhoogde voorgeboortelijke Glutamate niveaus de zenuwen zodanig kunnen beschadigen dat juist zwakbegaafdheid een gevolg is.

Ook lijkt er qua soort intelligentie een verschuiving naar de 'Bèta' kant te zijn. Alle vormen van autisme kenmerken zich door een wat achterblijven van de taalontwikkeling, ook die met een gewoon of verhoogd IQ.

Of dit daadwerkelijk een andere vorm van intelligentie is is niet bekend. Het zou ook gedragsmatig verklaard kunnen worden doordat deze mensen de prikkels van menselijke interactie wat vaker uit de weg gaan.

Genetisch testen

De wetenschap is nu zover dat van de meeste enzymen de meest voorkomende mutaties wel bekend zijn. Daar kan ook op getest worden. En, afhankelijk van wat daar uit komt, kan het voedingspatroon van de patiënt aangepast worden en kan hij/zij de op zijn/haar situatie aangepaste supplementen gaan nemen. (Er zijn in de USA al enkele instituten die deze testen uitvoeren en aan de hand daarvan aanbevelingen doen voor voeding en supplementen.)

Dit is een totaal nieuwe benadering van zorg. Het is de bedoeling dat de chemische medicijnen van de farmaceutische industrie pas in tweede instantie worden aangewend wanneer deze eerste benadering niet de gewenste resultaten blijkt op te leveren.

Demyelation

Dat B12-tekort leidt tot demyelation van de zenuwen is wetenschappelijk aangetoond, o.a. door biopsies. Men legt de oorzaak bij gebrek aan methylering. Het mechanisme achter deze demyelation is echter nog niet ontrafeld.

Na de verhandeling over Glutamate begin ik me af te vragen of de demyelation wel de oorzaak is van de zenuwschade. Of misschien juist een gevolg?

Het zou wellicht zo kunnen zijn dat een teveel aan Glutamate de zenuwen beschadigd, en dat als een zenuw uiteindelijk niet meer werkt, demyelation ervan ook niet meer nodig is. Temeer daar er andere ziekten zijn waarbij de zenuw beschadigingen ook veroorzaakt worden door problemen met Glutamate, zoals ALS (Amyotrofische Laterale Sclerose) en MS (Multiple Sclerose).

Voor MTHFR deficiëntie wordt hier al mee geëxperimenteerd.

Omdat het in geval van MTHFR deficiëntie beter lijkt te zijn om geen gewoon Foliuimzuur te nemen worden er diverse middelen genomen als alternatief:

- Folinic Acid
- Methyl-THF
- Methyl-Cobalamine

Het beste alternatief lijkt Folinic Acid te zijn. Dit medicijn, waarvoor een recept nodig is, wordt in het lichaam direct omgezet in Methyl-THF, dus zonder gebruik te maken van het enzym MTHFR.

Folinic Acid werd aanvankelijk alleen gegeven aan kankerpatiënten die chemotherapie krijgen om het DHFR enzym te remmen (zoals Methotrexate en opvolgers daarvan). Deze chemo zorgt ervoor dat er slechts weinig Methylene-THF ontstaat, maar daarmee dus ook weinig Methyl-THF. Folinic Acid kan de methylatie op gang brengen doordat het direct wordt omgezet in Methyl-THF.

Ook Methyl-THF zelf kan worden genomen als supplement. Dit heeft als nadeel dat het direct de blood-brain barrier kruist. En een verhoogd Methyl-THF niveau in de hersenen veroorzaakt bijwerkingen.

Methyl-Cobalamine wordt genomen om op een directe manier de methylatie te versterken.

Naar Deel 4

MTHFR deficiency ligt vaak ten grondslag aan het minder goed functioneren van het enzym MTHFR. Dit heeft vervolgens effect op de hoeveelheid actief B12 . Maar dit is beslist niet de enige factor die van invloed is.

In Deel 4 wordt een overzicht gegeven van de andere factoren die een samenhang hebben met de werking het enzym MTHFR en de invloed ervan op de Methionine Salvation Pathway.

DEEL 4

Verdere Factoren

Methylene-THF-Reductase cofactors

De vitaminen B3 en B2 zijn nodig als cofactor om het enzym Methylene-THF-reductase zijn werk te kunnen laten doen. De naam van B3 is Nicotinamide, die van B2 Riboflavine.

B3 en B2 moeten echter wel beiden eerst in hun actieve vorm omgezet worden:

- B3 (Nicotinamide) wordt omgezet in NAD⁺ (Nicotinamide Adenine Dinucleotide) of NADP⁺ (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate).
- B2 (Riboflavine) wordt omgezet in FAD (Flavin Adenine Dinucleotide).

Zowel B3 als B2 moeten dus voldoende aanwezig zijn voor het goed functioneren van het enzym MTHFR (Methylene-THF-Reductase).

Bij een gezonde voeding geeft B3 meestal geen probleem.

