

Έλλειψη βιταμίνης B12

Robert C. Oh, David L. Brown
American Family Physician 2003; 67(5):979-987

Απόδοση στα ελληνικά: ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α', ΚΑΑ-ΝΝΘΑ

Η βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη) διαδραματίζει ένα σημαντικό ρόλο στη σύνθεση του DNA και στη λειτουργία των νευρικού συστήματος. Η έλλειψή της μπορεί να οδηγήσει σε ένα ευρύ φάσμα αιματολογικών και νευροψυχιατρικών διαταραχών οι οποίες συχνά είναι αναστρέψιμες μετά από την ορθή διάγνωση και τη θεραπεία. Η αληθής επίπτωση αυτής της έλλειψης στο γενικό πληθυσμό είναι άγνωστη. Ωστόσο, η επίπτωση αυτή φαίνεται ότι αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας.

Σε μία μελέτη, το 15% των ενηλίκων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών εμφάνιζαν εργαστηριακά δεδομένα έλλειψης βιταμίνης B12¹. Η πολύ διαδεδομένη χρήση αντιόξινων φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένα επίπεδα B12, γεγονός που μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο για την εμφάνιση έλλειψης της βιταμίνης αυτής. Συνεπώς, δεδομένης της ευρύτατης χρήσης των αντιόξινων μεταξύ των υπερηλικών, η επίπτωση της έλλειψης της βιταμίνης B12 μπορεί να είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι φαίνεται επιδημιολογικά. Παρά τα παραπάνω δεδομένα, ανοιχτή παραμένει η συζήτηση περί γενικευμένου ελέγχου στους υπερήλικες για έλλειψη της βιταμίνης^{3,4}.

Κλινικές εκδηλώσεις

Η έλλειψη της βιταμίνης B12 σχετίζεται με αιματολογικές, νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές (πίνακας 1). Είναι συχνή αιτία μακροκυτταρικής (μεγαλοβλαστικής) αναιμίας και, σε προχωρημένες περιπτώσεις, πανκυτταροπενίας.

Οι νευρολογικές βλάβες λόγω έλλειψης της βιταμίνης B12 περιλαμβάνουν παραισθησίες, περιφερικές νευροπάθειες και απομυελίνωση νωτιαίων οδών. Η έλλειψη αυτή έχει επίσης συσχετισθεί με ψυχιατρικές διαταραχές, όπως απώλεια μνήμης, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη και σπασμωδική ψύχωση^{5,6}.

Πέρα από τις αιματολογικές και νευροψυχιατρικές διαταραχές, η έλλειψη της B12 μπορεί να επιδράσει δυσμενώς και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Όπως και η έλλειψη του φυλλικού οξέος, η έλλειψη της B12 προκαλεί υπερομοκυστεϊναιμία, η οποία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κιν-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B12

Αιματολογικές

- Μεγαλοβλαστική αναιμία
- Πανκυτταροπενία (λευκοπενία, θρομβοπενία)

Νευρολογικές

- Παραισθησίες
- Περιφερική νευροπάθεια
- Απομυελίνωση φλοιονωτιαίων οδών

Ψυχιατρικές

- Ευερεθιστότητα, αλλαγή προσωπικότητας
- Ήπια αμνησία έως έκπτωση γνωστικών λειτουργιών

Κατάθλιψη

- Ψύχωση

Καρδιαγγειακές

- Πιθανώς αυξημένος κίνδυνος εμφράγματος μυοκαρδίου ή εγκεφαλικού επεισοδίου

δύνου για αθηροσκληρυνση⁷. Αν και ο ρόλος της λήψης φυλλικού οξέος για τη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στα πλάισια της πρόληψης της στεφανιαίας νόσου παραμένει αμφιλεγόμενος, ο ρόλος της έλλειψης βιταμίνης B12 σαν παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νόσων έχει ελάχιστα μελετηθεί.

Αυτή η πιθανότητα είναι σημαντική, δεδομένης της δυνατότητας για θεραπεία υποκατάστασης. Η χορήγηση φυλλικού οξέος μπορεί να καλύπτει μια υφέρπουσα έλλειψη B12, ούτως ώστε να επιβαρύνει ή

να επιτρέπει την εμφάνιση νευρολογικών διαταραχών. Συνεπώς, ο γιατρός θα πρέπει να αποκλείει την έλλειψη B12 πριν χορηγήσει θεραπεία με φυλλικό οξύ⁸.

