

## Niedobór witaminy B12 w wieku podeszłym – przyczyny, następstwa, podejście terapeutyczne

### *Vitamin B12 deficiency in old age – causes, consequences and therapeutic approach*

Joanna Zabrocka<sup>1</sup>, Zyta Beata Wojszel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ZUS w Białymstoku

<sup>2</sup> Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

#### Streszczenie

Niedobór witaminy B12 jest powszechny wśród osób starszych, a częstość jego występowania rośnie wraz z wiekiem. Główną przyczyną tego stanu wydaje się być upośledzone wchłanianie kobalaminy z pokarmów. Niedobór witaminy B12 związany jest z istotnymi zaburzeniami hematologicznymi, neurologicznymi i psychiatrycznymi oraz w zakresie przewodu pokarmowego. Korektę poziomu kobalaminy w surowicy oraz ustąpienie objawów klinicznych jej niedoboru można uzyskać stosując zarówno doustną, jak i parenteralną terapię substytucyjną witaminą B12. *Geriatrics 2013; 7: 24-32.*

*Słowa kluczowe: niedobór witaminy B12; przyczyny, następstwa, leczenie*

#### Abstract

Vitamin B12 deficiency is common amongst older people and its prevalence increases with age. The main reason of it seems to be the food-cobalamin malabsorption. Vitamin B12 deficiency may be associated with significant hematologic, gastrointestinal, neurologic and psychiatric abnormalities. Correction of serum cobalamin levels as well as clinical symptoms of its deficiency can be achieved with oral or parenteral vitamin B12 substitution therapy. *Geriatrics 2013; 7: 24-32.*

*Keywords: vitamin B12 deficiency, reasons; consequences, therapy*

#### Źródła witaminy B12 i jej rola w organizmie człowieka

Witamina B12 (kobalamina) jest jedną spośród ośmiu rozpuszczalnych w wodzie witamin grupy B. Od dawna wiadomo, iż jest to związek pełniący kluczową rolę w zapewnieniu właściwego funkcjonowania układu nerwowego i układu krwiotwórczego. Głównym źródłem witaminy B12 jest mięso i pokarmy mięsne. Najwięcej witaminy B12 zawiera wątroba i nerki. Dotychczas nie odkryto witaminy B12 w żadnych pokarmach pochodzenia roślinnego.

Proces wchłaniania witaminy B12 dzieli się na kilka etapów. Rozpoczyna się w jamie ustnej a następ-

nie przebiega w żołądku, gdzie dochodzi do oddzielenia witaminy B12 z połączeń białkowych przy obecności kwasu solnego i pepsyny. Następnie w dwunastnicy, w środowisku alkalicznym, witamina B12 łączy się z czynnikiem wewnętrznym Castle'a (IF) wydzielanym przez komórki okładzinowe. Kompleks ten wchłania się w jelicie krętym. We krwi witamina B12 jest wychwytywana przez transkobalaminę II. Wydzielana jest następnie z żółcią do dwunastnicy, gdzie większość witaminy B12 jest wychwytywana ponownie przez czynnik wewnętrzny. Witamina B12 magazynowana jest w wątrobie, a zapasy te mogą wystarczać na około 5-10 lat, dzięki czemu pierwsze objawy niedoboru witaminy B12 występują dopiero po kilku latach nie-

dostatecznej podaży. Warto pamiętać, że około 1-5% witaminy B12 wchłania się w jelicie dzięki biernej dyfuzji, co tłumaczy zasadność stosowania terapii doustnej w leczeniu niedoborów witaminy B12.

Witamina B12 odgrywa ważną rolę w licznych procesach metabolicznych przebiegających w komórkach szybko dzielących się, takich jak komórki krwi, tkanka nerwowa (mózg, rdzeń kręgowy, nerwy obwodowe), układ pokarmowy, skóra. Cyjanokobalamina jest związkiem złożonym z czterech pierścieni pirolowych zgrupowanych wokół atomu kobaltu, grupy cyjanowej – CN oraz rybozydu 5,6-dimetylobenzimidazolowego. Cyjanokobalamina to forma nieaktywna, która zostaje przekształcona w formy aktywne pod względem biologicznym poprzez odłączenie cyjaniny od kobalaminy na drodze enzymatycznej. Istnieją dwie aktywne metabolicznie formy kobalaminy: metylokobalamina i adenozylokobalamina. Ta pierwsza – *metylokobalamina* – jest kofaktorem konwersji homocysteiny do metioniny. Zaburzenie tej reakcji powoduje nieprawidłowości metabolizmu foliatów oraz syntezy DNA i dojrzewanie megaloblastyczne komórek układu krwiotwórczego. Druga, metabolicznie aktywna forma kobalaminy – adenozylokobalamina – uczestniczy w procesie konwersji metylomalonylokoenzymu A (MMA) do sukcyńlokoenzymu A. Jej niedobór powoduje zwiększenie w tkankach stężenia metylomalonylokoenzymu A (MMA) i jego prekursora – propionylokoenzymu A, co skutkuje powstaniem kwasów tłuszczowych o niekompletnej liczbie atomów węgla, które wbudowywane do lipidów komórek nerwowych powodują pojawienie się objawów neurologicznych. Innym, prawdopodobnym mechanizmem powstania neuropatii w niedoborze witaminy B12 jest upośledzona metylacja białek mieliny. Oznaczenie MMA jest stosowane jako jeden z markerów zawartości witaminy B12 w organizmie człowieka.

