

Rebeka Mukenauer^{1*}, Lara Medved^{2*}, Petra Hrast^{3*}, Nada Rotovnik Kozjek^{4*}

Klinični znaki pomanjkanja vitamina B12 pri vegetarijanskih in veganskih dietah

Clinical Signs of Vitamin B12 Deficiency in Vegetarian and Vegan Diets

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vitamin B12, pomanjkanje, vegetarijanstvo, veganstvo, klinični primer, subakutna kombinirana degeneracija hrbtenjače, prehranska dopolnila

Prevalenca in vpliv pomanjkanja vitamina B12 se skozi življenjska obdobja spreminjata in najbolj ogrožata razvoj zarodka, starostnike in posameznike z različnimi izločevalnimi prehranskimi strategijami, predvsem vegetarijance in vegane. Specifični načini prehranjevanja so poleg staranja najpogostejši dejavnik, ki doprinese k razvoju kliničnih stanj, povezanih s pomanjkanjem vitamina B12. V prispevku na osnovi kliničnega primera razpravljamo o vplivu pomanjkanja vitamina B12 pri veganskem načinu prehranjevanja. Pomanjkanje vitamina B12 povzroča spremembe celične presnove in pripomore k funkcionalnemu opešanju in razvoju bolezenskih stanj, povezanih s staranjem. Prepoznan je vpliv na kognitivno popuščanje, razvoj srčno-žilnih bolezni, bolezni kosti, krvi in živčnega sistema. Danes je vodilni razlog za hipovitaminozo B12 v malabsorpciji vitamina iz prebavil. Zaloge vitamina B12 se nahajajo v jetrih in po prekinitvi vnosa zadostujejo za približno tri do šest let. Po tem obdobju se pojavi pomanjkanje, ki se lahko odraža celo kot degeneracija hrbtenjače ali pancitopenija. Zaradi tega je izredno pomembna pravočasna prepoznavna stanja pomanjkanja in primerno zdravljenje.

ABSTRACT

KEY WORDS: vitamin B12, deficiency, vegetarianism, veganism, clinical case, subacute combined degeneration of the spinal cord, dietary supplements

The prevalence and impact of vitamin B12 deficiency change through different life stages. Vitamin B12 deficiency is most dangerous for embryonic development, for elderly people, and individuals with different nutritional strategies, especially vegetarians and vegans. In addition to aging, specific nutritional habits are the most common factor, which increases the risk of developing clinical conditions associated with a lack of vitamin B12. In this article, we discuss the impact of vitamin B12 deficiency in a vegan diet based on

¹ Rebeka Mukenauer, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; gregorc.rebeka@gmail.com

² Lara Medved, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Petra Hrast, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

⁴ Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Katedra za interno medicino, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

* Avtorji si delijo mesto prvega avtorja.

a clinical case. A low intake of vitamin B12 causes changes in cellular metabolism and leads to functional weakening and the development of medical conditions associated with aging. The most commonly recognized are the impact on cognitive decline, the development of cardiovascular diseases, bone diseases, hematologic diseases and neurological disorders. Nowadays, the most common cause of vitamin B12 hypovitaminosis is the food-bound vitamin malabsorption in individuals. The amount of cobalamin stored in the liver is sufficient for approximately three to six years after dietary intake has been cut off. After that period, the deficit can appear as a degeneration of the spinal cord or pancytopenia. Vitamin B12 deficiency requires consistent diagnostics and adequate medical treatment.

UVOD

Prevalenca in vpliv pomanjkanja vitamina B12 se spreminjata skozi življenjska obdobja. Med najbolj ogrožene populacije spada starostniki in nosečnice (1–3). Pomanjkanje vitamina B12 negativno vpliva na razvoj nevrnalne cevi in pripomore k razvoju prirojene okvare. Ker k pomanjkanju vitamina B12 ključno doprinese starostno popuščanje delovanja prebavil, so specifični načini prehranjevanja tako, poleg staranja, najpogostejši dejavnik, ki doprinese k razvoju kliničnih stanj, povezanih s pomanjkanjem vitamina B12 (4). Med sodobnimi trendi prehranjevanja se vse bolj povečuje delež vegetarijancev in veganov oz. ljudi, ki se odločijo iz svoje prehrane popolnoma izključiti izdelke živalskega izvora. Vzroki, ki jih za ta način prehranjevanja navajajo, so različni, od etičnih do ekoloških, mnogi posamezniki v ospredje postavljajo tudi skrb za lastno zdravje. Kljub temu da ima omenjen način prehranjevanja lahko potencialne koristi za zdravje posameznika, je nujno zavedanje, da je ob uvajanju sprememb na področju prehrane potrebna zadostna mera znanja. Le na ta način lahko namreč nadomestimo potencialno zdravje ogrožajoča pomanjkanja in se jim učinkovito izognemo. Pomanjkanje vitamina B12 povzroča spremembe celične presnove in pripomore k funkcionalnemu opešanju in razvoju bolezenskih stanj, povezanih s staranjem. Prepoznan je vpliv na kognitivno popuščanje, razvoj srčno-žilnih bolezni in bolezni kosti, krvi in živčnega sistema (5).

BIOKEMIJA IN FIZIOLOGIJA VITAMINA B12

Izraz vitamin B12 predstavlja skupino vodotopnih mikrohranil oz. oblik vitamina, ki jih človeško telo ni sposobno izgraditi. Ta skupina kobaltovih spojin ali kobalaminov vsebuje planarni obroč, v katerega je vezan posamezen kobaltov atom. Kobalt predstavlja funkcionalni del vitamina B12 in deluje kot encimski kofaktor v presnovnih reakcijah, ki jih katalizira ta vitamin (4). Vitamin B12 spada med esencialna mikrohranila, tako da je nujno uživanje zadostnega vnosa s hrano (dnevno vsaj 3 µg). Najdemo ga v hrani živalskega izvora, kot so rdeče meso, drobovina, ribe, jajca in mlečni izdelki (6–9). V 100 g kravjega mleka se nahaja 0,4–0,5 µg vitamina B12, 100 g drugih mlečnih izdelkov vsebuje 3,6–4,2 µg, 100 g jajc pa 1,1–2,5 µg vitamina B12. Če upoštevamo še izgube med kuhanjem in absorpcijsko vrednost, te količine niso zadostne za zagotovitev priporočenega dnevnega vnosa vitamina B12. Najvišja tolerirana količina, zaužita s hrano ali prehranskimi dodatki, še ni bila določena, saj še ni zadovoljivih podatkov o toksičnosti tega vitamina (5).

