

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika, Budapest

B₁₂-vitamin-hiány a diabetológus szemszögéből: lehetséges okok, klinikai következmények és kezelés

Gerő László dr.

Összefoglalás

B₁₂-vitamin-hiány számos okból kialakulhat: az elégtelen bevitel, a parietalis sejtekkel szembeni autoimmun reakció vagy a gyomor-bél rendszer krónikus gyulladása következtében kialakult felszívódási zavar mellett bizonyos gyógyszerek is gátolhatják a B₁₂-vitamin felszívódását. Így pl. a metformin is okozhat B₁₂-vitamin-hiányt, mivel gátolja a vitamin kötődését a kubilinreceptorokhoz és ezzel a vitamin intracelluláris felvételét az ileum sejtjeibe. A vitaminhiány típusos következménye az anaemia perniciosa és a funicularis myelosis, de kialakulhat perifériás szenzomotoros neuropathia vagy akut-szubakut pszichiátriai betegség (depressio, delírium) is, ami sürgős beavatkozást igényelhet. A szerző áttekinti a B₁₂-vitamin-hiány gyakoriságát, klinikai szövődményeit, és tárgyalja az orális terápia lehetőségeit.

■ **Kulcsszavak:** B₁₂-vitamin-hiány, metformin, anaemia perniciosa, neuropathia, orális B₁₂-kezelés

Deficiency of vitamin B₁₂ from the point of view of the diabetologist: possible pathogenetic factors, clinical complications and therapy

Summary: Deficiency of vitamin B₁₂ might develop for many reasons: in addition to insufficient intake, malabsorption due to autoimmune reaction to the gastric parietal cells or chronic inflammation of the gastrointestinal tract, some medications may also exert an inhibitory effect on vitamin B₁₂ absorption. For example, metformin can induce vitamin deficiency by blocking the cellular uptake of the vitamin at the cubilin receptor level in the ileum. Typical consequences of vitamin B₁₂ deficiency are megaloblastic anaemia and funicular myelosis. Other symptoms, like sensomotoric peripheral neuropathy or acute-subacute psychiatric symptoms (depression, delirium) may also develop, and the latter might require urgent treatment. The author gives an overview of the prevalence and clinical complications of vitamin B₁₂ deficiency and discusses the possibilities of oral treatment.

■ **Key words:** vitamin B₁₂ deficiency, metformin, pernicious anemia, neuropathy, oral B₁₂ therapy

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (N°1) 23–32. 2020. március

DOI: 10.24121/dh.2020.3

Rövidítések

HC: haptokorrin; **IF:** intrinsic faktor; **MCV:** vörösvértestek átlagos térfogata (mean corpuscular volume); **MMA:** metil-malonsav (methyl-malonic acid); **NHANES:** National Health And Nutrition Education Survey; **TC:** transzkobalamin

Közlésre érkezett: 2020. január 21. • Közlésre elfogadva: 2020. február 25.

A szerző levelezési címe: Dr. Gerő László prof. emer.

Semmelweis Egyetem ÁOK, I. Belgyógyászati Klinika • 1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

E-mail: gero.laszlo@med.semmelweis-univ.hu

A B₁₂-vitamin (kobalamin) egy vízzoldékony molekula, több fontos, metabolikusan aktív enzim ko-faktora. Különböző kémiai variációi ismertek: hidroxo-kobalamin, ciano-kobalamin, metil-kobalamin, adenosil-kobalamin. Az összes variáció a szervezetbe jutva adenosil-kobalaminná konvertálódik. A B₁₂ ebben a biokémiai formában vesz részt mint ko-enzim a DNS szintézisében, valamint az aminosav- és zsírsav-anyagcserében. Aktivitásának két fő szövettani területe a vörösvérsejtképzés és az idegrendszer.

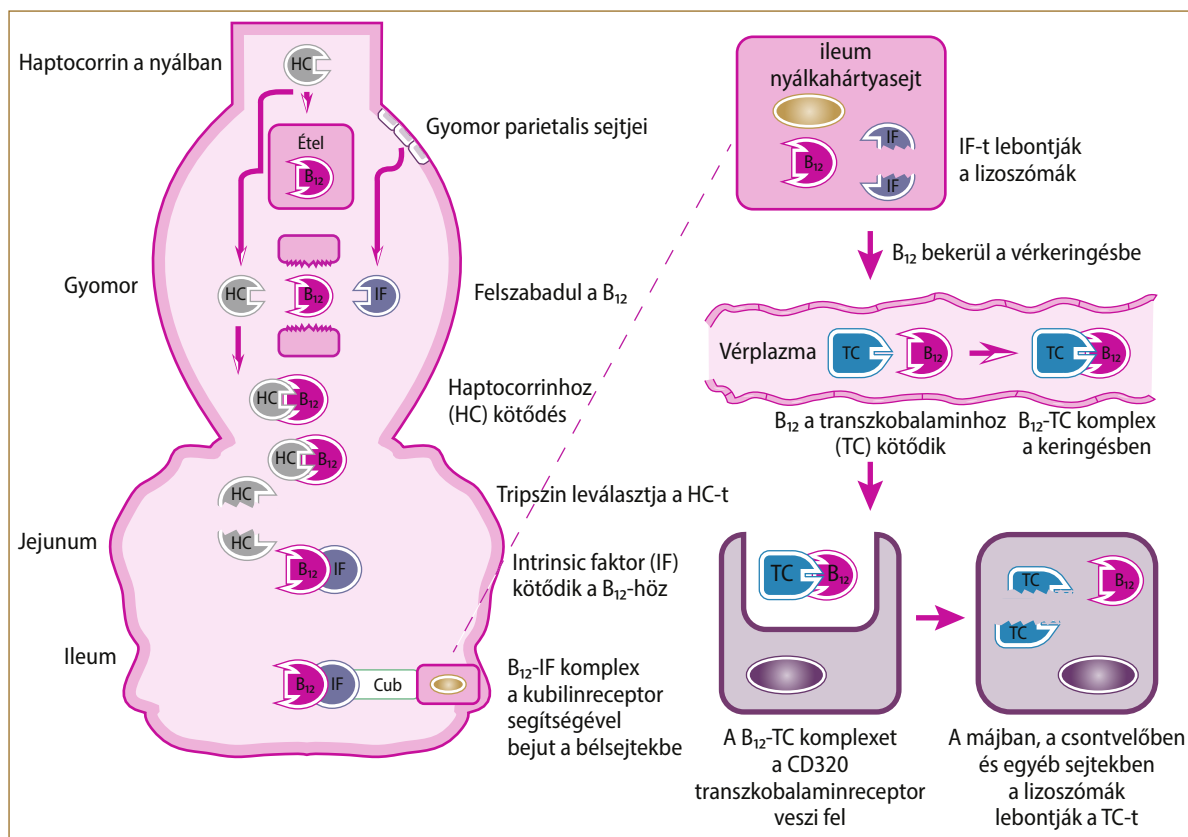
A B₁₂-vitamin anyagcseréje egészségesekben