### Rozpowszechnienie niedoboru witaminy B12 w populacji osób starszych

Prawdziwe rozpowszechnienie niedoboru cyjanokobalaminy wśród ludzi nie jest do końca znane – podawane przez różnych autorów wartości odsetkowe wahają się między 0,6% a 46%, zależnie od metody stosowanej podczas ustalania rozpoznania i populacji badanej [1], mówi się jednak o wzroście ryzyka tego niedoboru z wiekiem [2]. Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii u 20% populacji osób w wieku powyżej 65 lat występują niedobory witaminy B12 [3], przy

czym w 25% tych przypadków przyczyną jest choroba Addisona-Biermera [4]. Jak wspomniano, zaawansowanie wieku podeszłego sprzyjać ma występowaniu niedoborów witaminy B12, i o ile dotyczą one około 5% osób w wieku 65-74 lat, to odsetek ten zwiększa się do ponad 10% osób w wieku 75 lat i starszych [5].

W badaniach fińskich niski poziom witaminy B12 (< 150 pmol/l) stwierdzono u 6,1% populacji, a jej wartości graniczne (150-250 pmol/l) w 32% przypadków [6]. Wobec tak dużej częstości występowania nierozpoznanych niedoborów kobalaminy autor tych badań zaleca skryningowe oznaczanie poziomu witaminy B12 w populacji osób starszych. Również niedobór foliatów jest powszechny w wieku podeszłym, ale tylko u 10% osób starszych z niskim poziomem witaminy B12 odnotowano niskie stężenie foliatów [7]. Ostatnimi czasy mówi się o tym, że niedobór witaminy B12 występuje częściej niż to pokazywały dotychczasowe statystyki. Uważa się także, na przykład, iż niektóre objawy, które dotychczas były uważane za objawy związane z procesem fizjologicznego starzenia, mogą wynikać z niedoboru witaminy B12, jak np. zniesienie odruchu skokowego.

### Przyczyny niedoboru witaminy B12

Przyczyny niedoboru witaminy B12 przedstawia tabela 1. Spośród nich częstymi sytuacjami u osób

Tabela 1. Przyczyny niedoboru witaminy B12 [46]  
Table 1. Causes of vitamin B12 deficiency [46]

- niedobór witaminy B12 w codziennym pożywieniu (np. dieta wegetariańska);
- choroba Addisona-Biermera (niedokrwistość złośliwa), w przebiegu której powstają przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym oraz przeciw czynnikowi wewnętrznemu;
- wrodzony niedobór lub nieprawidłowości czynnika wewnętrznego Castla;
- stan po gastrektomii;
- schorzenia jelit przebiegające z zespołem złego wchłaniania, choroba Leśniowskiego-Crohna, stan po resekcji jelita krętego (na tym odcinku zachodzi wchłanianie witaminy B12);
- zwiększenie zużycia witaminy B12 w przebiegu zakażeń tasiemcem bruzdogłowcem szerokim;
- zespół rozrostu bakteryjnego (np. w zespole ślepej pętli);
- przewlekłe zapalenie trzustki;
- zespół Zollingera i Ellisona;
- niedobór transkobalaminy II.

w wieku podeszłym są: niedostateczna podaż, zaburzone uwalnianie w przewodzie pokarmowym z białek wiążących oraz choroba Addisona-Biermera.

Główną przyczyną niedostatecznej podaży witaminy B12 jest jej niedobór w spożywanych pokarmach. Przyczyną jest niskie spożycie produktów zwierzęcych. Przyczyny niskiego spożycia mięsa mogą być różnorodne (np. wegetarianizm, przekonania religijne, niski status ekonomiczny). Jeśli do niskiego spożycia produktów zawierających witaminę B12 dołączą się zaburzenia wchłaniania tej witaminy z żywności, niedobór witaminy B12 może być znaczny.

Obecnie uważa się, że zespół złego wchłaniania witaminy B12 z pożywienia (*food cobalamin malabsorption*) jest główną przyczyną niedoboru witaminy B12 w wieku podeszłym (60-70% przypadków), podczas gdy choroba Addisona-Biermera (zanikowe zapalenie żołądka typu A) to około 15-25% przyczyn niedoboru witaminy B12 w starości [8]. W populacji ogólnej osób starszych częstość występowania zespołu złego wchłaniania witaminy B12 stwierdza się u 10-30%, podczas gdy niedobór czynnika wewnętrznego u 1-2% osób starszych [9]. Najczęstszą przyczyną zaburzeń wchłaniania witaminy B12 jest zanikowe zapalenie żołądka typu B (którego częstość rośnie wraz zaawansowaniem wieku podeszłego [10] z achlorhydrią, która utrudnia rozdzielenie witaminy B12 od białek zawartych w pokarmach. Sprzyja też nadmiernemu rozplemowi bakterii w jelicie i w konsekwencji zmniejszonej dostępności witaminy B12. Warto pamiętać, iż w przypadku tej postaci zanikowego zapalenia żołądka upośledzone jest wchłanianie witaminy B12 z żywności, ale nie z suplementów i żywności suplementowanej, spożywanej np. w postaci chleba.