Vitamin B12 se zaradi kislega pH v želodcu sprosti iz zaužite hrane in se z želodčno vezavno beljakovino R poveže v kompleks. Po vstopu v dvanajstnik se ta kompleks prebavi, vitamin B12 pa se veže na intrinzični dejavnik, 50 kDa velik glikoprotein, ki nastaja v parietalnih celicah želodca in deluje kot prenašalna beljakovina za trans-

port vitamina B12 v celico. Novonastali kompleks nato potuje do distalnega ileuma, kjer se veže na receptorje na sluznici in se z receptorsko endocitozo privzame v mukozne celice ileuma. Znotraj celice se intrinzični faktor razgradi, vitamin B12 pa se veže na transportno beljakovino transkobalamin II, kompleks vitamina B12 in transkobalamina II pa nato vstopi v krvni obtok. Kompleks prevzamejo jetrne celice, celice kostnega mozga in drugih organov; razpolovni čas zaradi hitrega privzema znaša približno eno uro. V citosolu celice je vitamin B12 kot kofaktor udeležen v pretvorbi homocisteina v metionin, v mitohondrijih celice pa vitamin B12 sodeluje v pretvorbi metilmalonil-CoA v sukcinil-CoA. Po vstopu v celice se vitamin B12 shranjuje v jetrih, kjer sta shranjena približno 2 mg vitamina B12, še 2 mg pa se nahajata drugje v telesu (7–10).

Cianokobalamin je sintetična oblika vitamina B12 in ga najpogosteje najdemo v prehranskih dopolnilih in z vitaminom B12 obogatenih živilih. Biološko aktivni obliki vitamina B12, metilkobalamin in deoksiadenozilkobalamin, pa sta tesno vpleteni v celično presnovo in v telesu sodelujeta kot kofaktorja pri izgradnji DNA, maščobnih kislin in mielina. Metilkobalamin je kofaktor encima metionin sintaza, ki je potreben za pretvorbo homocisteina v metionin. Disfunkcija reakcij metilacije je vpletena v pomanjkljivo celično izgradnjo številnih drugih biološko aktivnih skupin, ki igrajo pomembno vlogo v uravnavanju izražanja genov in delovanju beljakovin. V sklopu teh reakcij pride tudi do pretvorbe metil-tetrahidrofolata (metil-THF) v tetrahidrofolat (THF), ki je potreben za izgradnjo pirimidinov. Pri pomanjkanju vitamina B12 se homocistein ne more pretvoriti v metionin, torej se tudi metil-THF ne more pretvoriti v THF, kar vodi v kopičenje homocisteina. Posledice so zmanjšana tvorba pirimidinov in upočasnjena izgradnja DNA, kar vodi

v megaloblastno anemijo. Hiperhomocisteinemija je dejavnik tveganja za arterijsko in vensko trombozo. Zmanjšana izgradnja metionina vodi v pomanjkanje holina, zaradi česar je motena presnova nevronov v perifernem in osrednjem živčnem sistemu. Adenozilkobalamin je kofaktor encima metilmalonil-koencim A (CoA) mutaza, ki pretvori metilmalonil-CoA v sukcinil-CoA. Pri pomanjkanju vitamina B12 torej pride do kopičenja metilmalonil-CoA, kar spremeni izgradnjo maščobnih kislin v živčnih celicah. To vodi v nastanek nefizioloških maščobnih kislin, ki se vgrajujejo v maščobe celičnih membran, kar privede do demielinizacije in propada aksonov perifernega in osrednjega živčnega sistema (7, 9, 11–13).

Vitamin B12 je vključen tudi v izgradnjo živčnih prenašalcev (dopamin, serotonin), zato njegovo pomanjkanje, skupaj z visokimi koncentracijami homocisteina, vodi v razvoj psihiatričnih simptomov. Homocistein je namreč v visokih koncentracijah toksičen za nevrone, saj prekomerno aktivira receptorje N-metil-D-aspartata (angl. *N-methyl-D-aspartate receptor*, NMDA-receptor) (7, 9, 11–13).

Zaradi ključne vloge v celični presnovi tako pomanjkanje vitamina B12 vodi do presnovnih motenj, ki s starostjo doprinejo k razvoju kognitivnega popuščanja, razvoju srčno-žilnih obolenj, boleznih kosti, krvi in živčnega sistema. Pomanjkanje vitamina B12 se pokaže šele po izpraznitvi vseh telesnih zalog, tj. od tri do šest let po prekinutvi vnosa ali absorpcije (6–11).

Pomanjkanje vitamina B12 se lahko pojavi zaradi različnih vzrokov (tabela 1).

Diagnostika pomanjkanja vitamina B12 – Schillingov test

Schillingov test opravljamo pri bolnikih, pri katerih je prisotno pomanjkanje vitamina B12. S tem želimo oceniti, ali je to posledica pomanjkanja intrinzičnega dejavnika.

Tabela 1. Vzroki za pomanjkanje vitamina B12 (7, 9, 10).