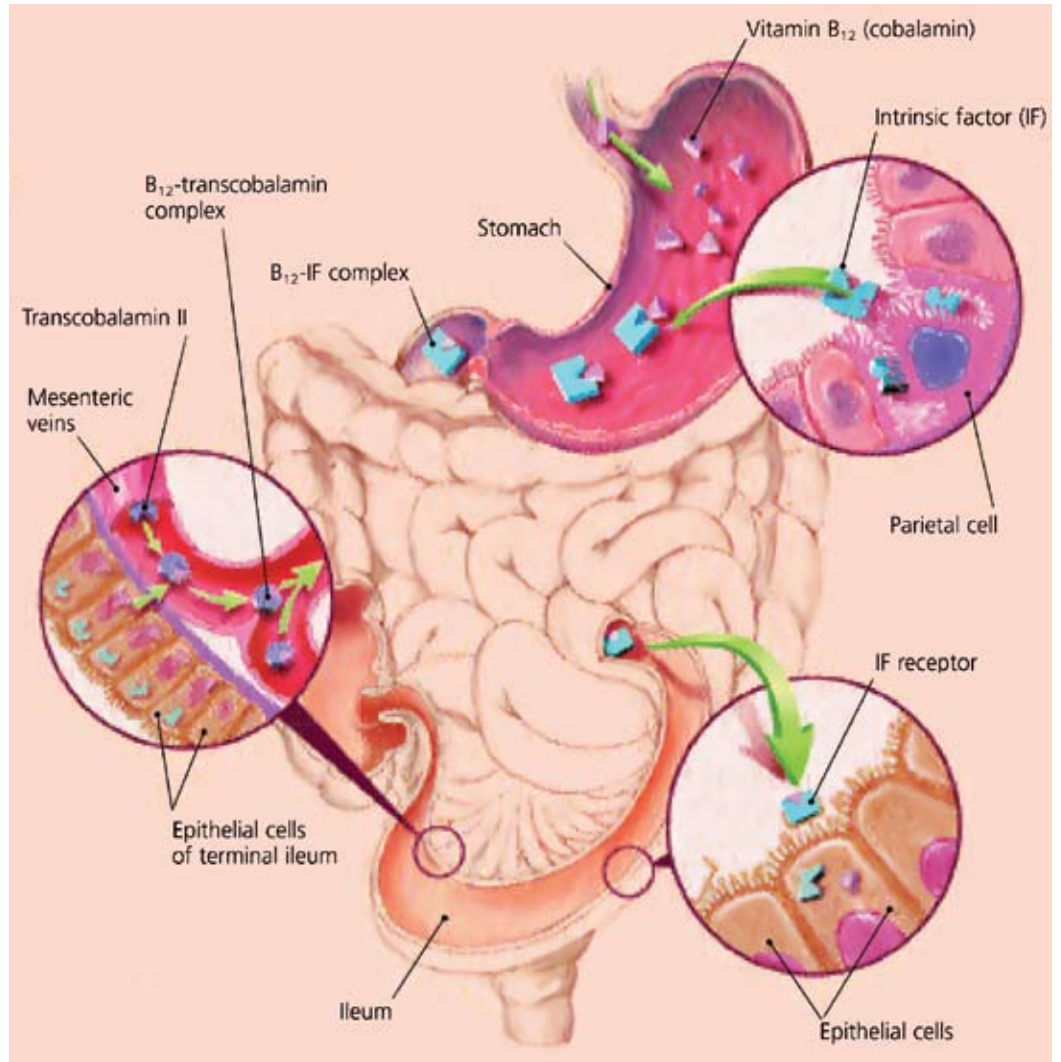
Φυσιολογική απορρόφηση βιταμίνης B12

Στους ανθρώπους, μόνο 2 ενζυμικές αντιδράσεις είναι γνωστό ότι εξαρτώνται από τη βιταμίνη B12. Στην πρώτη αντίδραση, το μεθυλμαλονικό οξύ μετατρέπεται σε σουξινυλ-CoA χρησιμοποιώντας τη B12 σαν συνεργικό παράγοντα. Συνεπώς, η έλλειψη B12 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα μεθυλμαλονικού οξέος. Στη δεύτερη αντίδραση, η ομοκυστεΐνη μετατρέπεται σε μεθειονίνη χρησιμοποιώντας τη βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ σαν συνεργικούς παράγοντες. Εδώ λοιπόν, η έλλειψη B12 ή φυλλικού οξέος μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης. Η κατανόηση του κύκλου απορρόφησης της B12 βοηθά στην κατανόηση των πιθανών αιτιών έλλειψής της. Το όξινο περιβάλλον του στομάχου διευκολύνει την αποδόμηση της B12 που βρίσκεται στο φαγητό. Ο ενδογενής παράγοντας, που εκκρίνεται από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου, συνδέεται με τη B12 στο ύψος του δωδεκαδακτύλου. Το σύμπλεγμα B12-ενδογενής παράγοντας βοηθά στην απορρόφηση της B12 από το τελικό τμήμα του ειλεού. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι υπάρχει και εναλλακτική οδός απορρόφησης, ανεξάρτητης από τον ενδογενή παράγοντα ή την κατάσταση στον τελικό ειλεό. Περίπου το 1% από μια από του στόματος δόση B12 απορροφάται με αυτόν το δεύτερο μηχανισμό⁹. Ο μηχανισμός είναι σημαντικός σε σχέση με τη λήψη B12 από το στόμα. Μετά την απορρό-

⇒ φησή της, η B12 συνδέεται με την τρανσκοβαλαμίνη II και μεταφέρεται στον οργανισμό. Η διακοπή σε ένα από τα στάδια εκθέτει το άτομο στον κίνδυνο της έλλειψης B12 (σχήμα 1).

Διάγνωση της έλλειψης σε βιταμίνη B12