Wśród przyczyn zanikowego zapalenia żołądka typu B można wymienić infekcję *Helicobacter pylori*, ale również długotrwałe przyjmowanie leków z grupy blokerów receptora H2 i inhibitorów pompy protonowej (IPP). Wykazano, że u osób po 65 r.ż. z infekcją *Helicobacter pylori* niższe jest niż u rówieśników bez potwierdzonej infekcji *H. pylori* stężenie witaminy B12 i kwasu foliowego, natomiast wyższe stężenie homocysteiny we krwi. Osoby bez zakażenia *Helicobacter pylori* charakteryzują się ponadto niższym stopniem zaawansowania zmian miażdżycowych [11]. Infekcja *Helicobacter pylori* może być zatem „czynnikiem spustowym”, powodującym powstanie zanikowego nieżytu żołądka i na tej drodze przyczyniającym się do niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego, pro-

wadzącym jednocześnie do hyperhomocysteinemii i rozwoju miażdżycy [12].

Jak wspomniano, niedobór witaminy B12 ma być także częstszy wśród osób przyjmujących przez dłuższy czas inhibitory pompy protonowej. Nie wszyscy autorzy to jednak potwierdzają. I tak, badania przeprowadzone wśród pacjentów w wieku podeszłym, u których przez okres ponad 12 miesięcy stosowano IPP, wykazały, że w tej grupie osób są większe niedobory witaminy B12 niż w grupie osób starszych nieleczonych IPP [13]. W innych badaniach jednak stosowanie IPP przez okres ponad 3 lat u osób w wieku powyżej 65 r.ż. nie wpłynęło istotnie na obniżenie poziomu witaminy B12, nie obserwowano również w tej grupie wzrostu homocysteinemii [14]. Obserwuje się również, że długotrwałe podawanie biguanidów może powodować zanikowe zapalenie żołądka i na tej drodze stać się przyczyną niedoboru witaminy B12 [15].

## Objawy niedoboru witaminy B12

Biorąc pod uwagę możliwość magazynowania witaminy B12 w wątrobie oraz fakt, że w wieku podeszłym najczęstszą przyczyną niedoboru witaminy B12 są zaburzenia jej wchłaniania z pokarmów, objawy kliniczne u osób starszych zwykle pojawiają się po kilku latach trwania niedoboru i są słabiej wyrażone niż w przypadku choroby Addisona-Biermera.

Objawy niedoboru witaminy B12 dotyczą zaburzeń w zakresie układu krwiotwórczego, układu pokarmowego, zaburzeń neurologicznych i psychiatrycznych. Należą do nich: utrata smaku, pieczenie języka, cechy jego zapalenia, tzw. „język bawoli”, gładki, lśniący, utrata apetytu, chudnięcie, nudności, biegunki, zaparcia, przedwczesne siwienie, bledność skóry o odcieniu żółto-cytrynowym z ogniskami bielactwa, zażółcenie białek, bolesne owrzodzenia w kącikach ust, wstręt do mięsa i potraw smażonych, parestezje rąk i nóg, kłucie opuszek palców stóp, utrata czucia wibracji i czucia głębokiego- na skutek uszkodzenia sznurów bocznych i tylnych, i w konsekwencji niestabilność chodu, zaburzenia fiksacji, osłabienie wzroku, wzmożenie bądź osłabienie odruchów ścięgniowych, osłabienie pamięci i otępienie, zaburzenia nastroju, halucynacje.

Najczęściej w pracy klinicznej spotyka się objawy wynikające z zaburzeń układu krwiotwórczego, objawiające się niedokrwistością z niedoboru witaminy B12. Wśród populacji osób starszych szacuje się, że niedokrwistości niedoborowe stanowią 1/3 wszystkich przyczyn niedokrwistości, 2/3 spośród nich to wynik

niedoboru żelaza, pozostałe zaś są spowodowane niedoborem witaminy B12 i kwasu foliowego. Rzadko przyczyną niedokrwiistości (mikrocytarnej syderoblastycznej) może być niedobór witaminy B6 [16]. Niedobór witaminy B12 powoduje rozwój niedokrwiistości makrocytarnej z obecnością dużych krwinek we krwi obwodowej (wysoki wskaźnik MCV). W obrazie krwi obwodowej stwierdza się zatem najczęściej makrocytozę erytrocytów i retikulocytopenię, może pojawić się także leukopenia z neutropenią, liczne granulocyty z nadmiernie segmentowanym jądrem, umiarkowana małopłytkowość, niekiedy obecne są duże płytki. Mielogram wykazuje obecność odnowy megaloblastycznej z cechami dyserytropoezy, a szpik jest wybitnie bogatokomórkowy, obecne są olbrzymie metamielocyty i granulocyty z hipersegmentacją jąder, megakariocyty o wielopłatowym jądrze.