Vzroki	Primeri
Avtoimunski vzroki	perniciозна anemija ^a , Sjögrenov sindrom
Nizek vnos vitamina B12	vegani, vegetarijanci, alkoholiki, starejši ljudje
Operacija	pri pacientih po gastrektomiji ali resekciji črevesja
Malabsorpcija	atrofični gastritis, s <i>Helicobacter Pylori</i> povezan gastritis, Chronova bolezen, celiakija ^b , aklorhidrija, kronična pankreatična eksokrina insuficienca, razrast bakterij v tankem črevesju
Zdravila	oralni kontraceptivi, metformin, inhibitorji protonске črpalke, zaviralci histaminskega H2-receptorja, hormonska nadomestna terapija
Genetski vzroki	pomanjkanje transkobalamina II
Drugi vzroki	nosečnost, okužba gastrointestinalnega trakta s paraziti

^a Posledica pojavnega avtoprotiteles, ki so usmerjena proti parietalnim celicam želodca. Pomanjkanje intrinzičnega faktorja vodi v zmanjšano absorpcijo vitamina B12 v distalnem ileumu.

^b Vnetje črevesne stene vodi v moten privzem vitamina B12 v celice.

Test je sestavljen iz štirih delov:

- Schillingov test 1: Bolnik zaužije radioaktivno označen vitamin B12, temu po eni do šestih urah sledi še injekcija neoznačenega vitamina B12 v mišico. Nato merimo odstotek radioaktivno označenega vitamina B12 v zbranem 24-urnem urinu. Ta odstotek je normalno večji od 9 % vnese-ne količine. Pri bolniku z normalnim delovanjem ledvic nižja vrednost izločanja (pod 5 % vnese-ne količine) kaže na zmanjšano absorpcijo vitamina B12 v črevesju.
- Schillingov test 2: Opravimo ga v primeru zmanjšane vrednosti izločanja. Ponovimo Schillingov test 1, tokrat z radioaktivno označenim vitaminom B12, vezanim na prašičji intrinzični dejavnik. Če se predhodno zmanjšano izločanje sedaj izboljša, je pomanjkanje vitamina B12 posledica pomanjkanja intrinzičnega dejavnika pri bolniku.
- Schillingov test 3: Test ponovimo po dvotedenskem zdravljenju z antibiotiki. Če je izločanje sedaj izboljšano, je vzrok za slabo absorpcijo vitamina B12 razrast bakterij v črevesju.
- Schillingov test 4: Dodatek pankreatičnih encimov izboljša absorpcijo vitamina B12 in izločanje v urinu, kar kaže na eksokrino pankreatično insuficienco (8, 11, 14, 15).

KLINIČNI PRIMER

Klinični primer objavljamo z dovoljenjem bolnice in njene družinske zdravnice, ki nam je posredovala zapisane podatke. Bolnica je bila obravnavana v ambulanti družinske medicine Zdravstvenega doma Radovljica, nevrologa Splošne bolnišnice Jesenice in psihiatra Psihiatrične bolnišnice Begunje. Gospa, stara 41 let, zaposlena kot poslovodja, je prišla v ambulanto družinske medicine zaradi splošnega slabega počutja in občutka zaspanih nog. Opazila je težave z ravnotežjem, pri hoji po stopnicah navzdol in ni imela občutka pri speljevanju z avtom. Pojavilo se ji je mravljinčenje do spodnjega dela stegen. Zelo hitro se je utrudila. Težave so se ji začele pred pol leta in so se počasi stopnjevale. Pred tem je bila zdrava. Že nekaj let ni uživala hrane živalskega izvora – nič mesa, ne mlečnih izdelkov in jajc – bila je veganka. Ni jemala nobenih prehranskih dopolnil z vitaminom B12 ali injekcij hidrokobalamina (OHB12) v mišico.

Nevrološki pregled je pokazal okvaro globoke senzibilitete na spodnjih okončinah in mehke znake za možnost piramidne okvare na levi strani. Hematološke preiskave so pokazale makrocitno anemijo: levkociti $3,2 \times 10^9/l$ (referenčne vrednosti:

4–10 × 10⁹/l), hemoglobin 119 g/l (referenčne vrednosti: 120–160 g/l), povprečni volumen eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*, MCV) 112 fl (referenčne vrednosti: 81–94 fl). Ostale vrednosti hemograma so bile v mejah normale, prav tako vrednosti folne kisline in elektrolitov v krvi.

Naslednji mesec so se simptomi stopnjevali. Vrednost hemoglobina je padla na 113 g/l in MCV se je zvišal na 114 fl, vrednost vitamina B12 v krvi je bila 111 pmol/l (referenčne vrednosti: 128–648 pmol/l). Odklonila je zdravljenje z nadomeščanjem vitamina B12 z injekcijami, ker je verjela, da je bila ena injekcija tega zdravila za njeno prijateljico smrtonosna.

En mesec kasneje je tožila o bolečinah v nogah. Kljub opozorilu o posledicah pomanjkanja vitamina B12 ni sprejela predloga za zdravljenje z injekcijami. Čez 14 mesecev od prvega pregleda je v službi padla na trtico, imela zaradi tega hude bolečine v križu in še težje hodila. RTG lumbosakralne hrbtenice ni pokazal odstopanj. Bolečine v trtici so se postopoma umirjale, ostali simptomi so bili še vedno prisotni.

Dve leti od prvega obiska zdravnika se je v službi dogovorila za polovični delovni čas, a tudi štiri delovne ure so bile zanj prenaporne. Poleg že prisotnih simptomov so se namreč pojavile težave s koncentracijo in spominom, imela je upočasnjene misli. Obljubila je, da bo začela uživati mlečne izdelke in da si bo priskrbela prehranske dodatke z vitamini skupine B. Zdravljenje z injekcijami je še vedno odklanjala.