Met B2 kunnen mogelijk twee problemen optreden:

- MTHFR deficiency kan veroorzaakt zijn door een genetische mutatie. Bij de C677T mutatie laat de FAD cofactor drie keer zo snel los van het MTHFR enzym (bij homozygoot C677T zelfs tien keer zo snel). Hierdoor is het snel uitgewerkt en werkt het MTHFR enzym zodanig slechter dat dat leidt tot een verhoogd Homocysteïne niveau. Dit probleem kan echter ondervangen worden door extra B2 te supplementeren. Het Homocysteïne niveau kan dan weer dalen tot vrijwel normaal.
- Bij de omzetting van B2 naar FAD speelt schildklierhormoon T4 nog een rol. Bij een traagwerkende schildklier wordt B2 niet snel genoeg omgezet in FAD, zodat het MTHFR enzym slechter gaat werken.

Schildklier

Of een schildklier traag werkt kan gemeten worden: over het algemeen is dan het hormoon TSH (Thyroid Stimulating Hormone) verhoogd.

Hoewel de standaard is dat TSH-waarden tussen 0.5 en 4.5 mE/L normaal zouden zijn, duidt volgens de Belgische endocrinoloog en CVS specialist Francis Coucke een TSH-waarde van hoger dan 2 mE/L al op een trager werkende schildklier.

Alcohol en/of Candida-woekering

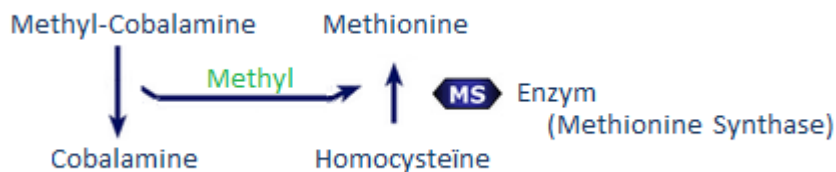
Wanneer men alcohol drinkt wordt de alcohol (chemische naam: Ethanol) zeer snel omgezet in een ander giftig product: Acetaldehyde. Vervolgens wordt deze giftige stof verder afgebroken met behulp van een enzym (ALDH, Aldehyde Dehydrogenase). Deze omzetting gaat echter veel langzamer. Het is de aanwezigheid van deze stof, Acetaldehyde, waarom je je met een kater zo ellendig voelt.

In de darm is van nature een darmschimmel aanwezig met de naam *Candida Albicans*. In de normale situatie blijft de hoeveelheid van deze schimmel binnen de perken, maar er kunnen situaties optreden waardoor deze schimmel gaat woekeren.

Mensen met Candida-woekering hebben dat meestal niet in de gaten. Vaak hebben ze veel zin in koolhydraten (suiker en meelproducten), want de candida gebruikt dit als voedsel. Candida zet koolhydraten om in Ethanol (alcohol dus). Deze Ethanol wordt zeer snel in het lichaam omgezet naar Acetaldehyde (net zoals na alcoholconsumptie). Dus, ondanks dat men geen alcohol gedronken heeft, krijgt men toch te maken met een katerig gevoel.

Dit is een hele vervelende situatie. Degene met een kater vanwege alcoholgebruik zou zich kunnen voornemen de volgende keer niet zo veel te drinken. De Candida patiënt blijft zich ellendig voelen (want de schimmel blijft maar Ethanol produceren), en hij of zij mag gaan raden hoe dat komt!

Acetaldehyde heeft een destructieve werking op het enzym Methionine Synthase (MS). Dit enzym helpt in de Methionine Salvation Pathway om Homocysteïne weer terug om te zetten in Methionine.



Als dit enzym niet goed werkt omdat het beschadigd is door de Acetaldehyde kan de methyl-Cobalamine z'n methylgroep niet afgeven.

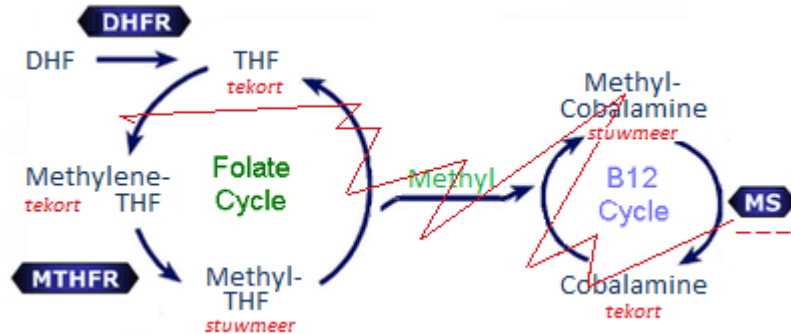
Er ontstaat dan dus een methyl-Cobalamine stuwmeer.

Lood, kwik en aluminium

Naast alcohol (Ethanol) hebben ook een aantal metalen een slecht effect op de Methionine Salvation Pathway.

Lood, kwik en aluminium hebben een remmend effect op het enzym MS (Methionine Synthase). Dit enzym is, samen met B12, essentieel voor het terug omzetten van Homocysteïne naar Methionine.

Vervolgens kan ook het methyl-THF z'n methyl niet meer afgeven, het Cobalamine is immers al verzadigd met methyl. Er ontstaat dus ook een methyl-THF stuwmeer ('Methyl Folate Trap').



En als het methyl-THF z'n methyl niet kan afgeven, wordt het niet terug geconverteerd naar THF, en is er dus te weinig THF om Methylene-THF te vormen. Er komt dus een tekort aan Methylene-THF.