Felszívódás

A táplálékok közül a kobalamin kizárólag az állati eredetű fehérjékben (máj, húsfélék,

tej- és tejtermékek, tojás) fordul elő. A gyomorba kerülve – sav és a pepszin hatására – a B₁₂ levál a táplálék-fehérjéről (protonpumpa-gátlók, H₂-receptor-blokkolók csökkentik a B₁₂ leválását az élelmiszer-fehérjéről, és így B₁₂-vitamin-hiányt okozhatnak). A leválás után a kobalamin az ún. R-binder (haptokorrin, HC) transzportfehérjéhez kötődik, ami védi a B₁₂-vitamint a további savhatástól. A duodenumban a lúgos pH mellett a pancreas-enzimek lebontják a HC-t, a B₁₂ szabadává válik. Ezután kötődik a gyomor parietalis sejteiben termelődött intrinsic faktorhoz (IF), és a két vegyület egy komplexet képez, amely ellenáll az emésztőenzimeknek.

Ez a komplexum együtt passzálódik a bélben egészen a terminális ileumig, majd itt az enterocyták apicalis oldalán lévő kubilinreceptorok segítségével, receptorközvetített endocytosisal bekerül a bélsejtekbe.



1. ábra. A B₁₂-vitamin bejutása a szervezetbe: felszívódás az ileumban és transzport a keringésben a célszervekhez

A kubilinreceptorokhoz való kötődés egy Ca-ion-dependens folyamat. Jelentőségét a diabetológus szempontjából az adja, hogy a metformin ezt a kötődést gátolja. Nagy adag Ca-ionnal a metformin gátló hatása felfüggeszthetőnek bizonyult.¹

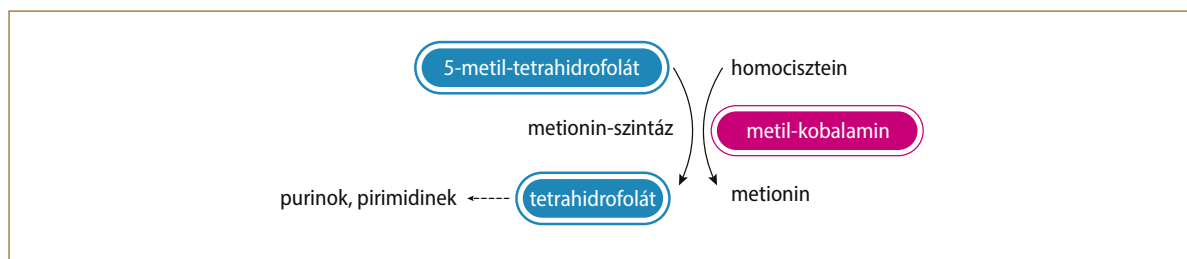
Az endocytosist követően a komplex leválik a kubilinreceptorról, a szabaddá vált IF lebomlik a lisozómában és a B₁₂ a citoplazmába kerül. Innen a keringésbe kijutva transzkobalamin-I-hez (TC-I), majd TC-II-höz kötődik (1. ábra). A keringésben lévő B₁₂ 20–30%-a TC-II-höz kötődve jut el a célsejtekhez, ahol egy receptorközvetített folyamat révén internalizálódik (a „TC-II-B₁₂” komplex [holo-TC-II] meghatározása jól használható a szervezet B₁₂-ellátottságának megítélésére). A „maradék” 70–80%-a a keringésben TC-I-hez kötött, és ez a „raktár” pótolja az esetleg hiányzó mennyiséget a célsejtekben. A fenti folyamatot részletesen leírja a közelmúltban megjelent két hazai összefoglaló közlemény is.^{2,3}

A B₁₂ fő tárolási szerve a máj, kisebb mértékben a vese. A szervezetben összesen mintegy 2–5 mg

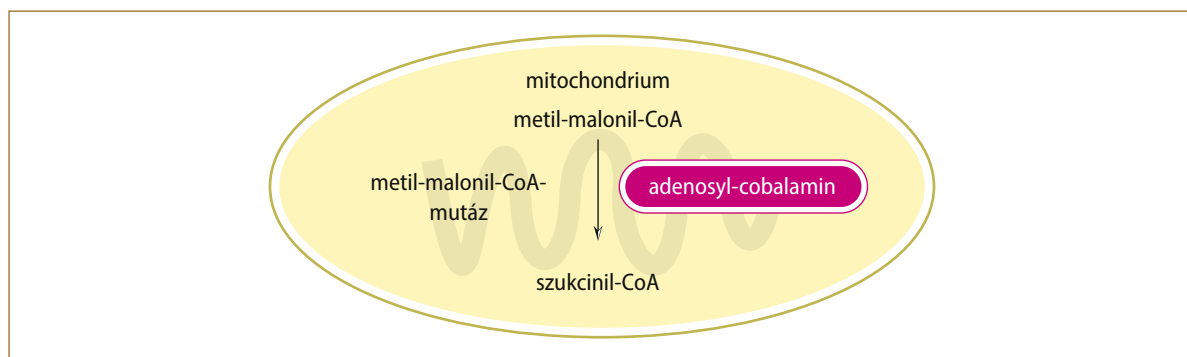
B₁₂ található, ennek fele a májban raktározódik. A májból a bélbe kiválasztott B₁₂ bekerül az enterohepatikus körforgalomba, és onnan visszajut a vékonybélbe. Fiziológias körülmények között, tökéletes felszívódást feltételezve a szervezet napi igénye kb. 2–3 µg.