Čez dve leti in štiri mesece se je stanje stopnjevalo: otekali so ji gležnji, prisotni so bili znaki polinevropatije in pojavila se je ataksija hoje. Tudi vrednosti krvne slike so se poslabšale, kazale so na pancitopenijo in stopnjevanje makrocitne anemije: levkociti 3,4 × 10⁹/l, eritrociti 2,7 × 10¹²/l (referenčne vrednosti: 4,2–6,3 × 10¹²/l), hemoglobin 106 g/l, hematokrit 0,31 (referenčne vrednosti: 0,36–0,54), MCV 115 fl, povprečna količina hemoglobina v eritrocitu (angl.

mean corpuscular hemoglobin, MCH) 40 pg (referenčne vrednosti: 26–32 pg). Ostale vrednosti in diferencialna krvna slika so bile v mejah normale. RTG lumbosakralne hrbtenice v dveh projekcijah in RTG trtice v stranski projekciji je pokazal, da so spodnji trije trtični segmenti izraziteje angulirani navzpred, kar bi bilo lahko razvojno ali starejše stanje po poškodbi, intervertebralni prostori so bili ledveno primerno široki in simetrični, spinalni kanal ni bil videti zožen. Pristala je na zdravljenje z injekcijo 1 ml ampule OHB12 v mišico.

Vrednosti hemograma en mesec po zdravljenju so se popravile, a še niso bile zadovoljive: levkociti 4,5 × 10⁹/l, eritrociti 2,9 × 10¹²/l, hemoglobin 111 g/l, MCV 112 fl in železo v krvi 11,6 μmol/l (referenčne vrednosti: 10,7–28,6 μmol/l). Izvid preiskave urina je bil v mejah normale.

Izvid nevrološkega pregleda dve leti in pol od prvega obiska lečečega zdravnika je pokazal naslednja odstopanja: moč fleksije v levem kolku je bila oslABLJENA, levo stegno atrofično, levi patelarni refleksi polikinetični, ahilova refleksa obojestransko neizvabljava. Teste koordinacije s spodnjimi okončinami je bolnica izvedla blago doziometrično in na spodnjih okončinah ni zaznala vibracij. Hodila je paretično in ataktično. Klinična slika je ustrezala subakutni kombinirani degeneraciji hrbtenjače (angl. *subacute combined degeneration of the spinal cord*, SADC).

Bolnica je isti mesec pristala na nadaljnje zdravljenje z injekcijami OHB12, v ampulah po 1 ml. Prva dva dni je prejela pol ampule na dan, naslednja dva dni po dve ampule na dan. Po aplikaciji petih ampul vitamina B12 v roku štirih dni se je raven vitamina B12 v krvi zvišala na 147 pmol/l. Izvid elektromiografije je na dan pete prejete ampule pokazal znake bolezn, ki je zajemala večje število živcev (aksonske polinevropatije), izražene na spodnjih okončinah: prizadeto je bilo motorično in senzorično nitje. Glede na polifazijo je šlo za znake popravljanja. Iz

tujine je naročila tudi tablete z vitaminom B12.

Naslednji mesec se ji je spomin izboljšal, hoja je bila manj nestabilna. Še vedno je bila upočasnjena. Prek meseca je prejela še tri ampule OHB12; do tega trenutka je skupno prejela devet injekcij v mišico po 1 ml OHB12. Ezofagogastroduodenoskopija ni pokazala odstopanj.

Dva meseca kasneje so ji misli boljše, še vedno je imela težave s spominom in zbranostjo. Gležnji ji niso več otekali. Izboljšalo se ji je ravnotežje. V zadnjem mesecu je začela s kolesarjenjem po ravnem. Ni še zmogla hitrejšje hoje ali hoje po stopnicah ter po neravnem terenu, ker je imela občutek trdih meč in težkih nog. Zjutraj je imela občutek omrtvelosti, ki je po razgibavanju izzvenel. Poskusila je s štiriurnim delavnikom, vendar ga ni zmogla, zato je po štirih delovnih dneh ponovno šla v bolniški stalež. Zaradi pomanjkanja občutka v nogah še ni vozila avta. Nevrološki pregled je ponovno pokazal znake piramidne okvare na spodnjih okončinah, paretično in spastično hojo, senzibilitetni izpad za zbodljaj distalno od sredine goleni ter za vibracije na levi spodnji okončini. Psihiatrični pregled je potrdil anksiozno depresivno simptomatiko v sklopu prilagoditvene motnje. Želela je zdravljenje brez psihotropnih zdravil, zato se je vključila v program učenja obvladovanja stresnih, nevrotskih in čustvenih motenj.

Tri leta po prvem obisku izbranega zdravnika oz. pet mesecev po zadnji prejeti ampuli OHB12 ji je vrednost vitamina B12 v krvi ponovno padla na 86 pmol/l, zato je prejela še pet injekcij OHB12 v mišico. Opuстила je veganstvo.

Naslednje pol leta se ji je stanje še naprej postopoma izboljševalo. Začela je telovaditi in se veliko gibati. Tri leta in pol po prvem pregledu MRI glave ni kazal odstopanj, prav tako nevrološki pregled. Raven vitamina B12 v krvi se je zvišala na 599 pmol/L. Vrnila se je v službo. Časovni

pregled simptomov, znakov in odstopajočih laboratorijskih vrednosti hemoglobina, MCV in vitamina B12 glede na zdravljenje je prikazan v tabeli 2.

POMANJKANJE VITAMINA B12 PRI PACIENTIH NA VEGETARIJANSKI IN VEGANSKI DIETI

Klinični primer odraža kompleksno klinično sliko posameznika, ki se odloči za izključevalni način prehranjevanja po tipu vegetarijanske ali veganske diete. V ospredju je nevrološka simptomatika, v ozadju pa številne klinične in socialne dileme.

