

Anna Starostka-Tatar¹, Beata Łabuz-Roszak^{2,3}

¹Wyższa Szkoła Nauk Stosowanych w Rudzie Śląskiej

²Klinika Neurologii, Instytut Nauk Medycznych, Uniwersytet Opolski, Opole

³Oddział Neurologii i Udarowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. św. Jadwigi w Opolu

Niedobór witaminy B₁₂ w praktyce klinicznej

Vitamin B₁₂ deficiency in clinical practice

Streszczenie

Witamina B₁₂ (kobalamina) pierwotnie była badana w związku z występowaniem niedokrwistości. Jak się okazało, oprócz produkcji krwinek jest ona potrzebna do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego oraz zdrowia psychicznego. Niedobór witaminy B₁₂ może wynikać z niedostatecznego przyjmowania jej z pokarmem, zaburzeń wchłaniania lub narażenia na podtlenek azotu. Niedobór witaminy B₁₂ może się objawiać nieprawidłowościami w obrazie krwi, określanymi jako niedokrwistość megaloblastyczna, mielopatią (objawy głównie z zakresu sznurów tylnych), polineuropatią, otępieniem, zaburzeniami depresyjnymi i objawami wytwórczymi. Leczenie polega głównie na domięśniowej suplementacji kobalaminy i modyfikacji diety. W niektórych przypadkach uzasadnione jest działanie profilaktyczne w kierunku zapobiegania niedoborowi witaminy B₁₂.

Słowa kluczowe

witamina B₁₂, niedobór, układ nerwowy

Abstract

Vitamin B₁₂ (cobalamin) was originally studied in connection with anaemia. However, it transpired that, in addition to the production of blood cells, it is needed for the proper functioning of the nervous system and mental health. Vitamin B₁₂ deficiency can result from insufficient dietary intake, malabsorption, or exposure to nitrous oxide. Vitamin B₁₂ deficiency can be manifested by megaloblastic anaemia, myelopathy (symptoms mainly in the posterior cords), polyneuropathy, dementia, depressive disorders, and productive symptoms. Treatment consists mainly of intramuscular cobalamin supplementation and dietary modification. In some cases, prophylactic action to prevent vitamin B₁₂ deficiency is justified.

Key words

vitamin B₁₂, deficiency, nervous system

Wstęp

Witamina B₁₂ została odkryta w 1948 r. w czasie badań nad niedokrwistością złośliwą. Inna jej nazwa – kobalamina – jest związana z budową chemiczną, ponieważ witamina ta składa się z atomu kobaltu otoczonego pierścieniami pirolowymi. Witamina B₁₂ w przyrodzie występuje między innymi w postaci deoksyadenozylkobalaminy oraz metylokobalaminy, są one jednak nietrwałe i nie stosuje się ich w leczeniu. Preparaty witaminy B₁₂ zawierają cyjanokobalaminę, która jest związkiem trwałym, dzięki czemu można stosować ją w leczeniu [1].

Oprócz leków witamina B₁₂ obecna jest także w pożywieniu. Do pokarmów zawierających tę witaminę należą produkty odzwierzęce oraz produkty roślinne poddane fermentacji. Osoba dorosła potrzebuje ok. 2 µg witaminy B₁₂ na dobę. Wchłanianie odbywa się w jelicie krętym, a w procesie tym uczestniczy czynnik wewnętrzny (czynnik Castle'a) produkowany w komórkach okładzinowych żołądka.

Witamina B₁₂ jest magazynowana przede wszystkim w wątrobie, co pozwala na jej wykorzystanie w przypadku niedoborów pokarmowych lub zaburzeń wchłaniania. Ilość zmagazynowanej w tkankach kobalaminy wystarcza na ok. 5–6 lat. Po tym czasie pojawiają się objawy niedoboru. Kobalamina uczestniczy w wielu procesach zachodzących w organizmie. Bierze udział w tworzeniu krwinek, procesach metabolicznych oraz wspomaga funkcjonowanie układu nerwowego [1, 2].