Een **methyl-THF stuwmeer** met een daaropvolgend **Methylene-THF tekort** zijn nu precies ook de gevolgen van een 'B12-tekort door te weinig opname'!

Dus of de Methionine Salvation Pathway nou niet goed werkt vanwege B12-tekort (door te weinig opname), of omdat het enzym Methionine Synthase niet goed werkt: het heeft precies dezelfde effecten op de omliggende reacties.

Wanneer gedacht wordt aan een **mogelijk B12-tekort** is het dus verstandig om ook te **controleren op Candida-woekering**.

Er zijn diverse oorzaken waardoor Candida kan gaan woekeren, zoals antibiotica gebruik, anticonceptiepilgebruik, excessief suiker en witmeel gebruik, om er een paar te noemen.

Het genezen van Candida kan ingewikkeld zijn. In eerste instantie wordt als remedie een diët aanbevolen: een aantal maanden moet men afzien van het gebruik van koolhydraten, zoals suiker en meelproducten, zodat de Candida weinig mogelijkheden meer heeft om zich in leven te houden.

Post-Viraal Syndroom

Het Post-Viraal Syndroom houdt in dat na een doorgemaakte virus-infectie de persoon niet echt beter wordt maar, soms levenslang, klachten houdt als vermoeidheid en onduidelijke pijnen. Heel vaak betreft dat EBV (Epstein-Barr-virus (ziekte van Pfeiffer)) of CMV (Cytomegalo-virus).

Nu blijkt ongeveer de helft van de populatie besmet met CMV, en met EBV zelfs bijna de hele bevolking. En daarvan krijgt dus lang niet iedereen het Post-Viraal Syndroom! Er moet dus een andere factor zijn. Een laag B12-niveau zou hier een rol in kunnen spelen.

Post-Vaccinaal Syndroom

In zijn boekje "Vitamine B12-tekort" vertelt Hans Reijnen (arts en B12-specialist) dat een aanzienlijk aantal van zijn patiënten met B12-tekort ook last had van Post-Vaccinaal Syndroom.

Nitro stress en B12

Een wat laag B12-niveau kan in gewone omstandigheden waarschijnlijk niet zo veel kwaad. Dit wordt echter anders wanneer het lichaam ziek wordt.

Bij een infectieziekte wordt er in het lichaam een overmaat aan Stikstof-Mono-Oxide (NO, Nitric Oxide) gevormd.

Het was al langer bekend dat lachgas (N₂O, Di-Stikstof-Mono-Oxide of Nitrous Oxide) B12-moleculen (Cobalamine) kan beschadigen. Lachgas werd vroeger veel, en nu nog wel, gebruikt als narcosemiddel. Omdat het lachgas de vrije B12-moleculen beschadigt hebben mensen met een laag B12-niveau grote kans daar vervelende nawerkingen van te hebben.

Nu is bekend geworden dat ook het lichaamseigen **NO** (Stikstof-Mono-Oxide of Nitric Oxide) het vrij **Cobalamine kan beschadigen**. En wel **onder invloed van licht**.

NO wordt door het lichaam aangemaakt door omzetting van het aminozuur Arginine. NO bevordert de bloedsomloop doordat het een vaatverwijdend effect heeft. Ook bevordert het de aanmaak van bepaalde immuuncellen.

NO wordt echter in grotere hoeveelheden door het lichaam geproduceerd als er sprake is van infectie. Ook bij zoiets als whiplash wordt veel meer NO geproduceerd (zogenoemde 'steriele infectie').

Sommige infecties zijn chronisch. Zoals bijvoorbeeld het geval is bij infectie met een virus uit de Herpesfamilie; deze virussen blijven voor de rest van het leven in het lichaam aanwezig. Meestal in slapende toestand, maar als het lichaam, door bijvoorbeeld zoiets simpels als stress, in een toestand van verminderde afweer komt, dan speelt zo'n virus vaak weer op.

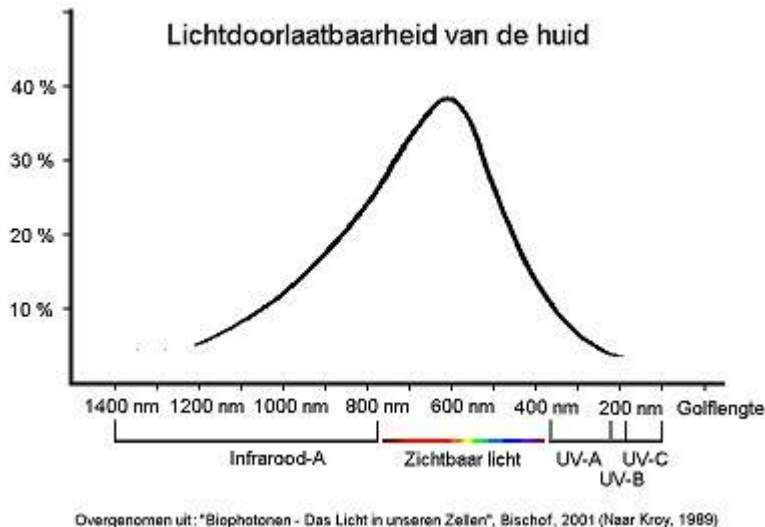
Ten eerste worden bij vaccinaties virussen ingebracht. Deze veroorzaken een toename van NO in het lichaam, waardoor vrije B12-moleculen beschadigd kunnen raken. (Het zelfde effect als bij Post-Viraal Syndroom.)