Pomanjkanje vitamina B12 pri tem načinu prehranjevanja se pojavlja pri tistih, ki dosledno sledijo vegetarijanski ali veganski dieti in torej ne zaužijejo dovolj vitamina B12 s prehrano. Ob pojavu hematoloških, nevroloških in/ali psihiatričnih simptomov moramo pri bolniku, za katerega vemo, da ne uživa živalskih izdelkov, pomisliti na znižan vnos vitamina B12 (10). V literaturi se kot razlog za psihiatrične težave bolnikov s hipovitaminozo B12 omenja njegova vloga pri izgradnji živčnih prenašalcev (serotonin, dopamin). Eden od razlogov naj bi bila tudi povišana koncentracija homocisteina, ki je nevrotoksičen in naj bi prekomerno aktiviral NMDA-receptorje (11).

Za ugotavljanje pomanjkanja vitamina B12 pri bolniku so pomembne anamneza, prehranska obravnava, klinična slika in laboratorijske preiskave. S prehransko obravnavo želimo pridobiti predvsem podatke o bolnikovem preteklem in trenutnem načinu prehranjevanja ter podatke o verskih, etičnih in kulturnih zadržkih bolnika, ki so oblikovali njegove prehranjevalne navade. V prehranskem pregledu s kliničnim pregledom, meritvami sestave telesa in laboratorijskim pregledom določimo prehransko in presnovno stanje posameznika (16, 17).

V klinični sliki ugotavljamo simptome in znake motenj hemopoeze (utrujenost, makrocitna anemija – povečan MCV, nizek

Tabela 2. Časovni pregled simptomov, znakov in odstopajočih laboratorijskih vrednosti hemoglobina, povprečnega volumna eritrocita in vitamina B12 glede na zdravljenje. Št. – število, Hb – hemoglobin, MCV – povprečni volumen eritrocita (angl. *mean corpuscular volume*), OHB12 – hidroksokobalamin, im. – intramuskularno.

Št. mesecev ^a	Simptomi	Nevrološki status	Psihiatrični status	Hb ^b	MCV ^c	B12 ^d	Zdravljenje (št. ampul po 1 ml OHB12 im.)
6	splošno slabo počutje, utrujenost, občutek zaspanih nog, težave z ravnotežjem, ni imela občutka pri hoji po stopnicah navzdol in pri speljevanju z avtom, mravljinčenje nog do spodnjega dela stegen	okvara globoke senzibilitete na spodnjih okončinah, mehki znaki za možnost piramidne okvare na levi strani	/	119	112	/	/
7	stopnjevanje	/	/	113	114	111	/
8	bolečine v nogah	/	/	/	/	/	/
20	bolečine v trtici zaradi padca (postopoma izzvenele), še bolj otežena hoja	/	/	/	/	/	/
30	slabša koncentracija, pozabljivost, upočasnjene misli, nezmožna za delo, prehod na vegetarijansko dieto	/	/	/	/	/	/
34	stopnjevanje, otekanje gležnjev	znaki polinevropatije, ataksija hoje	/	106	115	/	1
35	/	/	/	111	112	/	/
36	/	klinični znaki subakutne kombinirane degeneracije hrbtenjače	/	/	/	147	5
37	hoja manj nestabilna, izboljševanje spomina, še vedno upočasnjena	/	/	/	/	/	3
39	misli bolj tekle, gležnji niso več otekali; izboljšalo se je ravnotežje, začela s kolesarjenjem po ravnem, ni zmogla hitreje hoje ali hoje po stopnicah ter po neravnem terenu, ker je imela občutek trdih meč in težkih nog, jutranja okorelost, ni zmogla voziti avta, bolniški stalež dalje	znaki piramidne okvare na spodnjih okončinah, paretična in spastična hoja, senzibilitetni izpad za zbodljaj distalno od sredi goleni in za vibracije na levi spodnji okončini	anksiozno depresivna simptomatika v sklopu prilagoditvene motnje	/	/	/	/
42	opustila tudi vegetarijansko dieto	/	/	/	/	86	5
48	simptomi izzveneli, začela telovaditi, zaključek bolniškega staleža	brez odstopanj	/	/	/	599	/

^a število mesecev od pojava prvih simptomov bolezni; ^b referenčne vrednosti: 120–160 g/l; ^c referenčne vrednosti: 81–94 fl; ^d referenčne vrednosti: 128–648 pmol/l

hemoglobin, hipersegmentirani nevtrofilci, nevtropenija, trombocitopenija, pancitopenija), nevrološke znake (periferna nevropatija, ataksija, parestezije udov, erektilna disfunkcija, urinska inkontinenca) in psihiatrične znake (depresija, manija, delirij, psihoza). Bolnik lahko toži za utrujenostjo, glavoboli in slabim počutjem. Ti simptomi se pojavljajo v začetnem obdobju bolezenskih stanj (ki lahko traja zelo dolgo), so mnogokrat subtilni in prikriti zaradi simptomov stresne presnove. Laboratorijske preiskave, ki jih pri takem bolniku opravimo, so hemogram, biokemijske preiskave, ki omogočajo spremljanje presnove, in določitev koncentracije serumskega vitamina B12 in feritina (7, 9, 10, 16).

Ker so posledice pomanjkanja vitamina B12 resne in v določeni meri nepovratne, sta zgodnja diagnostika in zdravljenje nujni. V kliničnem primeru je opisana SADC, ki je napredujoča in ireverzibilna bolezen, če pomanjkanje prepozno zdravimo. SADC je posledica demielinizacije in izgube aksonov v hrbtenjači. Procesu prizadeta predvsem posterioorne in lateralne svežnje hrbtenjačne beline in s tem kortikospinalne in spinocerebelarne proge, ki se v njih nahajajo. Pri bolnikih najdemo parestezije in šibkost distalnih delov udov, značilne so tudi težave s hojo in spastičnost spodnjih okončin. Bolezen lahko vodi v optično atrofijo, cerebralno demielinizacijo z encefalopatijo in demenco, v najhujšem primeru lahko bolnika priklene na posteljo ali vodi v komo (18).

