

e-ISSN: 2345-0592	Medical Sciences	
Online issue	Official website: www.medicinsciences.com	
Indexed in <i>Index Copernicus</i>		

Vitamin B₁₂ deficiency: diagnostic and treatment

Justina Ragauskaitė¹

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Vitamin B₁₂ deficiency is a common health problem worldwide. Although the real prevalence of vitamin deficiency in the general population is not known, but it is observed that the incidence increases with age. Vitamin B₁₂ is essential for the normal neurological function of the human body, as well as the production of red blood cells and DNA synthesis. Lack of this vitamin can lead to anemia syndrome, which is characterized by two main symptoms: megaloblastic anemia and / or neuropathy. The causes of vitamin B₁₂ deficiency can be various, including congenital disorders of cobalamin metabolism, absorption, old age. However, the intestinal flora of humans can synthesize vitamin B₁₂, but it cannot absorb it, thus, the vitamin must be obtained with food. The highest level of vitamin B₁₂ are most found in animal liver, red meat, milk and fish. Daily consumption of these foods help people reach the recommended daily rate of vitamin B₁₂ (3.0 µg per day). Diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency usually involves a general blood test, serum determination of vitamin B₁₂, methylmalonic acid (MMA), homocysteine and holotranscobalamin (holoTC). Vitamin B₁₂ deficiency is the most common vitamin deficiency that requires clinical treatment. Hypovitaminosis of vitamin B₁₂ can be treated by intramuscular injection of cyanocobalamin, hydroxocobalamin or by oral vitamin B₁₂. There are also many forms of vitamin B₁₂ supplements that are widely available and effective for most people. In this article, we will review vitamin B₁₂ sources, metabolism in the body, diagnostic and treatment of vitamin deficiency.

Keywords: Vitamin B₁₂, deficiency, metabolism, treatment.

Vitamins B₁₂ trūkumas: diagnostika ir gydymas

Justina Ragauskaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

Kaunas, Lietuva

Santrauka

Vitamins B₁₂ trūkumas yra dažna sveikatos problema visame pasaulyje. Nors tikrasis vitamins trūkumo paplitimas bendrojoje populiacijoje nėra žinomas, tačiau dažnis didėja su amžiumi. Vitamins B₁₂ yra labai svarbus normaliai žmogaus organizmo neurologinėi funkcijai, raudonųjų kraujo kūnelių gamybai ir DNR sintezei. Trūkstant šio vitamins gali pasireikšti anemijos sindromas, kuriam būdingi du pagrindiniai simptomai: megaloblastinė anemija ir (arba) neuropatija. Vitamins B₁₂ trūkumo priežastys gali būti įvairios, įskaitant įgimtus kobalamino metabolizmo, absorbcijos sutrikimus, vyresnis amžius. Nors žmonių žarnyno flora gali sintetinti vitaminą B₁₂, tačiau negali jo absorbuoti, todėl vitamins turi būti gaunamas su maistu. Didžiausias vitamins B₁₂ kiekis yra gyvūninės kilmės kepenyse, raudonoje mėsoje, piene ir žuvyje. Kasdienis šių maisto produktų vartojimas padeda žmonėms pasiekti rekomenduojamą vitamins B₁₂ paros normą (3,0 μg per dieną). Vitamins B₁₂ trūkumo diagnostika dažniausiai apima bendrą kraujo tyrimą, vitamins B₁₂, Metilmalono rūgštis (MMR), homocisteino ir holotranskobalamino (holoTC) nustatymą serume. Vitamins B₁₂ trūkumas yra labiausiai paplitęs vitamins trūkumas, reikalaujantis klinikinio gydymo. Vitamins B₁₂ hipovitaminozė gali būti gydoma cianokobalamino arba hidroskobalamino injekcijomis į raumenis arba geriamaisiais vitaminais B₁₂. Žinoma daugybė vitamins B₁₂ papildų formų, kurios yra plačiai prieinamos ir veiksmingos daugumai žmonių. Šiame straipsnyje apžvelgsime vitamins B₁₂ šaltinius, naudą, jo metabolizmą organizme bei šio vitamins trūkumo diagnostiką ir gydymą.

Raktažodžiai: Vitamins B₁₂, trūkumas, metabolizmas, gydymas.