Przyczyny niedoboru witaminy B₁₂

Niedobór witaminy B₁₂ może wystąpić w przypadku zaburzeń wchłaniania lub niewystarczającej podaży. Zaburzenia wchłaniania mogą mieć podłoże autoimmunologiczne (np. choroba Addisona-Biermera), genetyczne (zespół Imlerslund-Gräsbecka), pooperacyjne (po zabiegach usunięcia lub zmniejszenia żołądka, resekcji jelit) lub polekowe (podczas stosowania metforminy, kolchicyny, neomycyny lub leków zobojętniających kwas żołądkowy). Mogą także wynikać z nadużywania podtlenku azotu lub zapalenia żołądka. Niedobór witaminy B₁₂ może wystąpić podczas stosowania diety wegetariańskiej lub wegańskiej, niewielkiego spożycia mięsa i nabiału, a także u noworodków i niemowląt karmionych piersią przez matkę z niedoborem kobalaminy [2, 3]. Objawy niedoboru witaminy B₁₂ mogą mieć postać zaburzeń neurologicznych, psychiatrycznych lub internistycznych.

Krwiotworzenie

Najczęstszym objawem niedoboru witaminy B₁₂ jest niedokrwistość. Mechanizm niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego opiera się na upośledzonej syntezie DNA, co prowadzi do wydłużenia fazy S cyklu komórkowego i powoduje zahamowanie dojrzewania komórki. Wydłużenie cyklu komórkowego skutkuje opóźnieniem migracji widełek replikacyjnych DNA i hybrydyzacją fragmentów DNA wytworzonych z nici opóźnionej. W przypadku braku kwasu foliowego przekształcenie dezoksyurydyny do dezoksytymidyny jest zaburzone, co skutkuje opóźnieniem replikacji DNA w megaloblastach. Fosforan dezoksyurydyny jest włączany w miejsce trifosforanu tymidyny, co prowadzi do zaburzeń naprawy nici. Ostatecznie z powodu licznych wadliwych sekwencji nici DNA ulega pęknięciom, a komórka kierowana jest na szlak apoptozy [3].

Komórki, w których zachodzą powyższe zmiany, mają większe rozmiary (megaloblasty), a jądro komórkowe i cytoplazma nie dojrzewają synchronicznie. Powiększenie rozmiarów dotyczy zarówno erytroblastów, jak i prekursorów granulocytów czy płytek krwi, jednak klinicznie największe zmiany obejmują układ czerwokrwinkowy. Erytrocyty zmieniają zarówno swoją wielkość, jak i kształt, natomiast w granulocytach występuje hipersegmentacja jąder komórkowych. Płytki krwi mogą występować w zmniejszonej ilości lub może dojść do zaburzenia ich funkcji [3]. Niedokrwistość z niedoboru witaminy B₁₂ – oprócz sytuacji narażenia na podtlenek azotu – zwykle rozwija się powoli. Stopień niedokrwistości zazwyczaj odpowiada zmianom morfologicznym erytrocytów. Z uwagi na czas życia krwinek czerwonych i mieszanie się krwinek prawidłowych z krwinkami o nieprawidłowej morfologii niedokrwistość megaloblastyczną (objętość krwinki powyżej 100 fl) nie zawsze można wykryć na samym początku jej pojawienia się. Czasem również współistniejący niedobór żelaza może maskować zmiany morfologiczne anemii megaloblastycznej. Klinicznie na niedokrwistość mogą wskazywać takie objawy, jak zmęczenie, kołatania serca, duszność, zawroty głowy, jednak pojawiają się one zazwyczaj dopiero przy znacznych spadkach ilości krwinek [3].