Ob preventivi in zdravljenju posledic rastlinsko orientiranih načinov prehranjevanja pa se odpirajo tudi etične, psihološke, sociološke in okoljske dileme, ki presegaajo okvir tega članka. Omeniti velja, da je način prehranjevanja namreč velikokrat posledica osebnostnih značilnosti in vpliva okolja. Nedorečen je tudi dejanski vpliv pridelave različnih prehranskih virov (19).

NADOMEŠČANJE VITAMINA B12

Povprečni dnevni vnos vitamina B12 pri prebivalcih evropskih držav znaša med 4,2 µg in 8,6 µg, kar zadostuje priporočenemu dnevni vnosu vitamina B12 (tabela 3). Raziskave so pokazale nizko vrednost vitamina B12 v krvi pri vegetarijancih. Pomanjkanje vitamina B12 so v 18 raziskavah različnih držav dokazali pri 11–90 % starejših, pri 62 % nosečnic, 25–86 % otrok in pri 21–41 % mladostnikov, ki so sledili različnim vegetarijanskim načinom prehranjevanja. Ker se pomanjkanje vitamina B12 lahko pojavi tudi pri vegetarijancih, ki ne uživajo mesa, mlečne izdelke in jajca pa (ang. *lacto-ovo-vegetarian*, LOV), je uporaba prehranskih nadomestil vitamina B12 nujna ne glede na vrsto vegetarijanske oz. veganske diete (5, 20, 21). Slednje kaže tudi dejstvo, da predstavljena bolnica ob pojavu simptomov in znakov pomanjkanja vitamina B12 stanja ni uspela zadovoljivo izboljšati s prehodom iz veganske na vegetarijansko dieto. Ozdravela je šele po hkratnem temeljitom zdravljenju z vitaminom B12 im. in prehodu na običajno prehrano brez izločevalnih diet.

Težave zaradi malabsorpcije so lahko zelo izrazite pri starejših zaradi popuščanja funkcije prebavil in razvoja funkcionalne malabsorpcije (4). Dodatno k zmanjšanemu vnosu virov vitamina B12 pri starejših doprinesejo še manjši vnos mesa zaradi težav z žvečenjem. Znižana koncentracija vitamina B12 v krvi bi lahko bila tudi eden izmed dejavnikov tveganja za pojav demence in psihiatričnih težav starostnikov. Pogostost podhranjenosti in sarkopenije s starostjo narašča, zato je pri starejših priporočljivo zvečati vnos beljakovin in ne obratno (23). Glede na evropsko demografsko sliko predstavlja pomanjkanje vitamina B12 skrito prehransko težavo starajoče se populacije.

Zaradi številnih zdravstvenih nevarnosti je za uravnoteženo in raznoliko vegetarijansko prehrano smiselna profesionalna

prehranska obravnava s strani kliničnega dietetika. Dodaten razlog za takšno obravnavo je, da tudi zmanjšan vnos nekaterih drugih hranil pri rastlinsko naravnem načinu prehranjevanja posredno vpliva na absorpcijo vitamina B12. Za zdaj še ni sprejetega enotnega mednarodnega soglasja glede nadomeščanja vitamina B12 pri vegetarijancih. Tega lahko vegetarijanci nadomeščajo s hrano rastlinskega izvora z dodanim vitaminom B12, s prehranskimi dodatki ali z injekcijami v mišico. V nekaterih državah je določenim prehranskim izdelkom dodan vitamin B12, npr. kosmičem ali moki. Kljub temu pa je dodana količina raznolika, zato uživanje tovrstnih izdelkov ne zagotavlja zadostnega vnosa ob odsotnosti uživanja ostalih virov vitamina B12 (5).

tavlja zadostnega vnosa ob odsotnosti uživanja ostalih virov vitamina B12 (5).

Prehranski dodatki z vitaminom B12

Privzeta količina ob enkratnem peroralnem odmerku vitamina B12 v vrednosti 50 µg, 500 µg in 1 mg je pri zdravih posameznikih 1,5 µg, 9,7 µg in 13 µg. Ob zaužitju tablete s 50 µg vitamina B12 se torej absorbirajo 3 % vitamina B12, tablete s 500 µg 2 % in tablete z 1 mg 1 %. Glede na te podatke je za doseg priporočenega dnevnega vnosa vitamina B12 pri odraslih in starejših veganih (3 µg) najenostavnejši način nadomeščanja shema: 2 tableti po 1 mg tedensko.

Tabela 3. Referenčne vrednosti priporočenega vnosa B12 po starosti in spreminjanje le-teh skozi zadnjih 30 let – naraščanje priporočenega dnevnega vnosa vitamina B12 skozi leta (22). Kjer ni opredeljeno drugače, starost navajamo v letih. PDV navajamo v enoti µg/dan. PDV – priporočen dnevni vnos populacije, DH – Ministrstvo za zdravje Združenega kraljestva (angl. *UK Department of Health*), SCF – Znanstveni odbor za hrano (angl. *Scientific Committee for Food*), IOM – Inštitut za medicino nacionalne akademije za znanost (angl. *US Institute of Medicine of the National Academy of Sciences*), Afssa – Francoska agencija za hrano (fran. *Agence française de sécurité sanitaire des aliments*), NL – Nizozemski inštitut za javno zdravje (angl. *Health Council of the Netherlands*), SZO – Svetovna zdravstvena organizacija, FAO – Organizacija Združenih narodov za prehrano in kmetijstvo (angl. *Food and Agriculture Organization*), NCM – Prehranski priročnik ameriške akademije za prehrano in dietetiko (angl. *Nutrition Care Manual*), D-A-CH – nemško govoreče države (Deutschland–Austria–Confoederatio Helvetica).