Objawy neurologiczne wynikają z demielinizacji nerwów rdzenia kręgowego oraz kory mózgowej. Do najczęstszych objawów neurologicznych należą: neuropatia obwodowa, podostre zwyrodnienie sznurów tylnych i bocznych rdzenia, ogniskowa demielinizacja istoty białej mózgu. W części przypadków (20-30%) objawy neurologiczne mogą rozwinąć się bez objawów anemii [7]. Mogą pojawiać się stopniowo, obejmują uczucia drętwienia, parestezje. W początkowej fazie charakterystyczny dla niedoboru witaminy B12 jest objaw Lhermitte'a – uczucie prądu przechodzącego wzdłuż kręgosłupa przy pochylaniu głowy do przodu, przypuszczalnie związany z demielinizacją w części tylnej rdzenia kręgowego. Zdarza się, że jest to pierwszy objaw niedoboru witaminy B12 [17]. Wykazano także, że niedobór witaminy B12 może również odgrywać ważną rolę w wystąpieniu napadów drgawkowych.

Niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego stwierdza się u znacznego odsetka starszych pacjentów psychiatrycznych. W przebiegu niedoboru witaminy B12 obserwowano zaburzenia depresyjne, niepokój psychoruchowy, zespoły hipomaniakalne, zmiany osobowości, łagodne zaburzenia pamięci, zaburzenia psychotyczne, demencję. Początkowo objawy te nie są charakterystyczne. Może występować męczliwość, ospałość, apatia i spowolnienie psychoruchowe. Opisywano jednak także ostre psychozy, w obrazie których dominują omamy wzrokowe, niereagujące na leczenie neuroleptyczne. Ostre zespoły psychotyczne pojawiają się zazwyczaj w przypadku długotrwałego lub bardzo nasilonego niedoboru witaminy B12 [18]. Niekiedy zaburzenia psychiczne są jedynym obja-

wem niedoboru witaminy B12. Stwierdzano częstsze występowanie niedoboru witaminy B12 u pacjentów z rozpoznaniem depresji endogennej niż w populacji ogólnej, gorsza jest również u tych pacjentów odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne. Prawdopodobnie przyczyną tego są zaburzenia syntezy monoamin, takich jak: serotonina, noradrenalina czy dopamina. Uzupełnienie niedoboru witaminy B12 poprawić czasem może skuteczność terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Warto pamiętać, że w przypadku wystąpienia pierwszego epizodu manii u osoby w podeszłym wieku diagnostyka powinna zawsze uwzględniać ocenę internistyczno-neurologiczną, w tym ocenę niedoboru witaminy B12 [19]. Hyperhomocysteinemia (skutek m.in. niedoboru witaminy B12) występuje częściej u osób chorych ze zdiagnozowaną chorobą psychiatryczną. Pojawiły się teorie, że hyperhomocysteinemia może przyczynić się do wystąpienia depresji i rzeczywiście u kobiet z hyperhomocysteinemią i niedoborem witaminy B12 stwierdzono większe ryzyko depresji [20].

Wskazuje się, iż podwyższony poziom homocysteiny jest czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych i otępienia, w tym choroby Alzheimera (AD) [21]. Niskie stężenie witaminy B12 i hyperhomocysteinemia są związane z zanikiem mózgu i uszkodzeniem jego istoty białej [22]. Niektóre przypadki niedoboru witaminy B12 manifestują się – potencjalnie odwracalnym w wyniku terapii substytucyjnej – otępieniem czołowo-skroniowym [23]. Toksyczność hyperhomocysteinemii w chorobie Alzheimera wynika ze stresu oksydacyjnego, uszkodzenia naczyń krwionośnych oraz metylacji DNA (wpływ na wzrost preseniliny 1, beta sekretazy, beta amyloidu) [24]. Zaproponowany – będący jednak tylko jedną z możliwych hipotez – dwuetapowy model zdarzeń prowadzących do rozwoju AD obejmuje dwa etapy. Pierwszy z nich to zaburzenia genowe (np. metylacja DNA), powstające we wczesnym dzieciństwie. Kolejny – to stres występujący w dalszym życiu, np. urazy głowy, uboga dieta w wieku dojrzałym, czy następujące w późniejszym okresie życia różnorodne zmiany ekspresji genów o wieloczynnikowej etiopatogenezie. Zakłada się, że ryzyko AD można zmniejszyć, między innymi poprzez stosowanie na przestrzeni długiego okresu czasu właściwego żywienia, które uwzględnić powinno szczególnie uzupełnianie niedoborów S-adenylomethioniny, witaminy B12, kwasu foliowego [25].

Udowodniono, że występowanie zaburzeń poznawczych jest w istotny sposób powiązane z naczyniowymi



czynnikami ryzyka, chociaż nie mają one znaczącego wpływu na progresję łagodnych zaburzeń poznawczych do otępienia [26]. Wiadomo z kolei, że hyperhomocystenemia stanowi czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Powoduje ona wzrost krzepliwości krwi, upośledza funkcje śródbłonna, zwiększa stres oksydacyjny i oksydację LDL. W przypadku niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego następuje upośledzenie przemiany homocysteiny do metioniny i cysteiny, a niezmetylowana homocysteina aktywuje aktywne rodniki tlenowe i przyczynia się do rozwoju miażdżycy [11]. Niektóre badania wskazują, że hyperhomocysteinemia koreluje z obniżeniem przepływu wieńcowego (CRF) – w grupie osób starszych po 8 tygodniach podawania 5 mg/d kwasu foliowego i 500 mikrogramów witaminy B12, obok redukcji hyperhomocysteinemii uzyskano poprawę CRF, obniżenie stężenia cholesterolu i spadek insulinooporności [27].