A B₁₂-vitamin fiziológias szerepe

A B₁₂ a szervezetben két fontos metabolikus úthoz, a metionin-szintáz és a metil-malonil-CoA-mutáz enzimek által katalizált anyagcsereutakhoz csatlakozik. Az előbbi során, a homocisztein-metiltransferase enzim aktiválása révén metil-gyök kerül át a homociszteinre (amiből így metionin keletkezik), ugyanakkor egy metil-gyök leválik a metil-tetrahidrofolátról, így tetrahidrofolát keletkezik (2. ábra). B₁₂-hiányban a homocisztein → metionin átalakulás elmarad, és az endothelsejtekre toxikus, atherogen és thrombogen hatású homocisztein felszaporodik a szervezetben. Másrészt, a tetrahidrofolát hiányában nem



2. ábra. A B₁₂-vitamin szerepe a metioninképzésben, a folsavciklusban és a DNS-szintézisben



3. ábra. A B₁₂-vitamin szerepe a mitochondrionban: a metil-malonil-CoA átalakítása szukcinil-CoA-vá

keletkeznek purin-bázisok, károsodik a DNS-szintézis, megaloblastos anaemia alakul ki (hasonló a következménye a folsav-hiánynak is).

A másik fontos anyagszere-út a metil-malonil-CoA-mutáz út. Az adenozil-kobalamin a mitochondriumokban elősegíti a metil-malonil-CoA átalakulását szukcinil-CoA-vá (ami fontos közti-vegyülete a Szent-Györgyi–Krebs-ciklusnak). B₁₂-hiányban zavart szenved az átalakulás, és a szervezetben felhalmozódik a metil-malonil-CoA, amely hidrolízissel metil-malonsavvá (MMA: methylmalonic acid) alakul. Jelentőségét részben

az adja, hogy szintjének növekedése jól jelzi a szervezet biológiailag aktív B₁₂-ellátottságának hiányát. Ugyanakkor a sejtekben felhalmozódott MMA növeli az intracelluláris acidosist. Másrészt, a szukcinil-CoA hiányában nem keletkeznek kellő mennyiségben azok a zsírsavak, amelyek a mielin felépítésében szerepelnek, és így neuropathia alakulhat ki (2., 3. ábra).

A B₁₂-vitamin-hiány okai

Általános okok

A B₁₂-vitamin hiánya a szervezetben számos okból kialakulhat. Idős emberek mintegy 20%-ában mérsékelt fokú hiány igazolható, ennek oka egyrészt a kevesebb húsfogyasztás, másrészt az időskorban gyakran kialakuló enyhe malabsorptio.⁴ Az idősebb korosztályban gyakran csökken a savtermelés is, ami nehezíti a B₁₂ leválását a táplálék-fehérjéről. Érthető módon vegetáriánus vagy vegán diétát tartó személyeken a B₁₂-hiány gyakoribb és kifejezettebb. Gyomor- vagy vékonybél-reszekció szintén oka lehet a B₁₂ hiányának. A krónikus atrophias gastritis, a krónikus pancreatitis, a vak bélkacs szindróma és a bakteriális invázió, a krónikus *H. pylori*-fertőzés, a Crohn-betegség, valamint ritka parazita-fertőzések (*Diphyllobothrium latum*, *Giardia lamblia*) mind szerepelhetnek mint oki tényező. A B₁₂-hiány okait az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat. A B₁₂-vitamin-hiány gyakoribb okai

Elégtelen bevitel	vegán, illetve vegetáriánus étrend, idős kor, rossz szociális helyzet vagy vallási okok miatti elégtelen húsfogyasztás
Felszívódási zavar	savhiány, atrophias gastritis, krónikus pancreatitis, autoimmun reakció a parietalis sejtek, illetve az intrinsic faktorról szemben, coeliakia, Crohn-betegség, gastrointestinalis reszekció (bariátriai műtét)
Fertőzések	<i>H. pylori</i> , <i>Diphyllobothrium latum</i> , <i>Giardia lamblia</i> , bakteriális invázió (pl. vak bélkacs szindrómában)
Genetikai okok	transzkobalamin-hiány, a metioninszintáz vagy a metil-malonil-CoA-mutáz hiánya, illetve funkciózavara
Gyógyszer által okozott B ₁₂ -hiány	antacidumok, protonpumpagátlók, metformin, cholestyramin, colchicin, ösztrogén

2. táblázat. A B₁₂-vitamin-hiány kialakulásának esélye a metformin napi adagjának és a kezelés időtartamának függvényében (a napi 1000 mg-os, illetve a 4 évnél nem hosszabb kezelés esetén a kockázatot 1-nek véve)

A metformin napi adagja	OR (95%-os CI)	p-érték
1000 mg	1,0	
1000–2000 mg	2,52 (1,27–4,99)	=0,008
>2000 mg	3,80 (1,82–7,92)	<0,001
A metforminkezelés időtartama	OR (95%-os CI)	p-érték
<4 év	1,0	
4–10 év	4,65 (2,36–9,16)	<0,001
>10 év	9,21 (3,38–25,11)	<0,001

Gyógyszer okozta B₁₂-vitamin-hiány – a metformin hatása

Néhány gyógyszer krónikus szedése B₁₂-malabsorptiót okozhat. Ilyen hatásúak lehetnek a protonpumpagátlók és a H₂-receptor-antagonisták, de tulajdonképpen minden savkötő vagy savszekréciót gátló szer B₁₂-hiányt okozhat, ha túl hosszú időn át alkalmazzuk őket.

Diabetológiai szempontból ki kell emelnünk, hogy a leggyakrabban szedett orális antidiabetikum, a metformin tartós szedése is B₁₂-vitamin-hiányt okoz. A gyógyszert a világon mintegy 150 millió beteg szedi rendszeresen és tartósan, gyakorlatilag a betegség kezdetétől az egész életen át. A metforminterápia mellett kialakuló vitaminhiány pontos oka mind a mai napig csak részben

tisztázott. Amint említettük, a „B₁₂-vitamin-intrinsic faktor” komplex az ileumban, a bélsejtek apicalis oldalán lévő kubilinreceptorokhoz kötődve internalizálódik, és ezt a folyamatot Ca-ionok katalizálják. Jelenlegi ismereteink szerint a metformin ezt a reakciót gátolja.