Įvadas

Vitaminas B₁₂ tapo žinomas mokslo pasaulyje 1920-ųjų pradžioje, kai du amerikiečių gydytojai, Minot ir Murphy pademonstravo, kad sugeba išgydyti anemiją, kuri pirmą kartą aprašyta 1835 m. [1]. Vitaminas B₁₂ (kobalaminas) yra vandenyje tirpus vitaminas, kuris yra labai svarbus normaliai neurologinei funkcijai, raudonųjų kraujo kūnelių gamybai ir DNR sintezei [2]. Vitamino B₁₂ trūkumas pripažintas sveikatos problema beveik prieš 100 metų, ir yra dažna problema visame pasaulyje [3]. Tikrasis vitamino B₁₂ trūkumo paplitimas bendrojoje populiacijoje nėra žinomas, tačiau dažnis didėja su amžiumi [4]. Vitamino B₁₂ kiekis kraujyje <150 pmol / l (<203 ng / l) laikomas biocheminiu trūkumo rodikliu, > 220 pmol / l (> 298 ng / l) rodo pakankamą vitamino kiekį, o intervalas nuo 150 iki 220 pmol / l laikomas vidutiniškai pakankamu [5]. Šiame straipsnyje apžvelgsime vitamino B₁₂ šaltinius, naudą, jo metabolizmą organizme bei šio vitamino trūkumo diagnostiką ir gydymą.

Vitamino B₁₂ šaltiniai

Vitaminas B₁₂ yra cheminis junginys, kuris susideda iš kobalto kaip centrinio atomo ir korino žiedo, kuris gaubia metalo atomą [6]. Dažniausiai natūralios ir aktyvios B₁₂ formos yra adenzilkobalaminas (taip pat žinomas kaip kofermentas B₁₂) ir metilkobalaminas [7]. Nors žmonių žarnyno flora gali sintetinti vitaminą B₁₂, tačiau negali jo absorbuoti, nes sintezės vieta (storoji žarna) yra per toli nuo absorbcijos vietos (plonosios žarnos), todėl vitaminas B₁₂ turi būti gaunamas su maistu [8]. Geriausi šio vitamino šaltiniai yra gyvūnų mėsa ir pienas dėl natūralių bakterijų populiacijų, kurios sintetina vitaminą B₁₂ gyvūnų prieskrandžiuose. Po biosintezės gyvūninės kilmės organizmuose vitaminas absorbuojamas per virškinamąjį traktą ir krauju išnešiojamas į kūno audinius ir skysčius, įskaitant kepenis, raumenis ir pieną. Taigi gyvūninės kilmės kepenyse, raudonoje mėsoje, piene ir žuvyje yra didžiausias vitamino B₁₂ kiekis (lentelė) [9,6]. Kasdienis šių maisto produktų vartojimas padeda žmonėms pasiekti rekomenduojamą vitamino B₁₂ paros normą (3,0 µg per dieną) [11].

1 lentelė. Vitamino B₁₂ kiekis maisto produktuose [10].

Maisto produktas	Vitamino B ₁₂ kiekis (µg) 100g
Kepenys	84
Lašiša	5
Upėtakis	3,5
Jautienos nugarinė	1,4
Pienas	1,2
Jogurtas	1,1
Sūris	0,9
Kiaušinis	0,6
Vištienos krūtinėlė	0,3

Vitamins B₁₂ metabolizmas

Kobalaminai yra laikomi sudėtingiausiais kofaktoriais gamtoje [7]. Maiste svarbiausias jų atstovas vitaminas B₁₂ yra susijęs su baltymais, vadinamais R-baltymais arba R-rišikliais. Norint veiksmingai įsisavinti kobalaminą, būtini tam tikri procesai ir sąlygos, įskaitant tinkamą druskos rūgštis, proteazių ir vidinio faktoriaus (VF) sintezę. Pirmiausia, vitaminas B₁₂ iš maisto baltymų išsiskiria proteolitiniu fermentu pepsinu. Šis fermentas skrandyje išskiriamas kaip pepsinogenas ir yra aktyvuojamas druskos rūgšties. Vėliau vitaminas jungiasi su glikoproteinu haptokorinu, kuris išsiskiria su seilėmis. Plonojoje žarnoje kasos proteazės suardo B₁₂ – haptokorino ryšius, taip sudarydamos B₁₂ – VF kompleksą [12]. Vėlesniame etape B₁₂ – VF patenka į distalinės žarnos ląstelių viršutinį paviršių prisijungdamas prie konkretaus receptoriaus kubilino ir tuomet praeina per ląsteles, įsijungdamas į ląstelių lizosomas [13]. Patekęs į ląstelę, vitaminas B₁₂ atsiskiria nuo VF. Tolimesniam transportavimui kobalaminas jungiasi su kitu baltymu - haptokorinu, kuris yra atsakingas už B₁₂ pernešimą į kepenis, arba su transkobalaminu, kuris sukuria kompleksą su vitaminu B₁₂ – holotranskobalaminu (aktyvia B₁₂ forma). Holotranskobalaminas yra vienintelė aktyvi vitamino B₁₂ frakcija, kurią gali pasisavinti audinių ląstelės [14].