### Rozpoznanie niedoboru witaminy B12

Do oceny niedoboru witaminy B12 stosuje się oznaczenie witaminy B12 w surowicy krwi oraz metody pośrednie – pomiar MMA i homocysteiny w surowicy. Możliwe jest również oznaczanie stężenia transkobalaminy, białka wiążącego witaminę B12 w surowicy, czy też aktywnej formy witaminy B12 transportowanej przez holotranskobalaminę [28]. Żaden test, jak dotychczas, nie został uznany za złoty standard diagnostyczny, a niektórzy autorzy zalecają np. jednocześnie oznaczanie poziomu witaminy B12 i MMA. Zwraca się też uwagę na to, że poziom witaminy B12 w surowicy niekoniecznie może odzwierciedlać jej zasoby w organizmie, i znacznie częściej możemy mieć do czynienia z niezdiagnozowanym niedoborem kobalaminy u skądinąd zdrowych osób starszych [29].

Dolna granica normy dla poziomu witaminy B12 – w zależności od metody pomiaru – waha się w granicach od 135 pg/ml do 300 pg/ml. Dlatego zawsze należy odwoływać się do zakresu normy w danym laboratorium. Wartości referencyjne dla witaminy B12 wynoszą 139-652 pmol/l, dla homocysteiny – 5,46-16,20 mol/l, a dla kwasu foliowego – 10,92-43,03 nmol/l [30].

Stężenie homocysteiny w surowicy wzrasta zarówno w niedoborze witaminy B12, jak i kwasu foliowego (zakres wartości prawidłowych wynosi 2,34-17,56 ng/ml) [31]. Lepszym wskaźnikiem niedoboru witaminy B12 jest wzrost MMA, który występuje tylko w niedoborze witaminy B12, a nie obserwuje się jego wzrostu w niedoborze kwasu folio-

wego. Warto jednak pamiętać, że jego stężenie rośnie przy upośledzeniu funkcji nerek. Niektórzy autorzy wyróżniają niski poziom witaminy B12 (< 150 pmol/l) oraz „metabolicznie istotny” niedobór witaminy B12 (< 200 pmol/l przy podwyższonym poziomie homocysteiny > 20 μmol/l) [7].

Rozpoznanie choroby Addisona-Biermera jako przyczyny niedoboru witaminy B12 opiera się na wykryciu przeciwciał przeciw czynnikowi wewnętrznemu Castla w surowicy krwi oraz zanikowego zapalenia żołądka w badaniu gastroskopowym, przy wykluczeniu infekcji *Helicobacter pylori*. W diagnostyce pomocny jest test Schillinga, który ocenia pośrednio wchłanianie znakowanej witaminy B12 z przewodu pokarmowego poprzez pomiar jej wydalania z moczem. W chorobie Addisona-Biermera w teście Schillinga stwierdza się zmniejszone wydalanie witaminy B12 z moczem, co świadczy o zmniejszonym jej wchłanianiu. Po podaniu czynnika wewnętrznego (tzw. rozszerzony test Schillinga) wchłanianie witaminy B12 w chorobie Addisona-Biermera jest prawidłowe. Rozszerzony test Schillinga pozwala zróżnicować czy zaburzenia wchłaniania witaminy B12 są spowodowane niedoborem czynnika wewnętrznego, czy upośledzeniem wchłaniania witaminy B12 z jelita krętego. W przypadku zespołu złego wchłaniania witaminy B12 z pożywienia wynik testu Schillinga jest prawidłowy, natomiast tzw. zmodyfikowany test Schillinga z użyciem znakowanej kobalaminy związanej z białkami zwierzęcymi wykazuje zaburzenia wchłaniania witaminy B12 [32].

Anemia megaloblastyczna nie jest dobrym wskaźnikiem niedoboru witaminy B12, gdyż w wielu jego przypadkach anemii się nie stwierdza. Badanie zrealizowane na przykład wśród 63 pacjentów z objawami niedoboru witaminy B12 (spośród których 38% wykazywało różne objawy neuropsychiatryczne, w tym otępienie) wykazało, że prawidłowe stężenie hemoglobiny oraz prawidłowa wartość MCV nie wyklucza niedoboru witaminy B12. Powinno się w takiej sytuacji oznaczać stężenie witaminy B12 w surowicy, a w niektórych przypadkach zasadne może się okazać rozważenie wykonania biopsji szpiku w celu oceny mielogramu [33]. Makrocytozy może się nie stwierdzać na przykład z uwagi na współistniejący proces zapalny, czy niedobór żelaza. Z drugiej strony makrocytoza może być wynikiem innych stanów, takich jak nadużywanie alkoholu, stosowanie leków przeciwnowotworowych, retikulocytoza, mielodysplazja czy niedoczynność tarczycy.

## Zasady terapii

Dzienne zapotrzebowanie na witaminę B12 szacuje się na około 2,4 µg u osób dorosłych oraz 2,6-2,8 µg u kobiet w ciąży [34]. Z uwagi na to, iż podaż jej w pokarmach w przypadku osób starszych często jest niewystarczająca [35] – a z drugiej strony wraz z zaawansowaniem wieku podeszłego rośnie częstość występowania zaburzeń wchłaniania z pokarmów – to w przypadku osób po 51 roku życia wzmiankowane zalecenia RDA mówią, iż zapotrzebowanie to powinno być pokrywane przede wszystkim na drodze spożycia suplementowanych nią pokarmów i preparatów witaminowych.