Bauman és mtsai szerint a fent leírt gátló hatás nagy adag kalciummal kivédhető, s ezt klinikai vizsgálatokban is megerősítették: összesen 21, szulfanilureával kezelt T2DM-es beteg közül 14 beteget metforminkezelésre állítottak át, majd 3 hónapon át követték a vér B₁₂-szintjének és a holo-TC-II vérszintjének változását. A vizsgálat megkezdése előtt minden beteg B₁₂- és holo-TC-II-szintje a normális tartományban volt, véréképük, máj-vese funkcióra utaló adataik, elektrolit- és folsavszintjük is normális volt. Gastrointestinalis műtét egyetlen beteg anamnézisében sem szerepelt. A 3 hónapos metforminkezelés után a teszt-csoport B₁₂-vitamin-szintje a kiindulási 400±32 pg/ml-ről 282±24 pg/ml-re (p<0,0005), a holo-TC-II-é 175±19 pg/ml-ről 111±21 pg/ml-re (p<0,01) csökkent. Ezt követően, napi 1200 mg kalcium bevitele után a TC-II-szint szignifikánsan megemelkedett, 1 hónapos kezelést követően 111±21 pg/ml-ről 153±11 pg/ml-re (p<0,005). Mindez támogatja az említett teóriát, amely szerint a metformin a B₁₂-vitaminnak az ileumsejtjeinek membránján elhelyezkedő kubilinreceptorokhoz történő kötődését gátolja – ami Ca-dependens folyamat.¹

A B₁₂-vitamin-hiány gyakorisága

A vitaminhiány gyakoriságára vonatkozó adatok a különböző felmérésekben, illetve közleményekben jelentős eltérést mutatnak. Az eltérő eredményeknek számos oka van: nincs világszerte egységesen használt standard metodika, az eredményeket hol pmol/l-ben, hol pg/ml-ben tüntetik fel (a kettő között 1,36 a szorzószám), s nincs konszenzus a normális referenciatartomány határértékeire vonatkozóan sem. Ha a normális érték alsó határát 148 pmol/l-ben adjuk meg, akkor Európában a betegség prevalenciája 5% alatt van, de ha az alsó határértéket 221 pmol/l-re emeljük (azaz beszámítjuk a 148–221 pmol/l közötti értékkel rendelkező „borderline” eseteket is), akkor a prevalencia akár 2-3-szorosra nőhet. Idős betegek között

lényegesen nagyobb a gyakoriság, mint fiatalokban. A legnagyobb különbség azonban az eltérő népesedésekben, illetve földrajzi tájak szerint mutatkozik.

A felmérések szerint az Egyesült Államokban és Kanadában a vitaminhiány előfordulási gyakorisága 3–5% volt, amikor a normális érték alsó határát 148 pmol/l-ben állapították meg, de a prevalencia csaknem 20%-ig emelkedett, ha az alsó határt 221 pmol/l-re emelték. Mexikóban, Közép- és Dél-Amerikában ugyanezen két határérték mellett a prevalencia 10–30%-nak, illetve 40–60%-nak adódott. Hasonlóan, Európában a prevalencia 5–10%, illetve 20–25% volt a kétféle alsó határérték mellett, ugyanez Afrikában (Kenya, Nigéria) és Ázsiában (India, Banglades) 30–40%-nak, illetve 60–80%-nak adódott.^{5,6} A fejlett és a fejlődő régiók közötti jelentős különbségek hátterében nyilván az étkezési szokások, elsősorban a hús fogyasztás eltérése áll.

A B₁₂-vitamin-hiány prevalenciája metforminnal kezelt betegekben

A metformin okozta B₁₂-vitamin-hiány gyakoriságára vonatkozóan szintén jelentősen eltérőek az adatok. Egy, az NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) irányításával végzett amerikai vizsgálatban a laborkémiai B₁₂-hiány gyakorisága – ha a normális szint alsó határát 148 pmol/l-ben határozták meg – a metforminnal kezelt T2DM-es betegekben 5,8%, a metformint nem kapókban 2,4% volt (a két érték közötti különbség szignifikáns: p=0,0026). Amennyiben idesorolták az ún. borderline eseteket is (B₁₂-szint: 148–221 pmol/l), akkor a gyakoriság a metformint szedők között 16,2%-ra, a nem szedők között 5,5%-ra nőtt. Ebben a vizsgálatban a metforminszedés és a B₁₂-hiány között szignifikáns asszociációt találtak – OR: 2,89 (95%-os CI: 1,33–6,28).⁷

Egy 26 tanulmányt magában foglaló metaanalízisben a metformint szedő csoportokban átlagosan 57 pmol/l-rel volt alacsonyabb a B₁₂-szint, mint a metformint nem szedők között (csökkenés: 57 [95%-os CI 35–79] pmol/l).⁸ Hasonló mértékű B₁₂-szint-csökkenést találtak más – bár nem mindegyik – vizsgálatban is a metformint szedő T2DM-es betegekben.^{9,10,11} Egy brazil vizsgálatban a metformint szedő (n=231) és nem szedő (n=231) T2DM-es betegek között

a B₁₂-vitamin-hiány gyakorisága 22,5% vs. 7,4% volt ($p < 0,001$). A gyógyszer szedő csoportban a B₁₂-vitamin átlagos szintje 272 pg/ml, a nem szedőké 348 pg/ml volt ($p < 0,001$).¹² Ugyancsak szignifikánsan csökkent a vitamin szintje a metforminnal kezelt, PCOS-ben szenvedő betegekben is.¹³

A metformin B₁₂-szintet csökkentő hatását szignifikánsan fokozta a nagyobb napi adag és a hosszabb kezelési idő (2. táblázat). Így érthető, hogy Wile és Toth vizsgálatában mind a B₁₂-vitamin szintje csökkenésének, mind a homocisztein és a metil-malonilsav emelkedésének mértéke szignifikáns korrelációt mutatott a teljes kezelési idő alatt bevitt (kumulatív) metformin dóziséval.¹⁴ Egyúttal korreláció mutatkozott a metformin kumulatív adagja és a neuropathia súlyossága között is (l. később).

A B₁₂-vitamin-hiány klinikai szövődményei

Feljebb már részletesen ismertettük a B₁₂-vitamin biokémiai hatásait a szervezetben. A B₁₂-hiánynak többféle klinikai következménye is lehet, közülük a legismertebb az anaemia perniciosa, egy speciális, autoimmun eredetű hematológiai kórkép. A betegséget a gyomor parietalis sejtjei és az intrinsic faktorral szemben kialakult autoantitestek okozzák. A táplálékkal felvett B₁₂-vitamin 96–99%-a csak az intrinsic faktor segítségével képes az aktív felszívódásra a vékonybélből. A vitamin hiányában a vörösvérsejtérés zavart szenved, így kisszámú, de nagy méretű vörösvérsejtek keletkeznek. A betegség makrocyter anaemiával ($MCV > 100$ fl), inefektív erythropoesissal, enyhe krónikus haemolysis tüneteivel (a szérumbilirubinszintjének emelkedésével, splenomegáliával, tejeskávészínű (café au lait) bőrrel, magas LDH- és alacsony haptoglobinszinttel stb.) jár. A DNS szintézisének zavara miatt a sejtmagok érése lelassul, a citoplazma és a sejtmag között érési discrepantia keletkezik, a mag anyaga nem kondenzálódik, és a csontvelői keteten „szemcsés” felületűnek tűnik, mintha meg lenne szórva valamivel (az angolszász irodalom a „salt and pepper” kifejezést használja). A korai fehérvérsejtekben a mag szuperszegmentált (a lobulusok száma > 6).^{5,6} További részleteket illetően hematológiai szakkönyvekre utalunk.