Kitas kobalamino absorbcijos mechanizmas vyksta esant dideliame vitamino B₁₂ kiekiui, pvz. vartojant vitamino papildus. Maždaug ≤1% laisvo kobalamino gali absorbuotis difuzijos būdu į žarnos epitelio ląsteles [15]. Daugiausia nepanaudoto vitamino B₁₂ kaupiama kepenyse ir raumenyse, jo pusinės eliminacijos laikas yra 1-4 metai [16].

Vitaminas B₁₂ sujungia pagrindines biologines funkcijas – metilkobalaminas veikia kaip svarbus metilo grupių nešėjas, todėl jis, kaip fermento metionino sintazės veiksnys, dalyvauja transformuojant homocisteiną į metabolitą metioniną citozolyje. Tolimesni procesai ir metabolinės reakcijos dalyvauja neurotransmiteriu, fosfolipidų, DNR ir RNR sintezėje [17]. Adenozilkobalaminas veikia kaip metilmalonil-koenzimo A (CoA) mutazės

kofaktorius, kuris metilmanoli-CoA paverčia sukcinil-CoA mitochondrijose. Ši reakcija yra susijusi su cholesterolio, riebalų rūgščių ir kelių aminorūgščių katabolizmu [18].

Vitamins B₁₂ stoka

Vitamins B₁₂ suvartojimas išsivysčiusiose šalyse yra pakankamas. Nepaisant to, vitamino B₁₂ trūkumas yra labiausiai paplitęs vitamino trūkumas, reikalaujantis klinikinio gydymo [8]. Yra įvairių vitamino trūkumo priežasčių, įskaitant įgimtus kobalamino metabolizmo, absorbcijos sutrikimus, kuriuos gali sukelti skrandžio gleivinės defektai, lėtinis atrofines gastritas, gastrektomija, malabsorbcijos sutrikimai, žarnyno sąstovis, vaistai ir žarnyno parazitai. Kitos priežastys gali būti vyresnis amžius ir anemija, kuriai būdingas autoimuninis skrandžio parietalinių ląstelių sunaikinimas, dėl kurio trūksta VF [8,19]. Besivystančiose šalyse vitamino B₁₂ trūkumas yra dažnas dėl to, kad paprastai yra mažai suvartojama gyvulinės kilmės maisto, todėl jo suvartojama nepakankamai [20]. Visame pasaulyje veganai ir vegetarai gali patirti kobalamino trūkumą dėl to, kad vengia maisto produktų, kurių sudėtyje yra vitamino B₁₂ [15]. Pagrindis vitamino B₁₂ trūkumo sukeltas sindromas yra anemija, kuriai būdingi du pagrindiniai simptomai: megaloblastinė anemija ir (arba) neuropatija. Megaloblastinę anemiją gali lydėti mažakraujystė, padidėję raudonieji kraujo kūneliai, hipersegmentuoti neutrofilų leukocitai, mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius, mažas trombocitų skaičius. Neuropatijos simptomams būdinga nugaros smegenų degeneracija, propriocepinio pojūčio praradimas, spastiškas apatinių galūnių silpnumas, kai kuriais atvejais depresija ar atminties praradimas. Vitamins B₁₂ trūkumas pasireiškia laipsniškai dėl didelių kūno atsargų. Visų pirma, subklinikinį vitamino trūkumą apibūdina žemas vitamino B₁₂ koncentracijos serume kiekis ir (arba) padidėjusi metilmalonato koncentracija, po kurio seka rečiau pasitaikantis klinikinis trūkumas (megaloblastinė anemija/ neuropatija) [19].

Pagal Vokietijos, Šveicarijos ir Austrijos mitybos draugiją rekomenduojama vitamino B₁₂ paros dozė – 3,0 µg per dieną [11]. Tačiau kai kurie

tyrimų duomenys rodo, kas norint kompensuoti vitamino dienos nuostolius, reikia dar didesnio paros suvartojimo lygio, kuris yra 3,8 – 20,7 µg per parą [21].

