

NIECIECKA, Adrianna, KĘDZIORA-KORNATOWSKA, Kornelia, LAMCH, Magdalena, JABŁOŃSKA, Monika, BŁASIK, Natalia & WÓJCIK, Agata. Analysis of the causes of vitamin B12 deficiency in different age groups - a review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(2):81-92. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.02.011>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/40901>
<https://zenodo.org/record/7439158>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przepisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2022.

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 21.11.2022. Revised: 28.11.2022. Accepted: 14.12.2022.

Analysis of the causes of vitamin B12 deficiency in different age groups - a review of the literature

Adrianna Nieciecka¹

<https://orcid.org/0000-0001-5939-3388>

Kornelia Kędziora-Kornatowska¹

<https://orcid.org/0000-0003-4777-5252>

Magdalena Lamch¹

<https://orcid.org/0000-0003-0749-8190>

Monika Jabłońska¹

<https://orcid.org/0000-0002-6076-6791>

Natalia Błasik¹

<https://orcid.org/0000-0003-0488-1346>

Agata Wójcik²

<https://orcid.org/0000-0002-8969-7312>

¹Department and Clinic of Geriatrics,
Collegium Medicum in Bydgoszcz,
Nicolaus Copernicus University in Torun

²Department of Exercise Physiology and Functional Anatomy,
Collegium Medicum in Bydgoszcz,
Nicolaus Copernicus University in Torun

Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy

Witamina B12 odgrywa istotną rolę w procesie erythropoezy oraz prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego. Jej źródło dla człowieka stanowi pokarm, w szczególności mięso, jaja czy skorupiaki. Niedobór kobalaminy stanowi powszechny problem zarówno wśród pacjentów geriatrycznych, ale także młodszych. Celem niniejszego przeglądu jest analiza przyczyn deficytu, porównanie częstości jego występowania w poszczególnych grupach wiekowych oraz próba wyjaśnienia potencjalnych różnic między grupami.

Opis stanu wiedzy

Niedobór kobalaminy może wynikać z wielu różnorodnych przyczyn takich jak choroba Addisona - Biermera, uszkodzenie jelita krętego, stosowanie metforminy czy inhibitorów pompy protonowej, niewystarczająca podaż w diecie, a rzadziej zaburzenia genetyczne. Zjawisko niedoboru częściej dotyczy osób w wieku podeszłym w porównaniu do innych grup wiekowych, zwłaszcza pacjentów płci męskiej, z wieloma chorobami współistniejącymi czy przebywających w zakładach opieki długoterminowej. Natomiast wśród młodszych osób obserwuje się częstsze występowanie w przypadku wysokiej masy ciała czy wzrostu.

Podsumowanie

Niedobór witaminy B12 stanowi powszechny problem kliniczny w szczególności wśród pacjentów geriatrycznych. Najczęściej deficyt kobalaminy może wynikać z przyczyn związanych z nieprawidłowym jej wchłanianiem lub niedoborem w diecie, natomiast czynniki sprzyjające niedoborowi różnią się w zależności od przynależności do grupy wiekowej. Szczególną obserwacją pod kątem deficytu witaminy B12 powinni zostać objęci pacjenci wieku podeszłego, zwłaszcza z dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Słowa kluczowe: anemia; kobalamina; niedobór witaminy B12; przyczyny; wiek podeszły.

Abstract

Introduction and purpose

Vitamin B12 plays an important role in the process of erythropoiesis and the proper functioning of the nervous system. Its source for humans is food, in particular meat, eggs and shellfish. Cobalamin deficiency is a common problem among both geriatric and younger patients. The aim of this review is to analyze the causes of the deficit, to compare its incidence in different age groups and to try to explain potential differences between the groups.

A brief description of the state knowledge

Cobalamin deficiency can result from many different reasons, such as Addison-Biermer disease, damage to the ileum, use of metformin or proton pump inhibitors, insufficient supply in the diet, and less often genetic disorders. The deficiency phenomenon is more common in the elderly compared to other age groups, especially male patients with multiple comorbidities or in long-term care facilities. On the other hand, among younger people, a higher incidence is observed in the case of high body weight or height.