Meg kell még említenünk, hogy e betegség néha más endokrin szövetek antigénjeivel szemben

kialakuló autoimmunitással is társulhat, pl. pajzsmirigy, mellékvesekéreg és Langerhans-szigetsejtek elleni antitestek képződésével, és ennek megfelelő klinikai következményekkel: autoimmun hypothyreosis, Addison-kórral és 1-es típusú diabetes-szel, a kórképet összefoglalóan pluriglanduláris autoimmun endokrin szindróma vagy Schmidt-szindróma névvel is jelöljük.¹⁵ Ezeken a betegekben nem ritka jelenség a vitiligo.

A B₁₂-vitamin-hiány másik fontos klinikai következményét idegrendszeri eltérések képezik. Az anaemia perniciosa is gyakran jár idegrendszeri tünetekkel, típusos esetben ez a funicularis myelosis néven összefoglalt tünetegyüttest jelent. A betegség a spinalis hátsó és oldalsó kötegek (ún. Goll–Burdach-kötegek) károsodásának következménye. Típusos tünetei közé tartozik a vibráció-érzet és a proprioceptív érzések kiesése, alsó végtagi gyengeség és érzékszavar, bizonytalan járás (spinalis ataxia). Gyakori az elesés is. Ritkábban a látóideg károsodása is kialakulhat és felgyorsulhat a macula-degeneratio.

Előfordulhat azonban, hogy a B₁₂-vitamin-hiányban nem a fent leírt, hanem a diabeteses perifériás neuropathiához hasonló tünetcsoport alakul ki. Ilyenkor az elkülönítés nem könnyű – különösen akkor nem, ha a jellegzetes hematológiai tünetcsoport is hiányzik. A neuropathia tünetei közé tartozhat a végtagok distalis részén (ún. kesztyű-zokni elhelyezkedésben) szimmetrikusan kialakuló zsibbadás és égő fájdalom (elsősorban éjszaka), továbbá vegetatív tünetek megjelenése, mint az orthostasis, erectilis dysfunctio, incontinencia, gastroparesis diabeticorum, valamint a kardiovaszkuláris autonóm neuropathia stb.).

A diabeteses és a B₁₂-vitamin-hiányos polyneuropathia tünetei tehát átfedhetik egymást, ugyanakkor vannak fontos egyéb szövődmények is, amelyek csak a B₁₂-vitamin-hiányra jellemzőek. Ezek közül ki kell emelni bizonyos pszichiátriai tüneteket, mint a mentális hanyatlás, az idős betegekben felgyorsuló demencia és az esetleges depresszió.^{16,17,18} Akut delírium esetét is ismertették, amely B₁₂-vitamin bevitelével tökéletesen gyógyíthatónak bizonyult.¹⁹ A B₁₂-vitamin-hiány tehát kifejezetten súlyos és nem ritkán irreverzibilis tünetekkel is járhat, felismerésével és korai kezelésével mindenképpen foglalkozni kell – amíg a szövődmények irreverzibilissé nem válnak.

Ki kell még térnünk azokra az eredményekre, amelyeket a közelmúltban a fejlődő országokból, így Indiából és Brazíliából közöltek. A harmadik világban kisebb a húsfogyasztás, ennek részben valószínű okai vannak, részben egyszerűen a szegénység miatt fogyasztanak az emberek kevesebb húst. Emiatt a B₁₂-vitamin-hiány gyakorisága csaknem egy nagyságrenddel nagyobb, mint a fejlett országokban – és ez nem csak az idősebb emberekre vonatkozik, hanem pl. a reprodukív korban lévő nőkre is. A terhesség során a B₁₂-vitamin-igény fokozatosan nő. Azokban az országokban tehát, ahol már a terhesség előtt is B₁₂-vitamin-hiány állt fenn (és ez vonatkozik a fejlett országokban is a vegetáriánus – húst nem fogyasztó – és a vegán – állati terméket egyáltalán nem fogyasztó – személyekre is), a magzatok is B₁₂-vitamin-hiánnyal születnek. Ezeken a gyermekeken a kognitív funkciók kialakulásának késését figyelték meg a kontrollcsoporthoz képest.²⁰ Nem ismert, hogy a későbbi fejlődés során, amikor már a B₁₂-vitamin-hiány az adekvát kezelés hatására megszűnt, a gnosztikus funkciók rendeződnek-e. Egyelőre követéses klinikai vizsgálatok eredményei nem állnak rendelkezésünkre.

Diabetes és B₁₂-vitamin-hiány: jövőbeli perspektíva

Az IDF (International Diabetes Federation, Diabetes Világszövetség) 2019-es atlaszában adatai szerint jelenleg a világon 415 millió diabeteses beteg él, és számuk 2040-re 642 millióra emelkedhet.²¹ E betegek 90–95%-a 2-es típusú cukorbeteg, akiknek a metformin jelenti az elsőszámú kezelést. Amennyiben nincs (és nem alakul ki) intolerancia vagy kontraindikáció, akkor a metforminterápia élethossziglan tart. Amint már utaltunk rá, a metformin szedése mellett a B₁₂-vitamin-hiány gyakorisága akár 2-3-szorosa annak, mint amit a gyógyszert nem szedő T2DM betegeken észleltek. Wile és Toth vizsgálatában szignifikáns korreláció mutatkozott a metformin kumulatív dózisa és a neuropathia súlyossága között.¹⁴ A harmadik világban amúgy is gyakoribb a B₁₂-vitamin-hiány, mint a fejlett országokban, ugyanakkor a diabetes prevalenciájának növekedése is a harmadik világban a legnagyobb. Mindezek alapján, ha csupán a metformin okozta B₁₂-vitamin-hiányt vesszük figyelembe, a vitaminkezelést igénylő betegek száma

akár több száz millió is lehet. Mindez előre vetíti a – szintén egy életen át tartó – B₁₂-vitamin-szupplementáció fontosságát és nehézségeit.