Leczenie niedoboru witaminy B12 powinno być podjęte jak najwcześniej. Powinno ono uwzględniać leczenie przyczynowe oraz substytucyjne. Oczywiście, w przypadku ciężkiej niedokrwistości (Hb < 6,0 g/dl) i/lub wystąpienia objawów ze strony układu krążenia lub OUN w pierwszej kolejności należy zastosować przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), po zabezpieczeniu surowicy chorego w celu oznaczenia poziomu witaminy B.

Terapia substytucyjna może odbywać się drogą doustną lub parenteralnie. Obecnie rozważana jest też donosowa droga podaży witaminy B12.

Klasycznym sposobem podawania witaminy B12 jest droga parenteralna. Leczenie parenteralne (w Polsce dostępna jest postać domięśniowa) rozpoczyna się od początkowego bardziej intensywnego uzupełnienia niedoborów, poprzez podawanie kolejno: 1 mg/dobę przez 7 dni, 1 mg 2 razy w tygodniu przez 2 tygodnie, a następnie 1 mg raz na tydzień przez 4 tygodnie. W leczeniu przewlekłym dawki stosowane powinny wynosić 1 mg raz w miesiącu lub 1 mg raz na 3 miesiące (w zależności od przyczyn niedoboru witaminy B12 i efektów leczenia). Schematy terapii parenteralnej różnią się jednak między różnymi krajami [36].

Preparaty doustne witaminy B12 są w Polsce, jak się wydaje, zbyt rzadko stosowane. Zalecana ich dawka zależy od przyczyny niedoboru witaminy B12 i wynosi:

- 0,05 mg/dobę – u osób z niedoborem w diecie, ale z prawidłowym wchłanianiem witaminy B12;
- 0,5 mg/dobę – w przypadku zaburzeń wchłaniania witaminy B12 z pokarmów (*food cobalamin malabsorption*)
- 1 mg/dobę – przy zaburzeniach wchłaniania witaminy B12 w chorobie Addisona-Biermera.

Badania wskazują, że doustna droga podania może być skuteczna w terapii niedoboru witaminy B12 także w przypadku anemii złośliwej, jeśli jest stosowana w dawce przynajmniej 1000 mikrogramów dziennie, gdyż wówczas zachodzi jej bierne wchłanianie. Jednakże, ponieważ w anemii złośliwej często obserwuje się duży niedobór witaminy B12, któremu z reguły towarzyszą poważne objawy kliniczne, w początkowym okresie terapii zaleca się mimo wszystko parenteralną drogę podawania kobalaminy. W przypadku złego wchłaniania witaminy B12 z pożywienia skuteczną dawką dzienną może być już nawet 250 mikrogramów. Suplementacja witaminy B12 w przypadkach zaburzeń wchłaniania powinna trwać do końca życia.

Jako uzupełnienie terapii niedoboru witaminy B12 powinno się wdrożyć w życie także odpowiednie zalecenia dietetyczne, to znaczy dietę bogatą w białko zwierzęce (szczególnie duże ilości witaminy B12 zawiera wątroba). Także u vegetarian należy proponować zawierające witaminę B12 produkty pochodzenia zwierzęcego. W USA stosuje się suplementację żywności, np. płatków śniadaniowych witaminą B12, a rozważana jest suplementacja pożywienia witaminą B12 na szeroką skalę. Suplementacja żywności kwasem foliowym okazała się być sukcesem w USA i doprowadziła do zmniejszenia częstości występowania w populacji niskich stężeń kwasu foliowego z 16% do 0,5% [37]. Uzupełnianie żywności witaminą B12, podobnie jak stosuje się wzbogacanie mąki kwasem foliowym, szczególnie ważne byłoby w społeczeństwach biedniejszych oraz w populacji osób starszych wśród społeczeństw zamożnych. Suplementacja mąki witaminą B12, spożywanej w postaci pieczywa, może być łatwym sposobem uzupełnienia niedoborów witaminy B12. Dawki rekomendowane to 20 mikrogramów/kg mąki, przy założeniu konsumpcji 75-100 g mąki dziennie. Inne badania wskazują, że skuteczna dzienna dawka podawana w pożywieniu to 500 mikrogramów witaminy B12. Większość osób starszych słabo reaguje na dzienną dawkę doustną witaminy B12 poniżej 500 mikrogramów, nawet jeśli te osoby nie wykazują cech zaburzeń wchłaniania [38].

Należy brać pod uwagę możliwość „maskowania” klasycznych objawów neurologicznych niedoboru witaminy B12 podczas równoczesnej substytucji kwasem foliowym, co dotyczy także sytuacji, w której prowadzi się suplementację żywności kwasem foliowym [39]. Podawanie jedynie kwasu foliowego w dawce 5

mg/d przy współistnieniu niedoboru witaminy B12 może zmniejszyć niedokrwistość, ale nasilić zaburzenia neurologiczne [8]. W populacji osób starszych z niedoborem witaminy B12, u których stosowano suplementację żywności kwasem foliowym, zaobserwowano wyższe stężenie homocysteiny i kwasu metylomalonowego oraz większego stopnia zaburzenia poznawcze i bardziej nasiloną niedokrwistość niż w grupie z niedoborem witaminy B12, ale bez podwyższonych wartości kwasu foliowego [40]. Okazuje się, że w przypadku niedoboru witaminy B12, wysokie stężenie kwasu foliowego we krwi może być związane z upośledzoną funkcją dwóch witamino-B12-zależnych enzymów – syntetazy metioniny oraz MMA – koenzym – A-mutazy [41].