Summary

Vitamin B12 deficiency is a common clinical problem, especially among geriatric patients. Most often, cobalamin deficiency may result from reasons related to its improper absorption or deficiency in the diet, while the factors contributing to the deficiency vary depending on the age group. Elderly patients, especially those with additional risk factors, should be carefully monitored for vitamin B12 deficiency.

Key words: anemia; cobalamin; vitamin B12 deficiency; causes; old age.

Wprowadzenie i cel pracy

Witamina B12, znana także jako kobalamina lub cyjanokobalamina, jest ważnym kofaktorem w metabolizmie zarówno węglowodanów i tłuszczów jak i aminokwasów czy kwasów nukleinowych. Kobalamina bierze udział w procesie erytropoezy i syntezie RNA bądź DNA. Ponadto jest odpowiedzialna za prawidłowe funkcjonowanie układu nerwowego, ponieważ dzięki niej możliwa jest budowa otoczki mielinowej czy tworzenie neuroprzekazników. Jej niedobór jest przyczyną nieefektywnej erytropoezy oraz skrócenia czasu przeżycia nieprawidłowych erytrocytów we krwi [1,2]. Cyjanokobalamina jest formą nieaktywną, więc na drodze enzymatycznej zostaje przekształcona w formy aktywne poprzez odłączenie cyjaniny od kobalaminy. Wyróżnia się dwie aktywne metabolicznie formy kobalaminy: metylokobalaminę, która umożliwia konwersję homocysteiny do metioniny i adenozylokobalaminę, która bierze udział w konwersji metylomalonylokoenzymu A do sukcylokoenzymu A [3]. Cząsteczka witaminy B12 zawiera w swojej budowie układ korynowy, na który składają się cztery zredukowane pierścienie pirolowe oraz zlokalizowany centralnie atom kobaltu [4].

Biosynteza możliwa jest tylko w komórkach prokariotycznych, zaś człowiek pobiera ją z pożywienia. Produktami o dużej zawartości witaminy B12 są między innymi jaja, drób, podroby, skorupiaki czy mięso przeżuwaczy, stąd jej niedobór często jest problemem wegan czy wegetarian [5].

Kolejnymi grupami osób szczególnie narażonych na niedobór witaminy B12 są seniorzy, ponieważ z wiekiem wchłanianie kobalaminy z produktów spożywczych jest mniejsze. Problem ten dotyczy też pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, endokrynologicznymi, neurologicznymi i psychiatrycznymi oraz z chorobami zakresie przewodu pokarmowego. Nie bez znaczenia dla poziomu witaminy B12 w organizmie są zażywane leki, zwłaszcza, coraz częściej stosowana obecnie metformina, antagoniści receptora H₂ czy inhibitory pompy protonowej [2].

Problem niedoboru kobalaminy jest dość powszechny, dotyczy około 20% populacji osób w wieku powyżej 65 lat w Wielkiej Brytanii [3]. Podobnie wykazano, że niedobór witaminy B12 dotyka 20% osób w wieku powyżej 60 lat w Stanach Zjednoczonych, a dla porównania 15% populacji w przedziale wiekowym 20-59 lat [6].

Mechanizm wchłaniania witaminy B12 jest złożony. Obejmuje procesy zachodzące zarówno w jamie ustnej a także w żołądku czy dwunastnicy. Przy udziale kwasu solnego i pepsyny dochodzi do oddzielenia kobalaminy z połączeń białkowych. W dwunastnicy witamina B12 łączy się z czynnikiem wewnętrznym Castle'a, a następnie wchłania się w jelicie krętym. Gdy witamina B12 znajdzie się we krwi jest wówczas wychwytywana przez transkobalaminę II. Z krwi trafia do dwunastnicy, gdzie jest wychwytywana ponownie przez czynnik Castle'a [3].

Witamina B12 magazynowana jest w wątrobie. Jej zapasy mogą wystarczać na około 5-10 lat. Około 1-5% wchłania się w jelicie dzięki biernej dyfuzji. Tłumaczy to zasadność stosowania terapii doustnej, podczas gdy nie są wskazane iniekcje domięśniowe. Doustne podawanie dużych dawek witaminy B12 (1-2 mg dziennie) jest porównywalnie skuteczne jak podawanie domięśniowe w celu korekcji niedokrwistości czy redukcji objawów neurologicznych. Jednak terapia domięśniowa prowadzi do szybszej poprawy parametrów krwi i powinna być rozważona u pacjentów z ciężkim niedoborem [7].