A B₁₂-vitamin-hiány kezelése

A diabeteses neuropathiában és a B₁₂-vitamin-hiányhoz társult neuropathiában a kezelés természetesen eltérő. Az előbbiben a tioktánsav és a velőshüvelybe is bejutó B₁-vitamin-származék, a benfotiamin jelenti az első számú kezelést, a B₁₂-vitamin-hiányban természetesen a B₁₂-vitamint kell pótolni. Hangsúlyoznunk kell, hogy ha a B₁₂-vitamin-hiányban a diabeteses neuropathiában szokásos kezelést alkalmazzuk (ami a szénhidrát-anyagszere optimális beállítása mellett benfotiamin, tioktánsav alkalmazását jelenti, szükség szerint tüneti szerekkel – gabapentin, pregabalin, duloxetin – kiegészítve), akkor a tünetek enyhülését elérhetjük, de közben a folyamat progrediál, ami a neuro-pszichiátriai szövődmények progresszióját, esetleg irreverzibilis károsodások kialakulását is okozhatja. Ha csak folsavat adunk, akkor az MCV csökken, de a B₁₂-vitamin-hiány szövődményei alapvetően nem javulnak, hanem súlyosbodnak. A helyes diagnózis felállítása és az adekvát terápia megválasztása tehát rendkívül fontos: B₁₂-vitamint kell adni – a kérdés csak az, hogy mennyit és milyen formában.

A B₁₂-vitamin-hiány hagyományos kezelése intramuscularis injekcióval történt és történik: a betegek eleinte naponta, majd hetente, később 1-3 havonta kapnak 300–1000 µg B₁₂-t injekcióban, az utóbbi, ritkább adagolás elegendő a fenntartó időszakban. Ki kell emelnünk, hogy az esetek jelentős hányadában élethossziglan tartó kezeléssel van szó, azt azonban aligha várhatjuk, hogy a betegek egész életükön át eljárjanak a rendelőintézetbe a rendszeres injekciózásra. Az utazás és a várakozás nehézségei, az injekció fájdalmassága, az esetleges fertőzésveszély jelentősen rontja a „gyógyszer-hűséget”, a terápia perzisztenciáját.

Az orális B₁₂-vitamin-kezelés elméleti háttere

Whipple az 1920-as évek végén B₁₂-vitamin-hiányos kutyákat nyers májjal etetve sikeresen gyógyította a vitaminhiányt. Később részben ő, részben Minot

és *Murphy* anaemia perniciosában szenvedő betegeket is sikerrel kezeltek nagy mennyiségű (most már nem nyers) májat tartalmazó diétával, s ezzel egy addig gyógyíthatatlan, halálos kimenetelű betegséget sikerült gyógyíthatóvá tenni (a három kutató 1934-ben a felfedezésért Nobel-díjat kapott). Ekkor azonban még szájon át szedhető gyógyszer nem állt rendelkezésre, azt csak 1964-től alkalmazták, először Svédországban, később néhány más országban is,²² de ez a kezelési forma nem vált általánossá.

Mint említettük, a szervezet napi B₁₂-vitamin-igénye 2–3 µg. Bár a táplálékkal bevitt vitamin 96–99%-a csak az intrinsic faktor segítségével tud aktívan felszívódni, kb. 1–4% passzív diffúzióval is képes bejutni a szervezetbe. Ha tehát egy 1000 µg-os tablettát beveszünk, akkor abból 10 µg még IF nélkül is felszívódik a nyálkahártyákon, és ez a mennyiség 2–5-szöröse a napi igénynek.

Az orális B₁₂-vitamin-kezelés gyakorlata

Az 1970-es évek elejétől kezdve már több kutató közölte, hogy B₁₂-vitamin-hiányos betegeket – közöttük pl. anaemia perniciosában szenvedőket is – sikerrel kezeltek per os vitaminnal. Ezeket az eredményeket azonban nem mindenki fogadta el, az ismeretek nem váltak közkinccsé. *Lederle* a B₁₂-vitamin-hiány sikeres orális kezelését 1991-ben a JAMA hasábjain „az orvoslás legjobban őrzött titka”-ként jellemezte („medicine’s best kept secret”).²³ Csak a 90-es évek végétől kezdett szélesebb körben terjedni az orális terápia.

Egy húsz évvel ezelőtti követéses tanulmányban *Kuzminski* és mtsai 38 frissen felfedezett, hematológiai és neurológiai tünetekkel kísért B₁₂-vitamin-hiányos beteget két csoportra osztottak: a csoport egyik fele 1000 µg kobalamint kapott intramuscularis injekcióban a kezelés 1., 3., 7., 10., 14., 21., 30., 60., 90. napján, a másik csoport naponta kapott 2000 µg kobalamint per os. A követés 120 napig folyt, a vizsgálatot 15 beteg fejezte be az im. és 18 beteg a per os kezelési csoportban. A kiindulási alacsony B₁₂-szint (93, illetve 95 pg/ml) nem különbözött a két csoportban. Négy hónap után a vitamin vérszintje 325 pg/ml-re emelkedett az intramuscularisan kezelt és 1005 pg/ml-re a per os kezelt csoportban ($p < 0,0005$). A hematológiai és a neurológiai eltérések minden egyes betegen

gyorsan rendeződtek mindkét kezelési csoportban. Az eredményekből az következik, hogy a napi 2000 µg orálisan adott B₁₂-vitamin ugyanolyan hatásos, mint az 1000 µg B₁₂ a fent leírt adagolásban, im. injekcióban adva.²⁴

Egy 17 prospektív tanulmány adatait feldolgozó metaanalízisben az orális B₁₂-vitamin és az im. adott B₁₂-vitamin hasonló mértékben emelte a B₁₂-szintet, és szüntette meg a hematológiai és a neuropathiás tüneteket. Erdekessége volt még a vizsgálatnak, hogy a betegek átlagos életkora 70 év felett volt. A fenti két vizsgálat eredményei tehát igazolják, hogy a B₁₂-vitamin-hiány mind anaemia perniciosában, mind neuropathiás tünetek esetén ugyanúgy hatásos, mint az im. injekció, és a kedvező hatás idős (>70 év) betegeken is kialakul.²⁵