Redukcja hyperhomocysteinemii jest ważnym ogniwem terapii zaburzeń poznawczych i otępienia. Redukcję stężenia homocysteiny w osoczu można uzyskać poprzez suplementację kwasem foliowym i witaminą B12. Do optymalnej redukcji tego związku w tkance nerwowej mogą być również przydatne antyoksydanty. N-acetylocysteina podawana z witaminami z grupy B poprawiała funkcje poznawcze u pacjentów z hyperhomocysteinemią [42,43].

Przy poziomach witaminy B12, mieszczących się przy dolnej granicy normy, osoby starsze mogą wykazywać pewne nieprawidłowości metaboliczne, sugerujące „subkliniczną” postać niedoboru witaminy B12 [27]. Badania wskazują, że warto już w przypadku łagodnych niedoborów witaminy B12 rozważyć jej suplementację. Jak się bowiem okazuje, wczesna suplementacja witaminy B12 (1000 mikrogramów cyjanokobalaminy domięśniowo co tydzień przez pierwszy miesiąc, a następnie raz w miesiącu przez kolejnych 5 miesięcy), przy jej poziomach we krwi już poniżej 400 pg/ml, pomagała usprawnić funkcje poznawcze oraz utrzymać na stałym poziomie stan funkcjonalny pacjentów geriatrycznych [40]. Wyniki innych badań nie były jednak tak obiecujące – nie zaobserwowano na przykład poprawy funkcji poznawczych u pensjonariuszy domów opieki z umiarkowanymi zaburzeniami poznawczymi podczas stosowania suplementacji doustnej witaminą B12 z/lub bez kwasu foliowego przez 24 miesiące jej stosowania [44], ale inni autorzy

wykazali, iż postępowanie takie zmniejsza na przykład częstość występowania zespołów majaczeniowych u osób starszych z demencją [45].

## Podsumowanie

Reasumując, wiele badań wskazuje, że witamina B12 odgrywa dużo większą rolę w organizmie człowieka niż dotychczas przypuszczano. Osoby starsze są bardziej narażone na niedobór witaminy B12 niż dzieci i osoby dorosłe. Im wcześniej uda się ustalić właściwą diagnozę, tym lepsze będą efekty leczenia i istnieje większa szansa na odwracalność zaistniałych zmian patologicznych. Dzięki wczesnemu podjęciu leczenia niedoboru tej witaminy istnieje szansa nie tylko uniknięcia komplikacji neurologicznych oraz zmian patologicznych układu krwiotwórczego, ale również powstaje możliwość zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym wtórnie do redukcji hyperhomocysteinemii. Szczególnie ważne z praktycznego punktu widzenia jest stwierdzenie możliwości doustnego leczenia niedoboru witaminy B12 w przypadkach zaburzeń jej wchłaniania z białek wiążących, a korzyści z takiego sposobu postępowania odnieść może szczególnie populacja osób starszych. Dzięki terapii doustnej można uniknąć niedogodności związanych z iniekcjami, co usprawni przebieg terapii i poprawi współpracę z pacjentem.

Praca przygotowana w ramach projektu UMB Nr 123-01652 P.

## Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Zyta Beata Wojszel  
Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny  
w Białymstoku  
ul. Kilińskiego 1; 15-089 Białystok  
☎ (+48 85) 869 49 74  
✉ wojszel@umb.edu.pl