Vaak bevatten vaccinaties ook nog kwik. Kwik heeft een remmende werking op het enzym MS (Methionine Synthase). Op deze manier wordt bij het Post-Vaccinaal Syndroom de methylatie op twee manieren verstoord.

Zwanger en veel zonnebaden? Geen goede combi!

Voor vrouwen die zwanger willen worden is het heel belangrijk om voldoende Foliumzuur in het lichaam te hebben i.v.m. kans op openrugsyndroom (door de eerder genoemde problemen met DNA-synthese). Daarom wordt hun tegenwoordig aangeraden om voorafgaand aan - en in de eerste weken van de zwangerschap Foliumzuur supplementen te slikken.

Onze huid blijkt gedeeltelijk doorlaatbaar te zijn voor licht (translucent).



Van Infrarood licht en Ultraviolet licht wordt slechts 5% door de huid doorgelaten. Maar van het gewone zichtbare licht wordt wel grofweg 1/3 deel doorgelaten.

En precies door deze doorgelaten lichtfrequenties van het zichtbare licht wordt vrij Cobalamine het meest beschadigd!

Bij het beschadigen van Cobalamine door NO onder invloed van licht gaat het om vrij Cobalamine dat niet gebonden is aan een methyl-groep of een adenosyl-groep. Als door een laag methyl-THF niveau het Cobalamine lang moet wachten op een methylgroep dan loopt het de kans beschadigd te raken door NO.

Dit beschadigde Cobalamine wordt door het lichaam afgevoerd met de urine. Iedere keer dat een infectie opstaat gaat het lichaam dus B12 verbruiken.

Bij chronische infectie is het aan te raden om B12 te supplementeren, om zo een uiteindelijke uitputting van de B12-voorraad te voorkomen.

Minstens zo belangrijk is wellicht het voorkomen van Foliumzuur-tekort, door bijvoorbeeld Alcohol te vermijden en te stoppen met de pil.

Dat ook veel zonlicht kan leiden tot Foliumzuur-tekort werd ontdekt in Brazilië. Extreem veel zonnebaden, op vakantie of op de zonnebank, zou voor zwangere vrouwen dan ook afgeraden moeten worden!

Mechanisme

Het mechanisme hierachter is niet precies bekend. Wel bekend is dat vrij B12 (cobalamine) beschadigd wordt (door NO) onder invloed van licht. Wellicht is het mechanisme als volgt: Beschadigd vrij B12 wordt uitgescheiden in de urine. Het aanwezige methyl-THF kan z'n methylgroep niet voldoende kwijt ('Methyl Folate Trap'), waardoor er niet genoeg THF terug komt om omgezet te worden in Methylene-THF (dat zo belangrijk is voor het voorkomen van geboortefwijkingen).

MTHFR up- en downregulating factors

Na deze uitgebreide verhandelingen over Methylene-THF-Reductase deficiëntie lijkt het een vaststaand gegeven hoeveel methyl-THF er in iemands lichaam beschikbaar komt. Maar dat ligt wat genuanceerder:

De hoeveelheid van het enzym **MTHFR** (Methylene-THF-Reductase) **is niet altijd constant.**

De werking van het enzym MTHFR (Methylene-THF-Reductase) kan namelijk door het lichaam bijgesteld worden.

Onder bepaalde omstandigheden gaat het lichaam *meer* MTHFR aanmaken:

- Wanneer het Homocysteïne niveau verhoogd is
- Wanneer in de cellen de eiwitsynthese niet helemaal goed verloopt (Unfolded Protein Response)

Of het lichaam gaat juist *minder* MTHFR aanmaken:

- Wanneer er veel activiteit is van SAM (S-Adenosyl-Methionine)

Homocysteïne verhoogd

Homocysteïne is een schadelijke stof voor vooral de weefsels waarin de cellen snel vernieuwen. Het is logisch dat als het Homocysteïne niveau oploopt, het lichaam constateert dat de normale afbraak route (de Transsulfuration Pathway) het blijkbaar niet helemaal aan kan. En dus gaat zoeken naar een andere weg om het Homocysteïne niveau weer wat omlaag te krijgen.

Dat kan door het Homocysteïne maar wat meer te recyclen tot Methionine. maar daarvoor is dan meer methyl nodig. Door de hoeveelheid MTHFR te verhogen zorgt het lichaam ervoor dat er meer methyl-THF aangemaakt kan worden, om het methyl aan te kunnen leveren dat voor de Homocysteïne recycling nodig is in de Methionine Salvation Pathway.

HPU

Mensen met HPU hebben een tekort aan B6 en zink. B6-tekort leidt er toe dat het enzym CBS (Cystathionine-Beta-Synthase) niet goed werkt. Dit heeft invloed op de Transsulfuration Pathway: Homocysteïne kan niet goed afgevoerd worden en zal zich ophopen.