Η διάγνωση της έλλειψης σε βιταμίνη B12 βασίσθηκε ανέκαθεν στη μέτρηση της στάθμης της στον ορό, συνήθως ως όριο θεωρείται η τιμή των 200 pg/mL, πάντοτε σε συνάρτηση με την κλινική συμπτωματολογία. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που επισημαίνουν ότι οι υπερήλικες ασθενείς τείνουν να παρουσιάζουν νευροψυχιατρική συμπτωματολογία ακόμα και με υψηλότερες στάθμες B12^{5,6}. Επιπλέον, η μέτρηση μεταβολιτών όπως το μεθυλμαλονικό οξύ και η ομοκυστεΐνη φαίνεται ότι είναι περισσότερο ευαίσθητοι δείκτες για τη διάγνωση της έλλειψης σε βιταμίνη B12 σε σύγκριση με τη μέτρηση της στάθμης της ίδιας της βιταμίνης^{3,10-14}. Σε μια ευρεία μελέτη σε 406 ασθενείς με γνωστή έλλειψη σε βιταμίνη B12, το 98.4% εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα μεθυλμαλονικού οξέος στον ορό και το 95.9% εμφάνισαν αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης (τρεις σταθερές αποκλίσεις επάνω από τη μέση τιμή). Μόνο ένας ασθενής από τους 406 είχε φυσιολογικές τιμές και των δύο μεταβολιτών. Το 28% αυτών των ασθενών εμφάνιζαν φυσιολογικό αιματοκρίτη. Σε μια άλλη μελέτη, σε ασθενείς με γνωστή αναιμία που δεν είχαν λάβει αγωγή με ενέσεις βιταμίνης B12¹³ επί πολλούς μήνες, η αύξηση του μεθυλμαλονικού οξέος και της ομοκυστεΐνης βρέθηκε ότι προηγείται της μείωσης της στάθμης της B12 και της μείωσης του αιματοκρίτη. Αυτό υποδηλώνει ότι το μεθυλμαλονικό οξύ και η ομοκυστεΐνη μπορούν να αποτελέσουν πρώιμους δείκτες της έλλειψης B12 στους ιστούς, ακόμη και πριν από την εμφάνιση των αιματολογικών ανωμαλιών. Η χρήση αυτών των δεικτών για την ανίχνευση έλλειψης σε B12 οδήγησε σε ορισμένες εκπλήξεις. Εάν χρησιμοποιηθούν σαν διαγνωστικά κριτήρια η αύξηση της στάθμης του μεθυλμαλονικού οξέος και της ομοκυστεΐνης και η ομαλοποίηση αυτών των τιμών μετά από θεραπεία, περίπου το 50% αυτών των ασθενών εμφανίζουν στάθμες B12 μεγαλύτερες από 200 pg/mL¹. Αυτό υποδηλώνει ότι η χρήση των χαμηλών επιπέδων B12 στον ορό σαν μοναδικό διαγνωστικό δείκτη μπορεί να παραβλέψει τους μισούς ασθενείς με αληθινή έλλειψη B12 στους ιστούς. Άλλες μελέτες ανέφεραν παρόμοια ευρήματα, με το εύρος της



ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ B12

Θρεπτική ανεπάρκεια

- Ανεπαρκής πρόσληψη (π.χ. οι αλκοολικοί, οι ηλικιωμένοι, χορτοφάγοι)

Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

- Δυσαπορρόφηση B12 λόγω δέσμευσης σε τροφές
- Παρατεταμένη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων
- Παρατεταμένη χρήση αποκλειστών των H2 υποδοχέων της ισταμίνης
- Έλλειψη ενδογενούς παράγοντα ή τοιχωματικών κυττάρων (κακοήθης αναιμία, ατροφική γαστρίτιδα, μετά από γαστρεκτομή)

Άλλα γαστρεντερικά αίτια

- Ειλεϊκή δυσαπορρόφηση
- Εντερίτιδα (νόσος του Crohn)
- Εκτομή ειλεού
- Βιολογικός ανταγωνισμός
- Βακτηριακή υπερανάπτυξη
- Μόλυνση με Ταϊνία

Μη αποτελεσματική μεταφορά

- Ανεπάρκεια Τρανσκοβαλαμίνης II

Προσαρμοσμένο με την άδεια του Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Arch Intern Med 1999; 159:1289-98. Copyrighted 1999, American Medical Association.

Σχήμα 1. Η μεταφορά και η απορρόφηση της βιταμίνης B12.

καθυστερημένης διάγνωσης να κυμαίνεται από 10 έως 26% όταν η διάγνωση βασίσθηκε μόνο στη χαμηλή στάθμη B12 στον ορό³. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένοι περιορισμοί. Με βάση τις αντιδράσεις που χρειάζονται τη B12 (σχήμα 1), ένα αυξημένο μεθυλμαλονικό οξύ είναι περισσότερο δηλωτικό της έλλειψης B12 από μια αυξημένη ομοκυστεΐνη³. Η έλλειψη B12 ή φυλλικού οξέος μπορεί να αυξήσει τη στάθμη της ομοκυστεΐνης, άρα πρέπει να ελέγχονται επίσης και τα επίπεδα φυλλικού οξέος στους ασθενείς με μεμονωμένη υπερομοκυστεΐναιμία. Επιπλέον, η έλλειψη του φυλλικού οξέος μπορεί να προκαλέσει ψευδώς μειωμένη στάθμη B12. Μια μελέτη αποκάλυψε ότι περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με έλλειψη φυλλικού οξέος εμφανίζουν χαμηλή στάθμη B12-λιγότερο από 100 pg/mL για ορισμένους ασθενείς¹⁴. Επίσης, τα επίπεδα μεθυλμαλονικού οξέος μπορούν να αυξηθούν σε ασθενείς με νεφρική νόσο (λόγω μειωμένης διούρησης). Συνεπώς, τα αυξημένα επίπεδα πρέπει να αναλύονται με περίσκεψη¹⁰. Στο σχήμα 2 προτείνεται ένας διαγνωστικός αλγόριθμος για την έλλειψη της B12^{3,14}.



ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΟΥ SCHILLING TEST

Αποτελέσματα*	Πιθανή ερμηνεία
Στάδιο 1, φυσιολογικό	Διατροφική έλλειψη, δυσαπορρόφηση λόγω δέσμευσης με τροφές, μερική γαστρεκτομή
Στάδιο 1, μη φυσιολογικό – Στάδιο 2, φυσιολογικό	Κακοήθης αναιμία, γαστρεκτομή, ανεπαρκής συλλογή ούρων στο στάδιο 1
Στάδια 1 και 2, μη φυσιολογικά	Νόσος ή εκτομή ειλεού, νεφρική ανεπάρκεια, ανεπαρκής συλλογή ούρων, σύνδρομο βακτηριακής υπερανάπτυξης, λοίμωξη από Ταϊνία

* Στάδιο 1: χορηγείται ραδιοσημασμένη B12 και μετράται η απέκκρισή της στα ούρα 24ώρου. Η παρουσία υψηλών επιπέδων ραδιοσημασμένης B12 στα ούρα είναι ενδεικτική ανεπαρκούς απορρόφησης.