Vitamino B₁₂ stokos diagnostika

Pacientams, kuriems įtariamas vitamino B₁₂ trūkumas diagnostika apima bendrą kraujo tyrimą ir vitamino B₁₂ kiekį serume [22]. Tačiau tam, kad būtų nustatytas vitamino B₁₂ trūkumas daugelis tyrėjų siūlo išmatuoti vieną ar kelis papildomus funkcinis biologinius žymenis: Metilmalono rūgštį (MMR), homocisteiną ir holotranskobalaminą (holoTC) [23]. Padidėjusio MMR ir (arba) homocisteino kiekio jautrumas ir specifiskumas pacientams, turintiems simptomų, susijusių su vitamino B₁₂ trūkumu, nėra žinomas [24]. Padidėjusios homocisteino vertės taip pat gali būti folatų ar vitamino B₆ trūkumo, taip pat inkstų funkcijos sutrikimo, hipotirozės ir tam tikrų vaistų pasekmė [25]. Diagnozuojant vitamino B₁₂ deficitą naudojami nuoseklūs algoritmai, pagal kuriuos pirmiausia vertinamas vitamino B₁₂ kiekis serume arba holoTC. Jei yra šių žymenų kiekio sumažėjimas (vitamino B₁₂ < 148 pmol/l arba holoTC < 35 pmol/l), tuomet diagnozuojamas vitamino trūkumas. Jei šių analitų diapazonas yra neapibrėžtas (vitaminas B₁₂ 148-250 pmol/l arba holoTC 35-50 pmol/l), tuomet matuojamas funkcinis būklės rodiklis MMR. Jei randama padidėjusi MMR reikšmė, tuomet yra diagnozuojamas vitamino B₁₂ trūkumas. Alternatyvi diagnostikos strategija yra matuoti ≥ 2 žymenis vienu metu. Šios strategijos turi pranašumą dėl padidėjusio specifiskumo ir jautrumo, tačiau taip pat padidina atrankos ir diagnostikos išlaidas [26].

Vitamino B₁₂ stokos gydymas

Vitamino B₁₂ trūkumas gali būti gydomas cianokobalamino arba hidroskobalamino injekcijomis į raumenis arba geriamaisiais vitaminais B₁₂ [27]. Gydymas injekcijomis susideda iš pradinių įšotinamųjų dozių, po kurių kas mėnesį atliekamos palaikomosios injekcijos. Vieną režimą sudaro 1000 mcg (mikrogramų) vitamino injekcijos per dieną, nuo 1 iki 2 savaičių, vėliau seka palaikomoji 1000 mcg dozė kas 1-3 mėnesius [28]. Didelės geriamojo vitamino B₁₂ dozės (1000 mcg) iš pradžių kasdien, vėliau kas savaitę ir dar

vėliau kas mėnesį yra tokios pat veiksmingos, kaip ir vitamino injekcijos į raumenis [29]. Hematologinis organizmo atsakas į gydymą yra greitas, per 1 savaitę padidėja retikulocitų skaičius, o per 6-8 savaites vyksta megaloblastinės anemijos korekcija [30]. Žinoma daugybė vitamino B₁₂ papildų formų, kurios yra plačiai prieinamos ir veiksmingos daugumai žmonių. Papildo turinys gali svyruoti nuo 50 iki 5000 mcg. Kiekvieno žmogaus organizmas reaguoja skirtingai, tačiau dažniausiai vartojant 1000-2000 mcg tabletes yra pasiekiamas norimas vitamino lygis [31].

Išvados

Vitamino B₁₂ trūkumas yra dažna problema visame pasaulyje, reikalaujanti klinikinio gydymo. Per parą žmogui rekomenduojama suvartoti 3,0 µg vitamino B₁₂, kurio gausu gyvūninės kilmės mėsoje, žuvies produktuose ir piene. Ilgainiui vartojant nepakankamą šių maisto produktų kiekį ar dėl organizmo patologijos gali išsivystyti vitamino B₁₂ hipovitaminozė, kuri diagnozuojama nutačius sumažėjusį vitamino B₁₂ ir holoTC kiekį, bei padidėjusią Metilmalono rūgšties koncentraciją serume. Tyrimuose patvirtinus vitamino trūkumą gydymas gali būti pradedamas vitamino injekcijomis į raumenis arba geriamaisiais vitaminais B₁₂. Abiejų šių vitamino B₁₂ deficito gydymo variantų veiksmingumas yra vienodas, todėl nėra svarbu, kuris bus pasirinktas gydant hipovitaminozę.