Chan és mtsai megerősítették a fenti megfigyelést, miszerint az anaemia perniciosában szenvedő (intrinsic faktor hiányos) betegek is jól kezelhetők per os B₁₂-készítménnyel: 1000 µg-os dózisban naponta adva, átlagosan 1-2 hónap alatt mind a szérum B₁₂-vitamin-szintje, mind a hematológiai eltérések normalizálódtak.²⁶

A Cochrane Adatbázisban szereplő, 2018-ban megjelent összefoglaló szerint az orálisan adott B₁₂-vitamin hatékonysága nem különbözik az intramuscularisan bevitt B₁₂-kezeléstől, de a betegek az előbbi jobban tolerálják és ez a kezelés olcsóbb is.²⁷

Még extrém felszívódási zavarokban is bevált az orális B₁₂-bevitel, amint azt *Schijns* és mtsai igazolták. A szerzők ötven olyan beteget, akiken fogyasztási céllal korábban bariátriai műtét (Roux-en-Y anasztomózis kialakítása) történt és alacsony (<200 pmol/l) volt a B₁₂-szintjük, két csoportra osztottak: 27 beteg im. injekcióban, 23 beteg szájon át tablettában kapott B₁₂-vitamin-készítményt. Az injekcióval kezelt betegek kéthavonta kaptak 2000-2000 µg-ot muscularis injekcióban, a másik betegcsoport naponta kapott 1000 µg mennyiséget szájon át.

A kiindulási B₁₂-szint nem különbözött a két csoportban. A féléves megfigyelési periódus végére mindkét csoportban mindegyik betegnek a normális tartományba emelkedett a vitaminszintje, a medián értékek nem tértek el egymástól a kétféle kezelés mellett. Az MMA és a homociszteinszintek szignifikánsan csökkentek a kétféle kezelés során,

és fél év elteltével itt sem mutatkozott különbség az intramuscularisan és az orálisan kezelt csoport értékei között. Mindez megerősíti azt a véleményt, hogy az orális B₁₂-bevitel – bár a bevitt adagok nagyobbak voltak az orális kezelés során – ugyanúgy alkalmas a hypovitaminosis kezelésére, mint a parenteralis vitaminbevitel.²⁸

A felsorolt megfigyelések mind felnőttkorú betegeken történtek. Sezer és mtsai egy törökországi tanulmányban alacsony B₁₂-szintű gyermekeken (<200 pg/ml) hasonlították össze a per os és a parenteralis vitaminbevitel hatékonyságát. Az összehasonlító követéses vizsgálatban 142 gyermek vett részt, közülük 82 részesült orális kezelésben és 60 gyermek kapta a vitamint im. injekcióban. Az orális kezelés napi 1000 µg B₁₂-bevitelét jelentette 1 hónapon át. A betegek a tablettát a reggeli előtt 1 órával vették be 1 pohár vízzel. A másik csoport betegei havi 1×1000 µg B₁₂-t kaptak im.

A kezelés előtti laboratóriumi értékek nem különböztek szignifikánsan a két csoportban. A B₁₂-szint 183 pg/ml-ről 482 pg/ml-re nőtt az orális B₁₂-bevitel és 175,5 pg/ml-ről 838 pg/ml-re az intramuscularis B₁₂-bevitel mellett (a növekedés mindkét ágon szignifikáns volt a kiindulási szinthez képest, p<0,001). A per os kezelés tehát gyermekeken is alkalmas az alacsony B₁₂-vitamin-szint normalizálására (a per os kezelés melletti kisebb szintemelkedés feltehetően a rövid kezelési idővel függhet össze).²⁹

Ajánlott kezelési séma

Az ismertetett eredmények egyértelműen igazolják, hogy a per os bevitt B₁₂-vitamin hatékonysága azonos az intramuscularis terápiával, legfeljebb kissé nagyobb adagokra van szükség és a normális B₁₂-vérszint elérése kissé hosszabb időt igényel. Az idézett közleményekben egymástól eltérő, egyedi terápiás sémát alkalmaztak, jelenleg ún. standard, általánosan elfogadott kezelési javaslat nem áll rendelkezésünkre. Az idézett közlemények adatai alapján a következő terápiás magközelítés ajánlható:

- amennyiben a B₁₂-vitamin szintje alacsony (<148 pmol/l) és klinikai (hematológiai, neuropszichiátriai) tünetek is fennállnak, akkor biztonságosabbnak látszik a kezelést intramuscularis injekcióval (havonta 1×300–1000 µg)

kezdeni. Két-három hónap után azonban célszerű áttérni a per os kezelésre;

- amennyiben klinikai tünetek nem állnak fent és a B₁₂-vitamin szintje csak a „borderline” tartományban van (148–221 pmol/l), akkor már kezdettől az orális kezelés alkalmazható: az első hónapokban naponta 1×1000 µg, később hetente 2×1000 µg B₁₂-vitamin-tabletta adása javasolható, a tünetek és a vérszint (ha lehetőség van rá, akkor egyúttal a TC-II, illetve az MMA, esetleg a homocisztein szintjének) követése mellett;
- T2DM-ben, metformin szedése mellett a napi 1000 µg-os orális kezelés folyamatosan, megszakítás nélkül alkalmazandó. Ha a metforminterápia valamiért abbamarad, akkor a B₁₂-vitamin bevétele is felfüggeszthető, és a későbbiekben rendszeres B₁₂-szint-meghatározás eredménye dönti el, hogy szükség van-e további vitaminbevitelre;
- olyan esetekben, amikor a B₁₂-vitamin bevétele tartósan gátolt vagy elégtelen (okok: autoimmun reakció a parietális és az IF-ral szemben, vegán vagy vegetáriánus étrend tartása, tartós felszívódási zavar, pl. coeliakia, krónikus pancreatitis esetén vagy bariátriai műtét után), akkor folyamatos B₁₂-vitamin-bevitel ajánlott. Az időszakos laboratóriumi ellenőrzés dönti el, hogy napi egyszeri vagy heti kétszeri tablettá bevétele szükséges-e.

Konklúzió

A B₁₂-vitamin-hiány viszonylag gyakori állapot – különösen a harmadik világban. Kialakulása szempontjából fokozott kockázatot képeznek a vegán vagy vegetáriánus étrendet folytató, valamint a krónikus hasnyálmirigy- és bélgyulladásban szenvedő betegek, a gyomor-bél reszekción (pl. bariátriai műtét) átesett személyek stb. Ugyanígy a fokozott kockázatú csoportba tartoznak az idős, kevesebb húsételt fogyasztó, valamint a tartósan antacid kezelésben részesülő személyek is. A nagy kockázatú csoportba tartoznak a metforminnal kezelt T2DM-es betegek is.