Στάδιο 2: Εάν το στάδιο 1 είναι μη φυσιολογικό, πραγματοποιείται το στάδιο 2 του τεστ προσθέτοντας στη B12 ραδιοσημασμένο ενδογενή παράγοντα και λαμβάνοντας νέο δείγμα ούρων 24ώρου.

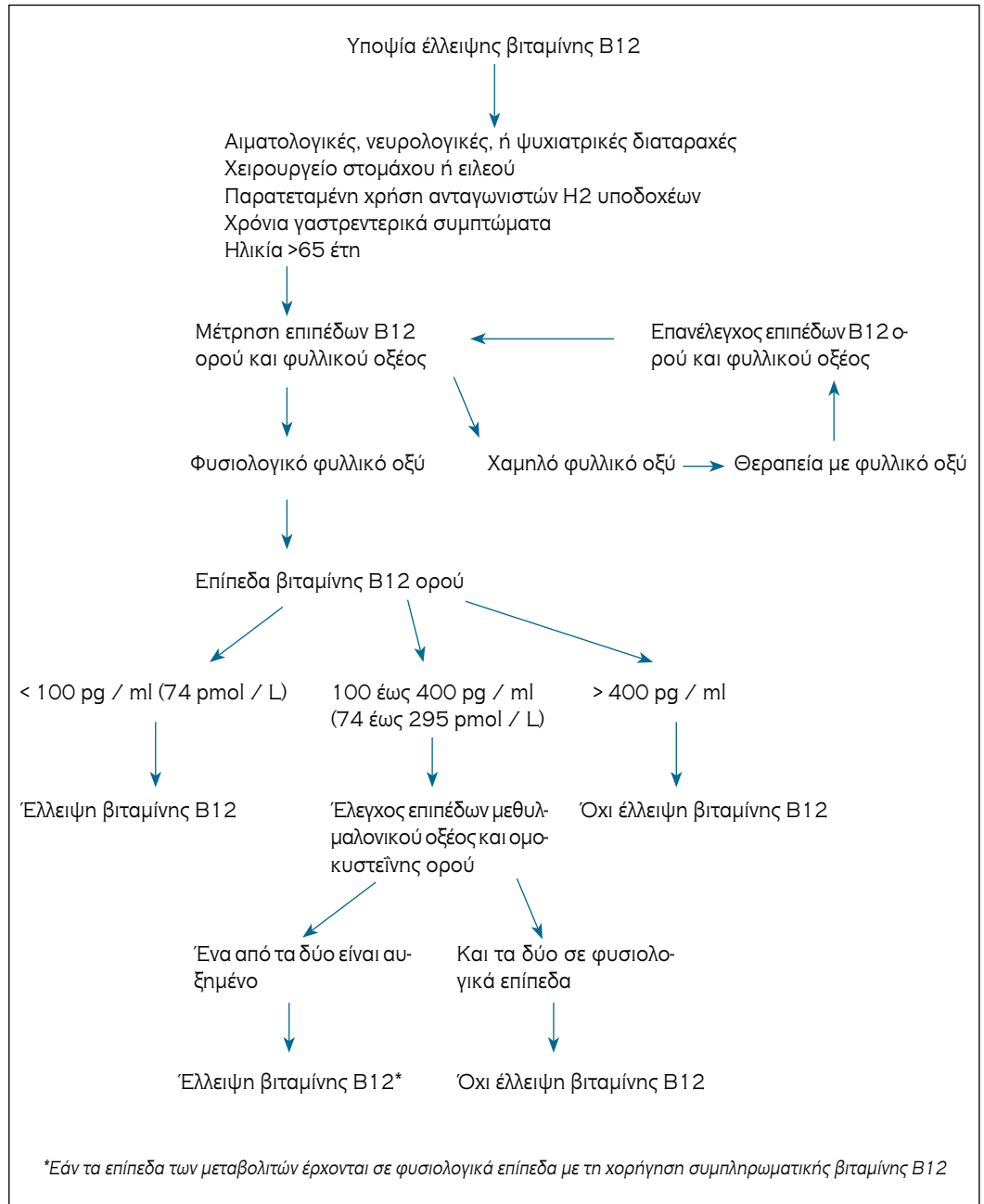
Προσαρμοσμένο με την άδεια του Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Arch Intern Med 1999; 159:1289-98.