Literatūros šaltiniai

1. Martens JH, Barg H, Warren MJ, Jahn D. Microbial production of vitamin B12. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2002;58(3):275–85.
2. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2011;83(12):1425–30.
3. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective. *Clin Med.* 2015;15(2):145–50.
4. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician.* 2003;67(5):979–86.
5. Vitamin B12. In: *Drugs and Lactation Database (LactMed).* National Library of Medicine; 2018.

6. Gille D, Schmid A. Vitamin B12 in meat and dairy products. *Nutr Rev.* 2015;73(2):106–15.
7. Fedosov SN. Physiological and molecular aspects of cobalamin transport. *Subcell Biochem.* 2012;56:347–67.
8. Nohr D Biesalski HK Back El. Vitamin B12. *Encyclopedia of Dairy Sciences.* Oxford, UK, Elsevier; 2011:675-677.
9. Ortigues-Marty I, Micol D, Prache S, Dozias D, Girard CL. Nutritional value of meat: the influence of nutrition and physical activity on vitamin B12 concentrations in ruminant tissues. *Reprod Nutr Dev.* 2005;45(4):453–67.
10. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, et al. Biomarkers of nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 review. *J Nutr.* 2018;148(suppl_4):1995S-2027S.
11. German Society for Nutrition. Reference Values for Nutrient Intake, 1st ed. Frankfurt: Neuer Umschau Buchverlag; 2013.
12. Herbert V. Vitamin B-12: plant sources, requirements, and assay. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(3):852–8.
13. Moestrup SK. New insights into carrier binding and epithelial uptake of the erythropoietic nutrients cobalamin and folate. *Curr Opin Hematol.* 2006;13:119-123.
14. Quadros EV Regec AL Khan KMF et al. . Transcobalamin II synthesized in the intestinal villi facilitates transfer of cobalamin to the portal blood. *Am J Physiol-Gastr L.* 1999;277:G161-G166.
15. Pawlak R James PS Raj S Cullum-Dugan D Lucas D. Understanding vitamin B12. *Analytic Rev.* 2013;7:60–65.
16. Stahl A Hesecker H. Vitamin B12 (cobalamine). *Ernahrungs-Umschau.* 2007;54:594–601.
17. Toohey JI. Vitamin B12 and methionine synthesis: a critical review. Is nature’s most beautiful cofactor misunderstood? *Biofactors.* 2006;26:45–57.
18. Banerjee R Ragsdale SW. The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes. *Annu Rev Biochem.* 2003;72:209–247.
19. Truswell AS. Vitamin B12. *Nutr Diet.* 2007;64(suppl 4):S120–S125.
20. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr.* 2009;89(suppl 2):693S–696S.
21. Doets EL in't Veld PH Szczecinska A et al. . Systematic review on daily vitamin B12 losses and bioavailability for deriving recommendations on vitamin B12 intake with the factorial approach. *Ann Nutr Metab.* 2013;62:311–322.
22. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician.* 2009;79(3):203–208.
23. D.J. Harrington Laboratory assessment of vitamin B₁₂ status *J Clin Pathol,* 70 (2) (2017), pp. 168-173
24. N. Iqbal, D. Azar, Y.M. Yun, O. Ghausi, J. Ix , R.L. Fitzgerald Serum methylmalonic acid and holotranscobalamin-II as markers for vitamin B12 deficiency in end-stage renal disease patients *Ann Clin Lab Sci,* 43 (3) (2013), pp. 243-249
25. J. Kim, H. Kim, H. Roh, Y. Kwon Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance *Arch Pharm Res,* 41 (4) (2018), pp. 372-383
26. Fedosov SN. Biochemical markers of vitamin B12 deficiency combined in one diagnostic parameter: the age-dependence and association with cognitive function and blood hemoglobin. *Clin Chim Acta* 2013;422:47–53.
27. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *Am Fam Physician.* 2017;96(6):384–9.
28. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician.* 2003;67(5):979–86.

29. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3):CD004655.
30. Harmandar FA, Dolu S, Cekin AH. Role of Pernicious Anemia in Patients Admitted to Internal Medicine with Vitamin B12 Deficiency and Oral Replacement Therapy as a Treatment Option. *Clinical laboratory.* 2020;66(3).
31. Simonson W. Vitamin B12 deficiency - detection and treatment considerations. *Geriatr Nurs.* 2018;39(4):477-8.