Organizacija (leto izida smernic)	DH (1991)	SCF (1993)	IOM (1998)	Afssa (2001)	NL (2003)	SZO/FAO (2004)	NCM (2014)	D-A-CH (2015)
Starost ^a PDV	7–12 0,4	6–11 0,5	7–12 0,5	0–12 0,5	6–11 0,5	7–12 0,7	6–11 0,5	≥ 4 in < 12 0,8
Starost PDV	1–3 0,5	1–3 0,7	1–3 0,9	1–3 0,8	1–3 0,7	1–3 0,9	≥ 1 in < 2 0,6	≥ 1 in < 4 1,0
Starost PDV	4–6 0,8	4–6 0,9	4–8 1,2	4–6 1,1	4–8 1,3	4–6 1,2	2–5 0,8	≥ 4 in < 7 4,5
Starost PDV	7–10 1,0	7–10 1,0	9–13 1,8	7–9 1,4	9–13 2,0	7–9 1,8	6–9 1,3	≥ 7 in < 10 1,8
Starost PDV	11–14 1,2	11–14 1,3	14–18 2,4	10–12 1,9	14–18 2,8	10–18 2,4	10–17 2,0	≥ 10 in < 13 2,0
Starost PDV	15–18 1,5	15–17 1,4	/	13–15 2,3	/	/	/	≥ 13 in < 19 3,0
Starost PDV	/	/	/	16–19 2,4	/	/	/	/
Starost PDV	≥ 19 1,5	≥ 19 1,4	≥ 19 2,4	≥ 20 2,4	≥ 19 2,8	≥ 19 2,4	≥ 18 2,0	≥ 19 3,0

^a starost v mesecih

Priporočeni dnevni vnos vitamina B12 je v Sloveniji za odrasle, stare med 19 in 65 let in starejše od 65 let, 3,0 µg, za nosečnice do četrtega meseca nosečnosti 3,5 µg in za doječe matere 4 µg. Kljub uživanju vitamina B12 s prehranskimi dodatki se lahko zgodi, da ne uspemo preprečiti zmanjšanja telesnih zalog omenjenega vitamina (5, 21, 23).

Cianokobalamin je najpogostejša uporabljena oblika prehranskega dopolnila vitamina B12 zaradi visoke stabilnosti, nizke cene in varnosti. Pomembno je upoštevati, da je uporaba multivitaminskih pripravkov lahko neučinkovita, saj vitamin C in baker zavirata prenašalni sistem vitamina B12 preko transportnih beljakovin. V slovenskih lekarnah in nekaterih drugih trgovinah so dostopne različne oblike vitamina B12 z različno koncentracijo: tablete, žvečljive tablete, podjezične tablete, pršilo, tekočina. Ni dokazane razlike med absorpcijo vitamina B12 podjezične tablete ali običajne tablete (5).

Raziskave o uporabi rastlinske hrane, bogate z vitaminom B12 (morske alge, gobe in fermentirana hrana), so obetajoče, a je trenutno še premalo raziskanega, poleg tega pridelava takšne hrane še ni poenotena. Obetajoča je uporaba zobne paste z dodanim vitaminom B12, kot alternativa moki z dodatkom tega mikrohranila, saj se s toplotno obdelavo vsebnost vitamina zmanjša. Potrebni je več raziskav o učinkih uporabe rastlinske hrane z dodanim vitaminom B12 in prehranskih dodatkov tega mikrohranila pri vegetarijanski in veganski dieti (5).

Zdravljenje pomanjkanja vitamina B12

Pri posamezniku z ugotovljeno hipovitaminozo vitamina B12 je potrebna prehranska obravnava. Specifično pomanjkanje vitamina B12 zdravimo nadomestno z injekcijami OHB12 ali cianokobalamina v mišico. OHB12 se nekoliko močneje veže na

plazemske beljakovine in se ga zato manj izloči s sečem (24).

V prvem obdobju ozdravimo slabokrvnost in napolnimo izpraznjene zaloge vitamina B12 v telesu. Temu sledi vzdrževalno zdravljenje. V Sloveniji je na voljo OHB12 v odmerku 1 mg. Za prvo obdobje zdravljenja priporočamo od pet do šest injekcij v presledku enega do dveh dni (npr. 1 mg trikrat tedensko za 14 dni). Bolniki z nevrološkimi znaki naj prejemajo OHB12 vsak drugi dan najmanj tri tedne. Pri bolnikih brez nevroloških znakov nadaljujemo vzdrževalno zdravljenje v enakem odmerku vsake tri mesece, pri tistih z nevrološkimi znaki pa vsak drugi mesec (24).

Počutje bolnikov se izboljša že po nekaj dneh. Učinek na spremembe v osrednjem živčevju je slabši. Delno izboljšanje se lahko pričakuje v prvih šestih mesecih. Število retikulocitov v krvi narašča do tretjega dne in doseže vrh približno sedmi dan (retikulocitna kriza). Za retikulociti začne naraščati koncentracija hemoglobina v krvi in doseže normalne vrednosti v petih do šestih tednih (24).

Dokazali so, da je zdravljenje s tabletami, ki vsebujejo vitamin B12, enako učinkovito kot injekcije v mišico. To je prednost, saj so injekcije dražje, za bolnika boleče, poleg tega pa se lahko pojavijo zapleti (5).

Da je ob prisotni nevrološki simptomatiki za uspešno zdravljenje potrebno večtedensko temeljito nadomeščanje vitamina B12, je razvidno tudi iz našega kliničnega primera. Bolnica je po zdravljenju pomanjkanja vitamina B12 povsem ozdravela, kar je velik uspeh, saj je nevrološka simptomatika, kot že omenjeno, pogosto le delno popravljiva ali celo nepovratna. Zanimivo bi bilo videti, če bi bili res enako uspešni tudi pri peroralnem zdravljenju. Vzdrževalno zdravljenje pri bolnici ni bilo potrebno, saj ni šlo za patofiziološko težavo, ampak le za nezadosten vnos vitamina B12 s prehrano zaradi veganske diete, ki jo je bolnica med zdravljenjem opustila.