Door upregulation van het enzym MTHFR probeert het lichaam dit tegen te gaan; dit brengt de recycling van Homocysteïne wat meer op gang.

Helaas: de HPUer heeft ook een tekort aan zink. En zink is nodig als co-factor voor de beide enzymen die helpen bij de Homocysteïne recycling (MS (Methionine-Synthase) en BHMT (Betaine-Homocysteïne-Methyl-Transferase)).

Daardoor zal de HPUer toch een verhoogd Homocysteïne niveau hebben, ondanks wellicht prima B12- en Foliumzuur-niveaus.

Unfolded Protein Response

Methionine is ook nodig voor eiwit-synthese.

Veel van onze weefsels bestaan voor een groot deel uit eiwitten. En ook enzymen worden voor een deel uit eiwitten opgebouwd.

Een eiwit bestaat uit aminozuren. Deze zitten aan elkaar in een bepaalde volgorde, specifiek voor dat eiwit. De recepten voor ieder eiwit liggen opgeslagen in ons DNA. En ons DNA ligt opgeslagen in de celkern.

Het maken van een eiwit begint bij het openspleten van het DNA. De dubbele spiraal rolt open en de de basen komen bloot te liggen. De volgorde van de basen wordt gecopiëerd naar mRNA (messenger RNA).

Het mRNA gaat met het recept voor het bepaalde eiwit de celkern uit om het een eindje verderop af te leveren bij het eiwitfabriekje in de cel. In het Granulair Endoplasmatisch Reticulum zitten fijne korreltjes, de Ribosomen, waarin de eiwitten vervolgens geproduceerd worden.

Ieder groepje van drie basen (triplet) codeert voor één van de twintig aminozuren waaruit de eiwitten kunnen bestaan. Ook voor de betekenis "einde" (van het recept) zijn er triplets. Er is echter geen aparte code voor "begin", de code voor Methionine wordt óók gebruikt om het begin van een recept aan te geven. En omdat een recept dus altijd begint met "Methionine", moet er voldoende Methionine aanwezig zijn om een eiwit te kunnen maken. (Die begin-Methionine wordt dan later meestal weer van het eiwit afgeknipt en hergebruikt.)

Eiwitten zijn zo lang dat ze opgevouwen moeten worden om hanteerbaar te blijven.

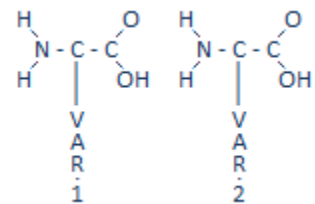
Als dit mis gaat (door bijvoorbeeld calcium-tekort), dan reageert de cel hierop met een bepaalde stress-reactie: de Unfolded Protein Response

Het lijkt daarom zinvol dat als de eiwitsynthese niet helemaal goed gaat, het lichaam probeert dit proces te ondersteunen met de aanmaak van meer Methionine. En dus met het stimuleren van de Methionine Salvation Pathway door meer MTHFR aan te maken.

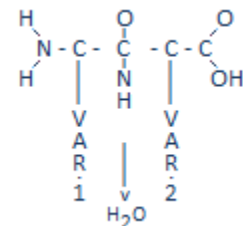
Eiwit synthese

Eiwit wordt gevormd door een lange reeks van aminozuren. De aminozuren kunnen als een soort van lego aan elkaar geklikt worden.

Een aminozuur bestaat uit twee vaste stukjes (de klikdelen, voor ieder aminozuur het zelfde) en een variabel stukje:



Het aan elkaar klikken van twee aminozuren gebeurt onder afscheiding van H₂O (water molecuul):



Op deze manier kunnen aminozuren bijna eindeloos aan elkaar geklikt worden tot zeer lange ketens. Dit heten polypeptide ketens.

Er zijn maar 20 verschillende aminozuren waaruit de eiwitten opgebouwd worden. Iedere stof die uit eiwit bestaat heeft zijn eigen volgorde van aan elkaar geklikte aminozuren.

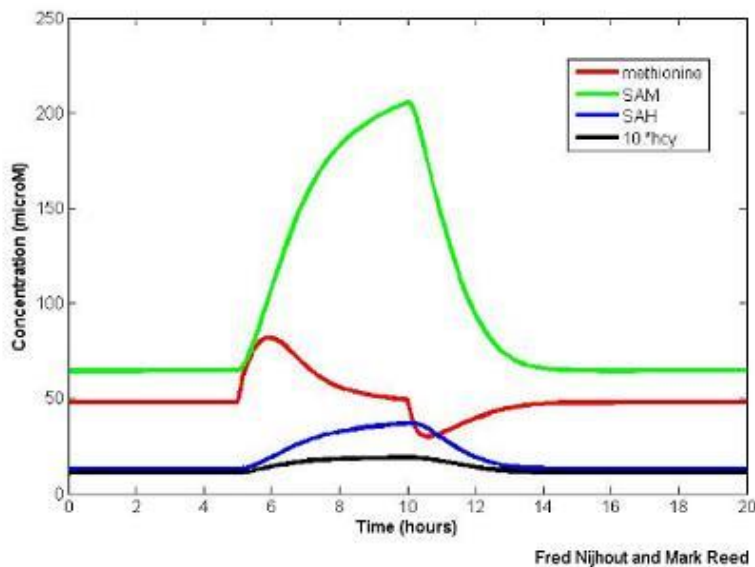
SAM activiteit

Wanneer er veel activiteit is van SAM (S-Adenosyl-Methionine) dan wordt de activiteit van het enzym MTHFR verlaagd. Waardoor er dus minder methyl-THF wordt aangemaakt. En daardoor kan er in de Methionine Salvation Pathway minder Homocysteïne worden gerecycled tot Methionine.