Αίτια έλλειψης της βιταμίνης B12

Από τη στιγμή που επιβεβαιώνεται η έλλειψη σε B12, πρέπει να ερευνείται η υπεύθυνη διαταραχή. Τα αίτια της έλλειψης σε βιταμίνη B12 μπορεί να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες: διατροφική πενία, σύνδρομο δυσαπορρόφησης και άλλες διαταραχές της λειτουργίας του γαστρεντερικού συστήματος (πίνακας 2)¹⁴.

Διατροφική πενία

Οι διατροφικές πηγές της B12 είναι κυρίως το κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Στα πλάσια μιας τυπικής δίαιτας του δυτικού ημισφαιρίου, ένα άτομο λαμβάνει περίπου 5 έως 15 μικρογραμμάρια B12 ημερησίως, πολύ μεγαλύτερη από τη συνιστώμενη ημερήσια δόση των 2 μικρογραμμάτων. Σε φυσιολογικές συνθήκες, οι άνθρωποι αποθηκεύουν μεγάλες ποσότητες B12, οι οποίες μπορούν να καλύψουν 2 έως 5 έτη σοβαρής δυσαπορρόφησης¹⁴. Ωστόσο, η διατροφική πενία μπορεί να απειλήσει ειδικούς πληθυσμούς. Οι υπερήλικες με διατροφική ένδεια και αλκοολισμό



*Εάν τα επίπεδα των μεταβολιτών έρχονται σε φυσιολογικά επίπεδα με τη χορήγηση συμπληρωματικής βιταμίνης B12

Σχήμα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος ασθενούς με υποψία έλλειψης βιταμίνης B12.

διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Οι ακρότητες της δίαιτας ορισμένων χορτοφάγων τους εκθέτουν επίσης στον ίδιο κίνδυνο.

Σύνδρομο δυσαπορρόφησης

Η κλασική συνέπεια της δυσαπορρόφησης είναι η χρόνια κακοήθης αναιμία, μια νόσος αυτοάνοσης αιτιολογίας που θίγει τα γαστρικά τοιχωματικά κύτταρα. Η καταστροφή αυτών των κυττάρων υποσκάπτει την παραγωγή του ενδογενούς παράγοντα και συνεπώς μειώνει την απορρόφηση της B12. Οι εργαστηριακές ενδείξεις παραγωγής αντισωμάτων έναντι των τοιχωματικών κυττάρων είναι περίπου 85-90% ευαίσθητος δείκτης για τη διάγνωση της κακοήθους αναιμίας. Ωστόσο, η παρουσία αυτών των αντισωμάτων είναι μη ειδική και υπάρχει και σε άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Τα αντισώματα έναντι του ενδογενούς παράγοντα είναι μόνο κατά 50% ευαίσθητα, αλλά πολύ περισσότερο ευαίσθητα για τη

διάγνωση της κακοήθους αναιμίας. Ένα Schilling test, που διακρίνει δυσαπορρόφηση σχετιζόμενη με τον ενδογενή παράγοντα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάγνωση της κακοήθους αναιμίας (πίνακας 3)¹⁴. Ιδιαίτερα, τα αποτελέσματα του Schilling test χρησιμοποιήθηκαν άλλοτε για τον καθορισμό του εάν ένας ασθενής χρειάζεται παρεντερική ή από του στόματος αγωγή με B12. Αυτή η διάκριση είναι πλέον άχρηστη, εφόσον υπάρχουν στοιχεία για μηχανισμό απορρόφησης της B12 ανεξάρτητο από τον ενδογενή παράγοντα και εφόσον οι σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι δύο οδοί χορήγησης είναι ισοδύναμοι σε αποτελεσματικότητα με την ενδομυϊκή χορήγηση⁹. Ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα του test, η θεραπεία μπορεί να γίνει με επιτυχία με λήψη από το στόμα. Συνεπώς, η χρησιμότητα του Schilling test αμφισβητείται³. Το Schilling test έχει επίσης παραμεριστεί επειδή είναι πολύ-