## Piśmiennictwo

1. Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. *J Nutr Health Aging* 2011;15(3):227-31.
2. Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, Andrès E. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function. A systematic review of the literature. *Int J Clin Pract* 2009;63(7):1061-7.
3. Cuskelly GJ, Money K, Young IS. Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly. *Proc Nutr Soc* 2007;66(4):548-58.
4. Gutierrez M, Franques J, Faivre A, et al. Diagnosis of Vitamin B12 deficiency: a case illustrating diagnostic pitfalls. *Rev Neurol* 2010;166(2):242-7.
5. Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging* 1998;12:277-92.
6. Loikas S. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age & Ageing* 2007;36(2):177-83.
7. Clarke R, Evans JG, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age & Ageing* 2004;33(1):34-41.
8. Andres A, Affenberger S, Vinzio S, et al. Food-cobalamin malabsorption in elderly patients: clinical manifestations and treatment. *Am J Med* 2005;118(10):1154-9.
9. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Ann Rev Nutr* 1999;19:357-77.
10. Moskovitz DN, Saltzman J, Kim YI. The aging gut. In: Chernoff R. (ed.). *Geriatric nutrition. The health professional's handbook*. 3rd ed. Boston, Toronto, London, Singapore: Jones and Bartlett Publishers 2006. p. 233-272.
11. Matsui T. Helicobacter pylori and arteriosclerosis. *Jpn J Can Chemother [Gan To Kagaku Ryoho]* 2011;38(3):365-9.
12. Campos Abreu Marino M, De Oliveira CA, Camargos Rocha AM. Long-term effect of Helicobacter pylori eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut* 2007;56(4):469-74.
13. Rozgonyi NR, Chengshun F, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B12 deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010;29(1):87-99.
14. Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, De Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and Vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol* 2008;27(6):491-7.
15. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM: Month J Assoc Phys* 2009;102(1):17-28.
16. Spinneker A, Sola R, Lemmen V, et al. Vitamin B6 status and its consequences - an overview. *Nutr Hosp* 2007;22:7-24.
17. Telve HA, Haratz S, Zavala J, et al. Lhermitte's sign and vitamin B12 deficiency: case report. *Sao Paulo Med J* 2009;127(3):171-3.
18. Roze E, Gervais D, Demeret S, et al. Neuropsychiatric disturbances in presumed late-onset cobalamin C disease. *Arch Neurol* 2003;60:1457-62.
19. Marijnissen RM, Bakker M, Stek ML. First manic episode in the elderly - consider a subdural haematoma due to head trauma as cause. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1235.
20. Forti P, Rietti E, Pisacane N, et al. Blood homocysteine and risk of depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51(1):21-5.
21. Zhuo JM, Praticò D. Acceleration of brain amyloidosis in an Alzheimer's disease mouse model by a folate, vitamin B6 and B12-deficient diet. *Exp Gerontol* 2010;45(3):195-201.
22. Wright CB, Paik MC, Brown TR, et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2005;36(6):1207-11.
23. Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of frontotemporal dementia. *Ital J Neurol Sci* 2011;32(1):101-5.
24. Fuso A, Cavallaro RA, Zampelli A, et al. Secretase is differentially modulated by alterations of homocysteine cycle in neuroblastoma and glioblastoma cell. *JAD* 2007;11(3):275-90.
25. Frisardi V, Imbimbo B, Lahiri DK, Maloney B. The „LEARN” (Latent Early-life Associated Regulation) Model: An epigenetic pathway linking metabolic and cognitive disorders. *J Alzheimers Dis* 2012;Suppl. 1(30):S15-S30.
26. Siuda J, Gorzkowska A, Patalong-Ogiewa M i wsp. Od łagodnych zaburzeń poznawczych do choroby Alzheimera – wpływ homocysteiny, witaminy B12 i kwasu foliowego na funkcje poznawcze: wyniki rocznej obserwacji. *Neurol Neurochir Pol* 2009;43(4):321-9.
27. Kurt R, Yilmaz I, Ermis F, et al. Folic acid and vitamin B supplementation improves coronary flow reserve in elderly subject with vitamin B12 deficiency. *Arch Med Res* 2010;41(5):369-72.
28. Clarke R, Sherliker P, Hin H, et al. Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin. *Clin Chem* 2007;53(5):963-70.
29. Suter PM. Vitamin metabolism and requirements in the elderly: selected aspects. In: Chernoff R. (ed.). *Geriatric nutrition. The health professional's handbook*. 3rd ed. Jones and Bartlett Publishers. Boston, Toronto, London, Singapore 2006;31-76.
30. Cylwik B, Czygier M, Daniluk M i wsp. Stężenie witaminy B12 we krwi alkoholików. *Pol Merk Lek* 2010;28(164):122-5.
31. Cylwik B, Chrostek L. Zaburzenia metabolizmu kwasu foliowego i homocysteiny w warunkach nadużywania alkoholu. *Pol Merk Lek* 2011;30(178):295-9.
32. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
33. Aaron S, Kumar S, Vijayan J, et al. Clinical and laboratory features and response to treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India* 2005;53:55-8.



34. Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academy Press, Washington, DC, USA, 2001.
35. Garry PJ, Goodwin JS, Hunt WC. Folate and vitamin B12 status in a healthy elderly population. *J Am Geriatr Soc* 1984;32:719-26.
36. Andrés E, Vogel T, Federici L, et al. Cobalamin deficiency in elderly patients: a persona view. *Curr Gerontol & Geriatric Res* 2008;doi:10.1155/2008/848267.
37. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, et al. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):442-50.
38. Carmel R. Efficacy and safety of fortification and supplementation with vitamin B12: biochemical and physiological effects. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S177- S187.
39. Harder B. Folic acid dilemma. *Science News* 2007;171(2):19.
40. Miller JW, Garrod MG, Allen JH, et al. Metabolic evidence of vitamin B12 deficiency, including high homocysteine and methylmalonic acid and low holotranscobalamin, is more pronounced in older adults with elevated plasma folate. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6): 1586-92.
41. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate – Vitamin B12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of Vitamin B12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):702S-706S.
42. McCaddon A. Homocysteine and cognitive impairment; a case series in a General Practice setting. *Nutr J* 2006;5:6.
43. Bozoglu E, Isik AT, Doruk H, Kilic S. The effects of early vitamin B12 replacement therapy on the cognitive and functional status of elderly subjects. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010;20(2):120-4.
44. Eussen S, De Groot L, Joosten L. Daily oral vitamin B12 with or without folic acid for 24 weeks did not improve cognitive function in elderly people. *Evid Based Med* 2007;12(1):18.
45. Kwok T, Lee J, Lam L, Woo J. Vitamin B (12) supplementation did not improve cognition but reduced delirium in demented patients with vitamin B (12) deficiency. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;46(3):273-82.
46. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistości. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010. p. 1491-1414.