Diagnostyka opiera się zwykle na badaniu morfologii z rozmazem oraz ocenie poziomu witaminy B₁₂ i kwasu foliowego we krwi. Wskazane jest także oznaczenie poziomów homocysteiny, bilirubiny, dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase* – LDH)

oraz aminotransferaz, które mogą być podwyższone w przypadku hemolizy. Jako że tworzenie krwinek czerwonych jest upośledzone, we krwi pozostają zasoby żelaza i ferrytyny, których stężenia mogą być zwiększone, podobnie jak stężenie erytropoetyny [3, 4]. Do diagnostyki niedoboru witaminy B₁₂, oprócz jej poziomu, może służyć oznaczenie transkobalaminy, czyli białka wiążącego witaminę B₁₂ – tworzą one razem tzw. aktywną witaminę B₁₂. Poziom transkobalaminy w osoczu jest wartością, która odzwierciedla stan czynnościowy witaminy B₁₂ oraz pośrednio może wskazywać zdolność jej absorpcji [3, 4]. Testem oceniającym wchłanianie witaminy B₁₂ jest test Schillinga, jednak obecnie nie jest on powszechnie stosowany z uwagi na ograniczenie dostępu do radioaktywnie znakowanej witaminy B₁₂ [2, 3]. W przypadku podejrzenia niedokrwistości złośliwej można też badać miano przeciwciał przeciw komórkom okładzinowym żołądka i czynnikowi wewnętrznemu oraz poziom kwasu metylomalonowego [3, 4].

Prawidłowy poziom witaminy B₁₂ obserwuje się u pacjentów narażonych na podtlenek azotu, z wrodzonym niedoborem transkobalaminy oraz z wrodzonymi wadami metabolizmu kobalaminy. Poziom kobalaminy we krwi może być obniżony u wegetarian, u osób z niewydolnością trzustki, u osób przyjmujących duże dawki kwasu askorbinowego, w przypadku niedoboru haptokoryny i kwasu foliowego oraz w zespole przerostu bakteryjnego jelit [3, 4]. Do objawów internistycznych niedoboru witaminy B₁₂ należą też zapalenie błony śluzowej języka, gorączka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe [2].

Funkcjonowanie układu nerwowego

Oprócz krwiotworzenia kobalamina wpływa także na funkcjonowanie układu nerwowego. Jej rola w układzie nerwowym polega na wspomaganie budowy otoczek mielinowych i neuroprzekazników [1]. Niedobór witaminy B₁₂ może skutkować objawami ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. W ośrodkowym układzie nerwowym objawy najczęściej dotyczą rdzenia kręgowego – mielopatia, która obejmuje sznury tylne, a czasem także drogi piramidowe. Klinicznie manifestuje się ona zaburzeniami czucia głębokiego (czucie położenia i wibracji), zaburzeniami równowagi przy braku kontroli wzroku (np. przy zamkniętych oczach lub w ciemnym pomieszczeniu), ataksją kończyn i tułowia, a w przypadku uszkodzenia bocznych części rdzenia kręgowego zaburzeniami piramidowymi (np. niedowładem, wzmożonymi odruchami ścięgnistymi, wzmożonym napięciem mięśniowym)

[2, 4, 5]. W przypadku uszkodzenia obwodowego układu nerwowego mamy do czynienia z objawami polineuropatii. Może wówczas dochodzić do zaburzeń czucia bólu i temperatury, parestezji kończyn w ich częściach dystalnych, zaniku mięśni kończyn, osłabienia odruchów ścięgnistych, zaburzeń zwieraczowych oraz – rzadko – zaniku nerwów wzrokowych [2, 4, 5]. Niektóre doniesienia wskazują także na wpływ niedoboru witaminy B₁₂ na wystąpienie udaru mózgu [6].

Witamina B₁₂ z uwagi na działanie w układzie nerwowym może też mieć wpływ na terapię bólu. Uważa się, że korzystnie wpływa ona na proces regeneracji nerwów za pomocą pobudzenia wzrostu aksonów i komórek Schwanna, a także na wspomaganie przewodzenia w komórkach nerwowych poprzez pobudzenie wytwarzania neurotroficznego czynnika mózgowego. Niektóre badania pośrednio wskazują także na to, że kobalamina reguluje aktywność cyklooksyzgenaz, receptora kapsaicyny oraz neuroprzekazników, takich jak noradrenalina i 5-hydroksytryptamina, co ogranicza reakcję zapalną i wrażliwość bólu. Dane z piśmiennictwa na temat stosowania witaminy B₁₂ w leczeniu bólu związanego z polineuropatią cukrzycową są zróżnicowane, jednak większość badań wskazuje na to, że u części pacjentów z dolegliwościami bólowymi kobalamina przynosiła poprawę samopoczucia [7].