Dit is dus een geval van tegenkoppeling: Als er *méér* SAM gebruikt wordt, komt er juist *minder* Methionine beschikbaar om omgezet te worden in SAM.

Dat lijkt op het eerste gezicht best een beetje onlogisch.

Een paar onderzoekers hebben onderzoek gedaan naar wat er gebeurt als het lichaam een grotere lading Methionine (in voeding) te verwerken krijgt. Het blijkt dat deze lading zo snel mogelijk wordt omgezet in SAM: de hoeveelheid Methionine in het lichaam verhoogd nauwelijks, maar de hoeveelheid SAM loopt flink op



De extra hoeveelheid SAM wordt dan gebruikt voor de verschillende methylatie-processen en er ontstaat het afvalproduct Homocysteïne.

Maar door de verhoogde activiteit van SAM wordt de activiteit van (tenminste) drie enzymen beïnvloed.

Glutathione

Glutathione (Ned.: Glutathion) is de belangrijkste antioxidant in ons lichaam. Het beschermt ons tegen oxidatieve stress. Ook helpt Glutathione de lever met het verwijderen van schadelijke stoffen (ontgiften).

Glutathione wordt in de lever gesynthetiseerd uit Glutamate, Cysteïne en Glycine (waarbij Cysteïne de rate-limiting factor is. Van daar uit wordt het naar de rest van het lichaam getransporteerd.

Cysteïne ontstaat na afbraak van Homocysteïne, in de Transsulfuration Pathway die plaats vindt in de lever.

Wanneer er te weinig Homocysteïne is (b.v. door een Methionine-tekort, of doordat de Transsulfuration Pathway niet goed werkt) dan ontstaat er te weinig Cysteïne. En daarmee ook te weinig Glutathione.

Glutathione is als supplement verkrijgbaar.

De invloed van verhoogd SAM op:

- MTHFR
De activiteit van het enzym MTHFR (Methylene-THF-Reductase), dat nodig is voor de Homocysteïne recycling tot Methionine, wordt *verlaagd*.
- BHMT
Ook de extra pathway voor de Homocysteïne recycling tot Methionine, degene die in de lever plaats vindt, wordt beperkt. Doordat de activiteit van het enzym voor deze pathway, het BHMT enzym (Betaïne-Homocysteïne-Methyl-Transferase), *verlaagd* wordt.
- CBS
De activiteit van de Transsulfuration Pathway wordt juist versterkt. Dit gebeurt doordat de werking van het enzym CBS (Cystathionine-Beta-Synthase) *verhoogd* wordt.

Na een grote Methionine-inname wordt er door deze veranderingen van enzym-werking (twee beperkingen en één versterking) dus nog nauwelijks Homocysteïne gerecycled tot Methionine.

Het afvalproduct Homocysteïne wordt nu zoveel mogelijk afgevoerd via de Transsulfuration Pathway en verder verwerkt tot andere nuttige stoffen.

Dit mechanisme zou in de tijd van de jager/verzamelaars z'n nut kunnen hebben gehad.

Toen was er maar af en toe de beschikking over een grote hoeveelheid vlees (dat veel Methionine bevat).

Vlees kun je niet lang bewaren en werd dus relatief snel opgemaakt. Waardoor de mensen op sommige momenten vrij grote hoeveelheden Methionine te verstouwen kregen. In plaats van het bijvoorbeeld op te slaan, probeert het lichaam deze extra hoeveelheid dus zo snel mogelijk weg te werken.

De rest van de tijd kregen ze via het eten van noten en zaden genoeg Methionine binnen, waardoor een Methionine-voorraad in het lichaam ook helemaal niet nodig was.

Protein Folding

Cysteïne is ook nodig om aangemaakte lange eiwitten op te vouwen. Als er echter te weinig Cysteïne zou dreigen te zijn kan het lichaam de benodigde Cysteïne weer vrij maken uit Glutathione.

Co-enzym A

Cysteïne maakt (samen met B5 (Pantotheenzuur)) ook deel uit van Co-enzym A. Co-enzym A is in de cellen nodig voor de verbranding van Glucose en vetten.

Cysteïne is een aminozuur dat voorkomt in gewone eiwit-rijke voeding. Cysteïne via voeding of supplement remt het enzym CBS, zodat de Cysteïne-toevoer ongeveer constant zal blijven. Als supplement is Cysteïne niet goed verdraagbaar; het is dan beter om Cystine te nemen (bestaande uit twee Cysteïne moleculen aan elkaar) of Glutathione.

Stress

Het hierboven beschreven mechanisme van SAM komt niet handig uit in onze jachtige samenleving. De aanmaak van Adrenaline (uit Noradrenaline) is ook een methylatie-reactie. Iedere keer dat we ook maar onder enige stress staan is er dus meer methyl nodig.