A veszélyeztetett csoportokban célszerűen kell keresni a B₁₂-vitamin-hiány tüneteit, illetve el kell végezni a szükséges laboratóriumi vizsgálatokat.

Ha a vitaminhiány igazolódik, akkor az ajánlott kezelés haladéktalan elindítása célszerű. Mivel a felsorolt betegcsoportokban a B₁₂-vitamin pótlását folyamatosan és hosszú ideig (akár az egész életen át) kell végezni, célszerű a per os vitaminbevitelt választani, mivel ezt a betegek könnyebben elfogadják, és a folyamatos gyógyszereszedést

is jobban betartják. Nagyszámú tanulmány igazolta, hogy a per os kezelés ugyanolyan hatékony, mint az intramuscularis vitaminbevitel, viszont a betegek életminősége jobb a per os, mint az im. kezelés mellett, és így a terápiahűség, illetve a gyógyszer-perzisztencia is kedvezőbb az orális kezelés mellett.

Irodalom

- Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E, Spungen AM, Herbert V: Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 1227-1231. DOI: 10.2337/diacare.23.9.1227
- Egyed M: A B₁₂-vitamin hiányának felismerése és kezelése. *Orvostovábbképző Szemle* 2018; 25: 60-63.
- Gerő L: A B₁₂-vitamin-hiány okai, klinikai tünetei és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2019; 24: 421-427.
- Andres E, Fothergill H, Mecili M: Efficacy of oral cobalamin (vitamin B₁₂) therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 249-256. DOI: 10.1517/14656560903456053
- Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen LH, Brito A, Gueant JL, Miller JW: Vitamin B₁₂ deficiency. *Nature Reviews* 2017; 3: 1-21. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40
- Green R: Vitamin B₁₂ deficiency from the perspective of a practising hematologist. *Blood* 2017; 129: 2603-2611. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186
- Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley JP jr: Association of biochemical B(12) deficiency with metformin therapy and vitamin B(12) supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2012; 35: 327-333. DOI: 10.2337/dc11-1582
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE: Association between metformin and B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Diabetes Metab* 2016; 42: 316-327. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.03.008
- Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA: Vitamin-B₁₂ status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J* 1971; 19: 685-687. DOI: 10.1136/bmj.2.5763.685
- de Jager J, Kooy A, Leheert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al.: Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of B₁₂ deficiency: randomized placebo-controlled trial. *Br Med J* 2010; 340: 2181-2188. DOI: 10.1136/bmj.c2181
- Ahmed MA: Metformin and vitamin B₁₂ deficiency: where do we stand? *J Pharm Pharm Sci* 2016; 19: 382-398. DOI: 10.18433/13PK7P
- Damiao CP, Rodrigues AO, Pinheiro MFC, da Cruz Filho RA, Cardoso GP, Taboada GF, et al.: Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2016; 134(6): 473-479. DOI: 10.1590/1516-3180.2015.01382111
- Greibe E, Trolle B, Bor NV, Lauszus FF, Nexø E: Metformin lowers serum cobalamin without changing other markers of cobalamin status: a study on women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients* 2013; 5: 2475-2482. DOI: 10.3390/nu5072475
- Wile DJ, Toth C: Association of metformin, elevated homocystein, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 156-161. DOI: 10.2337/dc09.0606
- Schmidt MB: Eine biglanduläre Erkrankung (Nebenniere und Schilddrüse) bei Morbus Addison. *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft* 1926; 21: 212-215.
- Singh AH, Kumar A, Karmakar D, Jha RK: Association of B₁₂ deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgrad Med* 2013; 59: 253-257. DOI: 10.4103/0022-3859.123143
- Hansen CS, Jensen JS, Ridderstrale M, Vistisen D, Jorgensen MDE, Fleischer J: Vitamin B₁₂ deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diab Complication* 2017; 31: 202-208. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.025
- Biemans E, Hart HE, Rutten GE, Cuellar Renteria VG, Kooijman-Buiting, Buelens JW: Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. *Acta Diabetol* 2014; 52: 383-393. DOI: 10.1007/s00592-014-0661-4
- Kibiriga D, Wekasa C, Kaddu-Mukasa M, Waisna M: Vitamin B₁₂ deficiency as an acute confusion state: a case report and review of the literature. *African Helth Sci* 2013; 13: 850-852. DOI: 10.4314/ahs.v13i3.47
- Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D: Cognitive impairment and vitamin B₁₂: a review. *Int Psychogeriatr* 2012; 24: 541-556. DOI: 10.1017/S1041610211002511
- Williams R, Colagiuri S, Chan J, Gregg E, Ke C, Lim L-L et al.: *IDF Atlas*. 9th Edition, 2019.
- Nilsson M, Norberg B, Hultdin J, Sandström H, Westman G, Lökk J: Medical intelligence in Sweden. Vitamin B₁₂: oral compared with parenteral? *Postgrad Med J* 2005; 81: 191-193. DOI: 10.1136/pgmj.2004.020057
- Lederle FA: Oral cobalamine for pernicious anemia. *Medicine's best kept secret?* *JAMA* 1991; 265: 94-95.
- Kuzminski AM, Del Gaudio EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191-1198
- Andres E, Zulficar AA, Vogel T: State of the art review: oral and nasal vitamin B₁₂ therapy in the elderly. *QJM* 2020; 113(1): 5-15. DOI: 10.1093/qjmed/hcz046
- Chan CQ, Low LL, Lee KH: Oral vitamin B₁₂ replacement for the treatment of pernicious anemia. *Front Med* 2016; 3: 38. DOI: 10.3389/fmed.2016.00038
- Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu Th: Oral vitamin B₁₂ vs. intramuscular B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst* 2018; pp. 1-64. DOI: 10.1002/14651858.CD004655.pub3
- Schijns W, Hommer J, Van der Meer L, Jansen M, van Laarhoven CJ, Berends T, et al.: Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y bypass: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2018; 108: 6-12. DOI: 10.1093/ajcn/nqy072
- Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, Özdemir GH: Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for the nutritional vitamin B₁₂ deficiency in children. *Hematology* 2018; 23(9): 653-657. DOI: 10.11080/10245332/2018