πλοκο, η ραδιενεργός βιταμίνη B12 βρίσκεται δύσκολα και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι προβληματική σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Το φαινόμενο της δυσαπορρόφησης που σχετίζεται με τις τροφές συμβαίνει όταν η B12 των διαφόρων τροφών δεν μπορεί να διασπαστεί και να απελευθερωθεί. Κάθε διαδικασία που μεταβάλλει την παραγωγή γαστρικού οξέος μπορεί να οδηγήσει στην παραπάνω ανωμαλία. Η ατροφική γαστρίτιδα, μέσω της υποχλωρυδρίας που προκαλεί, αποτελεί μείζονα αιτία, ιδιαίτερα στον υπερήλικα³. Η υφορική γαστρεκτομή, κάποτε συνήθης πριν από την εισαγωγή αποτελεσματικής φαρμακευτικής αγωγής έναντι του έλκους, μπορεί να ευθύνεται επίσης για την έλλειψη B12. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η εξάπλωση της χρήσης αντι-H2 αναστολέων και αναστολέων αντλίας πρωτονίων ενοχοποιείται με τη σειρά της για έλλειψη της βιταμίνης. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η μακρόχρονη λήψη ομεπραζόλης προκαλεί χαμηλή στάθμη B12^{15,16}. Ασφαλώς, απαιτούνται περισσότερες μελέτες ώστε να διευκρινισθεί πλήρως το θέμα.

Άλλες αιτίες

Ασθενείς με έλλειψη B12 και χρόνια συμπτώματα γαστρεντερικού όπως δυσπεψία, πεπτικό έλκος με υποτροπές ή διάρροια ίσως απαιτούν εκτίμηση για παθήσεις όπως η νόσος Whipple (μια σπάνια βακτηριδιακή λοίμωξη που θίγει την απορρόφηση), σύνδρομο Zollinger-Ellison ή νόσο του Crohn. Ασθενείς με ιστορικό εντερικής επέμβασης ή παρασιτώσεις μπορεί να έχουν ανάπτυξη βακτηριδίων που ανταγωνίζονται τη διατροφική πρόσληψη B12 από το λεπτό έντερο. Συγγενείς ελλείψεις πρωτεϊνών μεταφοράς, όπως της τρανσκοβαλαμίνης II, αποτελούν μια άλλη σπάνια ομάδα ασθενών με έλλειψη B12.

Διεντερική έναντι παρεντερικής αγωγής

Η κλασική θεραπευτική επιλογή των περισσότερων γιατρών είναι η ενδομυϊκή χορήγηση B12, αν και η διεντερική αγωγή είναι εξίσου αποτελεσματική¹⁷. Ήδη από το 1968, έχει δειχθεί ότι η από του στόματος αγωγή με B12 είναι ισοδύναμη με την ενέσιμη χορήγηση σε ασθενείς με κακοήγη αναιμία¹⁷⁻¹⁹. Αν και η περισσότερη προσλαμβανόμενη ποσότητα με τις τροφές απορροφάται από τον τελικό ειλεό σαν σύμπλεγμα με τον ενδογενή παράγοντα, υπάρχουν ενδείξεις για την ύπαρξη εναλλακτικής οδού απορρόφησης. Σε μια μελέτη, 38 ασθενείς με έλλειψη B12

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΒΙΤΑΜΙΝΗ B12

Οδός χορήγησης	Αρχική Δόση	Δόση Συντήρησης
p.os	1.000 έως 2.000 mg ημερησίως για μία με δύο εβδομάδες	1.000 mg ημερησίως εφόρου ζωής
Ενδομυϊκά	100 έως 1.000 mg καθημερινά ή κάθε δύο ημέρες για μία με δύο εβδομάδες	100 έως 1.000 mg κάθε έναν έως τρεις μήνες

τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν διεντερική ή παρεντερική θεραπεία¹⁸. Οι ασθενείς στην ομάδα παρεντερικής λήψης έλαβαν 1.000 μικρογραμμάρια βιταμίνης B12 ενδομυϊκά κατά τις ημέρες 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 και 90, ενώ όσοι έλαβαν διεντερική αγωγή έλαβαν 2.000 μικρογραμμάρια επί 120 ημέρες. Στο τέλος των 120 ημερών, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία από του στόματος εμφάνισαν υψηλότερη στάθμη B12 και χαμηλότερη στάθμη μεθυλμαλονικού οξέος από αυτούς που έλαβαν παρεντερική αγωγή. Ο ενεργός μηχανισμός μεταφοράς παραμένει άγνωστος, αλλά η B12 φαίνεται ότι απορροφάται «μαζικά» σε υψηλές δόσεις. Είναι ενδιαφέρον ότι μια μελέτη έδειξε ότι ακόμη και σε ασθενείς που υπέστησαν γαστρεκτομή²⁰ η έλλειψη B12 αναστράφηκε εύκολα με λήψη από του στόματος.