Helaas gaat ons lichaam ons dat meerdere methyl niet echt leveren. (Sterker nog, door de reacties van het lichaam op de verhoogde activiteit van SAM gaat er juist *minder* methyl beschikbaar komen!)

Bij **stress** wordt er **meer Adrenaline** aangemaakt. Om het benodigde methyl hiervoor vrij te spelen worden de honderden **andere methylatie-processen** op een iets **lager** pitje gezet.

Dat zal in vroeger tijden niet zo erg zijn geweest. Wanneer stress niet zolang duurt kan het lichaam dat kennelijk wel even lijen. Maar in onze tijd is dat een ander verhaal.

Wij staan eigenlijk vrijwel allemaal chronisch onder stress. Je hoeft je helemaal niet erg gestressed te voelen om toch onder stress te staan.

Neem alleen al het gegeven dat een voor ons normaal koffie-verbruik al leidt tot verhoogde Homocysteïne niveaus, dan kun je wel nagaan dat wij chronisch meer methyl nodig hebben dan ons lichaam voor ons beschikbaar wil stellen.

De gevolgen van chronische stress zullen dus vrijwel allemaal problemen zijn met de vele andere methylatie-processen, die dan langere tijd niet optimaal kunnen verlopen.

Voor degenen met MTHFR deficiency is het allemaal nog een tandje erger. Zij hebben immers van nature al minder methyl beschikbaar voor alle methylatie-reacties. Zij zullen daardoor wat eerder aan lopen tegen de gevolgen van chronische stress.

Type-A Persoonlijkheden

Mensen met slechter werkende Transsulfuration Pathway, bijvoorbeeld door een CBS-enzym deficiëntie, zullen juist weer meer stress-bestendig zijn dan normaal.

Doordat bij hen het Homocysteïne niveau oploopt gaat als bescherming daartegen het MTHFR enzym juist weer beter werken. Zij hebben bij stress dus niet zo snel last van methyl-tekort (en behoren daarmee tot de zogenoemde "over-methylators").

Dit komt overeen met de beschrijving van de Type-A Persoonlijkheden. Ze hebben voldoende Adrenaline beschikbaar om zich vaak en lang op te winden, maar kunnen dan ook ineens een hartaanval krijgen. Het alsmaar verhoogde Homocysteïne niveau heeft dan uiteindelijk tot beschadiging van hart en bloedvaten geleid.

Methionine-rijke voeding

Er zijn verschillende supplementen beschikbaar om de methyleringsprocessen te ondersteunen. Maar er is ook nog een tamelijk simpele oplossing voor ons gebrek aan methyl. Gewoon wat meer Methionine-rijk voedsel te eten! Dan komt er meer SAM beschikbaar voor onze methyleringsprocessen.

Een heleboel mensen doen dat intuïtief ook. Het is in onze westerse maatschappij gewoon om iedere dag vlees te eten, en de porties daarvan zijn echt niet altijd erg bescheiden. Ook andere Methionine-houdende voeding zoals kaas en eieren worden vaak wel dagelijks verorberd.

Op die manier is men niet afhankelijk van de recycling van Homocysteïne tot Methionine. En maakt het dus ook niet zoveel uit dat het lichaam die recycling op een laag pitje zet.

Er zitten echter wel nadelen aan de Methionine-rijke voeding als oplossing van het methyl-probleem.

- **Vicieuze cirkel**
Doordat het lichaam naar aanleiding van de verhoogde SAM-activiteit de Homocysteïne recycling tot Methionine op een laag pitje zet, blijf je Methionine-rijk voedsel nodig hebben. Het heeft iets van een verslaving: een mechanisme dat zichzelf in stand houdt.
- **Foliumzuur wordt minder goed opgenomen**
Doordat het MTHFR enzym verminderd werkzaam is wordt Foliumzuur minder goed opgenomen. En een laag Foliumzuur-niveau gaat weer samen met een laag B12-niveau. (Het lijkt dus niet helemaal toevallig dat in onze fast food wereld een verhoogde vleesbehoefte lijkt samen te gaan met een verminderde behoefte aan verse groente en fruit?)
- **Het Homocysteïne-niveau in het lichaam kan oplopen**
Als er grotere hoeveelheden Methionine worden geconsumeerd, wordt de grotere hoeveelheid Homocysteïne die ontstaat normaal afgevoerd via de Transsulfuration Pathway. Maar dan moet deze pathway wel goed werken (dit kan getest worden met de Methionine-belasting-test, zie kader).

De Methionine-belasting test

Met de Methionine-belasting test meet men nauwkeurig of, en hoeveel, het Homocysteïne niveau verhoogd raakt na inname van een vaststaande hoeveelheid Methioninen.

Deze test wordt gedaan omdat Homocysteïne zo'n schadelijke stof is (het kan o.a. hart- en vaatziekten veroorzaken).

Als na de test blijkt dat het Homocysteïne niveau verhoogd raakt na Methionine-inname, dan weet men nog niet waarom dat precies gebeurt, daar is dan nader onderzoek voor nodig.