ZAKLJUČEK

Trenutna priporočila za uravnoteženo prehrano narekujejo tako zmanjšanje porabe živil živalskega izvora, kakor tudi povečano uživanje rastlinskih izdelkov. Ob tem pa se je dobro zavedati, da je prehrano posameznika treba dopolniti z individualnimi presnovnimi potrebami. Pri popolni izključitvi mesa, mlečnih proizvodov in jajc namreč tvegamo pomanjkanje življenjsko nujnih snovi, med drugim vitamina B12. Posledično se lahko možen pozitiven indirektni učinek (vezan na povprečno nižji indeks telesne mase) med vegetarijanci in vegani izbrane prehrane popolnoma izniči. Vse to odraža predstavljen klinični primer. Bolnica se ni zavedala nevarnosti veganske diete za svoje zdravje, videla je le njene prednosti. Simptomi in znaki pomanjkanja vitamina B12 so ogrožajoči in se v primeru nenadomeščanja stopnjujejo. Tako lahko blagi splošni utrujenosti sledijo med drugim bolečine, polinevropatija, makrocitna anemija, pancitopenija, depresija, s konstantno deprivacijo vitamina B12 pa celo subakutna kombinirana degeneracija hrbtenjače, ki je

praviloma nepovratna, če jo zdravimo prepozno. Naša bolnica je na nek način imela srečo, da je bilo tudi zdravljenje nevrološke simptomatike povsem uspešno, čeprav je z njim odlašala. Odločitev o spremembi prehrane naj bi bila zato premišljena in podkrepljena s primernim znanjem. Glede na to, da jo običajno spremljajo etične dileme, tako na ravni zdravstvenega varstva in socialnega sistema, kot težav okoljskega vpliva prehranskih virov, lahko sklepamo, da bi bila najboljša rešitev individualna prehranska obravnava vsakega posameznika, še preden se ta odloči o izločevalno dieto. Glede na to, da prehranska obravnava nemalokrat presega okvire klasične medicinske obravnave, bi bilo smiselno tudi vključevanje drugih strokovnjakov z znanjem psihologije. Z dosledno obravnavo bi tako lažje in primerneje določili vire in vrednosti vitamina B12, ki bi ga moral posameznik potencialno zaužiti, da doseže priporočen dnevni vnos in se na ta način izogne opisanim neželenim posledicam pomanjkanja vitamina B12.

LITERATURA

1. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: Current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev.* 2008; 66 (5): 250–5.
2. Thompson MD, Cole DE, Ray JG. Vitamin B-12 and neural tube defects: The Canadian experience. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (2): 697–701.
3. Green R. Is it time for vitamin B-12 fortification? What are the questions? *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (2): 712S–65S.
4. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 1999; 19: 357–77.
5. Rizzo G, Lagana AS, Rapisarda AM, et al. Vitamin B12 among vegetarians: Status, assessment and supplementation. *Nutrients.* 2016; 8 (12): 767.
6. Kräutler B. Biochemistry of B12-cofactors in human metabolism. *Subcell Biochem.* 2012; 56: 323–46.
7. Šuput D. Anemije. In: Pirkmajer S. *Temeljni patološke fiziologije.* Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2019. p. 133–140.
8. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 deficiency. *Statpearls* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2020 [citirano 2021 Mar 20]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
9. Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, et al. Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers, and health aspects. *Front Nutr.* 2019; 28 (6): 93.
10. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - a 21st century perspective. *Clin Med (Lond).* 2015; 15 (2): 145–50.
11. Poddar R, Paul S. Homocysteine-NMDA receptor-mediated activation of extracellular signal-regulated kinase leads to neuronal cell death. *J of Neurochem.* 2009; 110 (3): 1095–106.
12. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients.* 2010; 2 (3): 299–316.
13. Jayaram N, Rao MG, Narasimha A, et al. Vitamin B12 levels and psychiatric symptomatology: A case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013; 25 (2): 150–2.
14. Ramphul K, Mejias SG. Schilling test. *Statpearls* [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2020 [citirano 2021 Mar 20]. Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507784>
15. Schich P, Nagalla S. What is the role of Schilling test in the diagnosis of megaloblastic anemia? [internet]. WebMD LLC; 2019 [citirano 2021 Mar 20]. Dosegljivo na: <https://www.medscape.com/answers/204066-119219/what-is-the-role-of-schilling-test-in-the-diagnosis-of-megaloblastic-anemia>
16. Mlakar-Mastnak D, Kogovšek K, Rotovnik Kozjek N, et al. Klinična pot prehranske podpore na Onkološkem inštitutu Ljubljana. Ljubljana: Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana; 2016.
17. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definition and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017; 36 (1): 49–64.
18. Lindsay KW, Bone I, Fuller G. *Neurology and neurosurgery illustrated e-book.* 5th ed. Elsevier Health Sciences; 2010. p. 543–4.
19. Van Kernebeek HRJ, Oosting SJ, Feskens EJM, et al. The effect of nutritional quality on comparing environmental impacts of human diets. *J of Cleaner Product.* 2014; 73: 88–99.
20. Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, et al. How prevalent is vitamin B12 deficiency among vegetarians? *Nutr Rev.* 2013; 71 (2): 110–7.
21. IVZ: Referenčne vrednosti za vnos vitaminov in mineralov – tabelarična priporočila za otroke, mladostnike, odrasle in starejše [internet]. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije; 2013 [citirano 2021 Mar 20]. Dosegljivo na: https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/uploaded/referencne_vrednosti_za_vnos.pdf
22. EFSA NDA Panel. Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B12). *EFSA Journal.* 2015; 13 (7): 4150–64.
23. Norman K, Klaus S. Veganism, aging and longevity: New insight into old concepts. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2020; 23 (2): 145–50.
24. Zver S. Bolezni krvi in krvotvornih organov. In: Košnik M, Štajer D, Blinc A, et al. *Interna medicina.* Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2018. p. 1099–247.