Οι ενδομυϊκές ενέσεις, αν και είναι ασφαλείς και φθηνές, έχουν πολλή μειονεκτήματα. Είναι επώδυνες, απαιτούν παραϊατρικό προσωπικό και εμφανίζουν τους κινδύνους που ενυπάρχουν στη χρήση συριγγίων. Η συνιστώμενη δοσολογία ποικίλει στην περίπτωση της ενδομυϊκής χορήγησης, αλλά συνήθως αποτελείται από μια δόση εφόδου ακολουθούμενη από μνιαιές δόσεις συντήρησης. Για παράδειγμα, χορηγούνται 1.000 μικρογραμμάρια επί μία ή δύο εβδομάδες και στη συνέχεια δόσεις συντήρησης 1.000 μικρογραμμάρια κάθε έναν έως τρεις μήνες. Αν και η ημερήσια ανάγκη σε B12 είναι περίπου 2 μικρογραμμάρια, η αρχική διεντερική υποκατάσταση αποτελείται από μία δόση 1.000 έως 2.000 μικρογραμμάρια (πίνακας 4). Η υψηλή αυτή δόση απαιτείται επειδή η απορρόφηση της από του στόματος λαμβανόμενης B12 εμφανίζει διακυμάνσεις, όταν η δόση είναι μικρότερη από 500 μικρογραμμάρια¹⁹.

Παρακολούθηση

Μετά από τη διάγνωση της έλλειψης B12 και την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος, είναι σημαντική η σχεδίαση της παρακολούθησης του ασθενούς ώστε να εκτιμηθεί η απόκριση του ασθενούς. Εάν η

έλλειψη βιταμίνης B12 συνοδεύεται από σοβαρή αναιμία, η διόρθωση της έλλειψης πρέπει να προκαλέσει σημαντική δικτυοκυττάρωση σε μία ή δύο εβδομάδες. Σε ήπιες ελλείψεις B12, συνιστώνται επανειλημμένες μετρήσεις της B12 του ορού, ομοκυστεΐνης και μεθυλμαλονικού οξέος, δύο έως τρεις μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Βιβλιογραφία

- Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1197-204.
- Bradford GS, Taylor CT. Omeprazole and vitamin B12 deficiency. *Ann Pharmacother* 1999; 33:641-3.
- Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:1290-7.
- Green R. Screening for vitamin B12 deficiency: caveat emptor [Editorial]. *Ann Intern Med* 1996; 124:509-11.
- Lee GR. Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. In: Lee GR, et al., eds. *Wintrobe's Clinical hematology*. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999; 941-64.
- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318:1720-8.
- Nygaard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-6.
- Tucker KL, Mahnenk B, Wilson PW, Jacques P, Selhub J. Folic acid fortification of the food supply. Potential benefits and risks for the elderly population. *JAMA* 1996; 276:1879-85.
- Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 deficiency. *Lancet* 1998; 352:1721-2.
- Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994; 96:239-46.
- Sumner AE, Chin MM, Abraham JL, Berry GT, Gracely E J, Allen RH, et al. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med* 1996; 124:469-76.
- Frenkel EP, Yardley DA. Clinical and laboratory features and sequelae of deficiency of folic acid (folate) and vitamin B12 (cobalamin) in pregnancy and gynecology. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:1079-100.
- Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990; 34:99-107.
- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999; 159:1289-98.
- Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med* 1994; 120:211-5.
- Terminani B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998; 104:422-30.
- Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia: back from the verge of extinction. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1125-7.
- Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92:1191-8.
- Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia. *Medicine's best kept secret?* *JAMA* 1991; 265:94-5.
- Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M, Fukao K. Enteral vitamin B12 supplements reverse postgastroectomy B12 deficiency. *Ann Surg* 2000; 232:199-201.