SAM en Magnesium

Om Methionine om te zetten in SAM is energie nodig, in de vorm van ATP (Adenosine-Tri-Phosphate). ATP wordt in de cellen gegenereerd door verbranding van Glucose of vetten.

ATP wordt in de cellen bewaard in een bedje van Magnesium. Zonder Magnesium kan het ATP zijn energie niet afgeven. Bij een Magnesium-tekort verloopt de omzetting van Methionine naar SAM dus trager.

Wanneer we dagelijks grotere hoeveelheden **Methioninerijk voedsel** eten moeten we niet raar op kijken wanneer dit de volgende twee gevolgen heeft:

- **Een lager methyl-THF niveau**
zonder dat er sprake hoeft te zijn van een genetische mutatie van het gen voor het MTHFR enzym, en dus ook
- **Een lager B12 niveau**
zonder dat er sprake hoeft te zijn van een B12-tekort (door te weinig opname)

Door onze jachtige levensstijl en het daarbij behorende "stress-dieet" kunnen deze **lagere niveaus** dus **door onszelf geïnduceerd** worden!

Door het eten van veel (Methionine-rijke) dierlijke producten krijgen we wel voldoende B12 binnen, dat wordt opgeslagen in de lever. Maar door bovengenoemde regelmechanismen zal echter het niveau van het vrij circulerende B12 dan toch aan de lage kant blijven.

Methylatie-supplementen

Al met al lijkt het wel zinvol te zijn om de methylatie-processen in ons lichaam te willen ondersteunen. In de USA is er wat meer bekendheid over methylatie en het verband met het MTHFR enzym. Er zijn websites en fora met discussies welke supplementen je kunt nemen om de methylatie-processen te ondersteunen en de verslagen van mensen die daarmee experimenteren.

Hieronder een korte bespreking van de hiervoor meest gebruikte supplementen:

- Methyl-Cobalamine en methyl-THF
- Betaïne (TMG)
- SAM en Methionine

Methyl-Cobalamine en methyl-THF staan het meest in de belangstelling. (methyl-THF is bekend onder de naam Meta-Folin). Deze twee stoffen zitten in de Folate Cycle ná de reactie met het MTHFR enzym en vullen aan daar waar de MTHFR-reactie te kort in is geschoten.

Het "spiritueel dieet"

In de wereld van de spiritualiteit streeft men naar het hebben van een rustige geest en wordt ook de voeding daarop aangepast.

Wat als een spiritueel dieet kan worden gezien kunnen we afkijken van de voeding die in Ashrams gebruikt wordt:

- *wat rijst (voor de koolhydraten)*
- *gemengde blad- en knolgroenten met diverse kruiden klaargemaakt (ook aardappelen worden bij knolgroenten gerekend)*
- *bonengerecht met kruiden klaargemaakt (bonensoort verschilt per dag)*
- *klein zuivelhapje (niet helemaal vergelijkbaar met ons toetje (want niet zoet))*

Kenmerkend is dat het een bescheiden hoeveelheid eiwitten bevat, voornamelijk van plantaardige afkomst (bonen).

Ook Betaïne (TMG) wordt soms als methylatie-supplement gebruikt. Maar dit lijkt echter niet vaak tot spectaculaire verbeteringen te leiden.

Dat is ook wel enigszins logisch: de extra Homocysteïne recycling tot Methionine in de lever waar Betaïne voor nodig is verloopt nog altijd onder invloed van het enzym BHMT. Waarvan de werking verminderd wordt naar aanleiding van verhoogde SAM-activiteit. De aanwezigheid van meer Betaïne zal dan niet echt helpen.

Verder wordt ook SAM gebruikt als supplement (ook wel SAMe genoemd, uitgesproken als 'Sammy'). Omdat deze stof direct de bloed-brein barrière kruist wordt het voornamelijk gebruikt tegen depressies.

Verder is ook Methionine als supplement verkrijgbaar. Methionine wordt, zoals we eerder zagen, zeer snel omgezet in SAM.

Wat dat betreft is het eigenlijk handiger om Methionine via eiwitrijke voeding binnen te krijgen. Dan moet het lichaam eerst nog de eiwitten afbreken om de Methionine vrij te maken - wat tijd kost. Waardoor de hoeveelheid SAM wat minder direct ineens de bloed-brein barrière zal passeren.

Al deze voornoemde supplementen hebben de bedoeling onze methylatie-processen te ondersteunen. Dat is nuttig in geval van MTHFR deficiëntie. Maar ook wanneer we onder stress staan en extra methyl nodig hebben om meer Adrenaline aan te maken.

En met deze opmerkingen over stress en Adrenaline is de cirkel weer rond en eindigt dit verhaal waarmee het begon ...

Het "stress-dieet"

Bij stress gaat het lichaam meer Adrenaline produceren. Door de verhoogde productie van Adrenaline heeft het lichaam meer methyl nodig. En methyl wordt geleverd door het aminozuur Methionine.

Methionine zit voornamelijk in alle eiwitrijke voeding en krijgt men dus binnen door het eten van: vlees, gevogelte, vis, eieren, kaas en andere melkproducten, noten en zaden.



***Een lekker
Methionine-ontbijtje
Verantwoorde voeding die
past bij een gestresste
levensstijl.***