W przypadku niedoboru witaminy B₁₂ może dochodzić także do zaburzeń psychiatrycznych. Potencjalne objawy obejmują zaburzenia funkcji poznawczych (aż do otępienia), apatię, zaburzenia depresyjne oraz objawy wytwórcze [2]. Wymienione objawy mogą nie wyczerpywać całego spektrum zaburzeń psychiatrycznych spowodowanych niedoborem witaminy B₁₂, ponieważ uważa się, że zagadnienie to nie jest jeszcze wystarczająco dobrze poznane [4, 6].

Leczenie niedoboru witaminy B₁₂

W przypadku rozpoznania niedoboru witaminy B₁₂ należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Obejmuje ono suplementację witaminą B₁₂, którą podaje się domięśniowo w dawce 100 µg na dobę lub 1000 µg dwa razy w tygodniu. Takie dawkowanie stosuje się przez 2 tygodnie, a następnie podaje się lek w dawce 1000 µg na tydzień przez kolejne 2–3 miesiące. Terapia podtrzymująca obejmuje podawanie 1000 µg na miesiąc. Jeżeli poziom witaminy B₁₂ jest w dolnej granicy normy, należy dążyć do wyjaśnienia, czy na pewno nie mamy do czynienia z jej niedoborem [2, 8].

Ważnym zagadnieniem jest uzupełnianie niedoboru witaminy B₁₂ u kobiet w ciąży ze względu na możliwe powikłania u noworodków. Niedobór kobalaminy można podejrzewać u kobiet w ciąży stosujących dietę wegetariańską lub wegańską [9]. Jeśli niedobór witaminy B₁₂ wynika z zaburzeń wchłaniania powinno się rozważyć modyfikację diety i kontrolę parametrów laboratoryjnych [2].

Wskazane jest także postępowanie profilaktyczne w zakresie suplementacji witaminy B₁₂. Dotyczy ono wegetarian, wegan, osób po operacji zmniejszenia lub usunięcia żołądka oraz po narażeniu na podtlenek azotu. Rozważa się także zasadność suplementacji witaminą B₁₂ u osób starszych, jednak dotąd nie ma przekonujących dowodów w tym zakresie [9].

Podsumowanie

Witamina B₁₂ jest istotnym składnikiem odżywczym, biorącym udział w procesie krwiotworzenia, usprawniającym funkcje układu nerwowego oraz wpływającym na funkcje poznawcze. Jej niedobór może mieć liczne manifestacje, dlatego należy brać go pod uwagę podczas diagnostyki różnicowej. Suplementacja jest efektywną metodą leczenia i powinna być wdrożona u pacjentów z potwierdzonym niedoborem. W pewnych sytuacjach wskazane jest także profilaktyczne podawanie kobalaminy, co można realizować za pomocą iniekcji lub leczenia doustnego.

Piśmiennictwo

1. Kośmider A, Czaczyk K. Witamina B12 – budowa, biosynteza, funkcje i metody oznaczania. *Żywn Nauka Technol Jakość* 2010; 5: 17-32.
2. Stępień A. *Neurologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2014.
3. Green R. Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood* 2017; 129: 2603-2611.
4. Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Ter Arkh* 2019; 91: 122-129.
5. Kumar N. Neurologic aspects of cobalamin (B12) deficiency. *Handb Clin Neurol* 2014; 120: 915-926.
6. Spence JD. Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res* 2016; 36: 109-116.
7. Buesing S, Costa M, Schilling JM, Moeller-Bertram T. Vitamin B12 as a treatment for pain. *Pain Physician* 2019; 22: E45-E52.
8. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008; 112: 2214-2221.
9. Rashid S, Meier V, Patrick H. Review of vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *Eur J Haematol* 2021; 106: 450-455.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Beata Łabuz-Roszak, prof. UO
Oddział Neurologii i Udarowy
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. św. Jadwigi
ul. Wodociągowa 4
45-221 Opole
e-mail: beatamaria.pl@hoga.pl