Wartości referencyjne dla witaminy B12 wynoszą 139-652 pmol/l. Dolna granica normy dla jej poziomu wynosi od 135 pg/ml do 300 pg/ml. Rozbieżności te są spowodowane różnicą w metodach pomiaru, dlatego w określeniu niedoboru kobalaminy wiążące są zakresy normy w danym laboratorium. Badanie poziomu witaminy B12 nie jest badaniem przesiewowym, jednak jest ono zalecane dla pacjentów z czynnikami ryzyka lub prezentujących objawy.

Kryteria diagnostyczne niedoboru obejmują stężenie kobalaminy w surowicy <148 pmol/l (200 ng/l) w obecności objawów i/lub wskaźników hematologicznych, lub stężenie kobalaminy w surowicy <148 pmol/l w połączeniu z podwyższoną homocysteiną w surowicy lub kwasem metylmalonowym (MMA) [6].

Ocena laboratoryjna pacjentów z podejrzeniem niedoboru witaminy B₁₂ obejmuje między innymi morfologię z rozmazem manualnym, poziom witaminy B₁₂ i kwasu foliowego. Kolejnym krokiem są badania w kierunku znalezienia przyczyny niedoboru, głównie określenie miana przeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu czy komórkom okładzinowym.

Poza technikami immunometrycznymi określającymi całkowite stężenie witaminy B₁₂, testem diagnostycznym może być też oznaczenie kwasu metylmalonowego w moczu lub surowicy krwi [4,6]. Ten marker metaboliczny jest wprawdzie bardzo czułym parametrem, ulegającym podwyższeniu przy niedoborze witaminy B₁₂, jednak ma dwie podstawowe wady - jest to kosztowne badanie oraz cechuje się brakiem wiarygodności u pacjentów z niewydolnością nerek.

Wytyczne dotyczące zalecanej dobowej dawki witaminy B₁₂ różnią się pomiędzy krajami, jednak w Polsce przyjmuje się, że dobowe zapotrzebowanie wynosi około 2,4 μ g [4]. Z uwagi na to, iż w organizmie powstają zapasy kobalaminy, objawy jej niedoboru widoczne mogą być dopiero po wielu latach niewłaściwej podaży czy zaburzeń wchłaniania. Cechy niedoboru witaminy B₁₂ są zmienne i mogą być nietypowe. Szybka diagnoza jest ważna, a leczenie daje satysfakcjonujące efekty. Wśród objawów niedoboru kobalaminy wymienia się zaburzenia układu krwiotwórczego, pokarmowego, zaburzenia neurologiczne czy psychiatryczne. Pacjenci często skarżą się na pieczenie języka czy utratę smaku, przedwczesne siwienie, zażółcenie skóry, owrzodzenia w kącikach ust, parestezje rąk czy wstręt do mięsa [3,1].

W badaniach laboratoryjnych krwi występuje niedokrwistość makrocytarną, w której średnia objętość krwinki wynosi 100-150 fl lub więcej, oraz retikulocytopenia. Może wystąpić małopłytkowowość oraz leukopenia z neutropenią [5]. W rozmazie obecne są megalocyty czy granulocyty z nadmiernie segmentowanym jądrem [1]. Charakterystyczny jest objaw Lhermitte'a oraz ogniskowa demielinizacja istoty białej mózgu. Z objawów psychiatrycznych wymienia się zaburzenia funkcji poznawczych, depresję, manię czy zespół otępienny [8]. Niedobór witaminy B₁₂ najczęściej kojarzony jest z anemią złośliwą, której częstość występowania w populacji osób powyżej 60 roku życia waha się od 2% do 12% i rośnie wraz z wiekiem [2].

Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie potencjalnych przyczyn niedoboru, próba porównania częstości niedoboru w odniesieniu do grup wiekowych i wyjaśnienia przyczyn różnic pomiędzy grupami.

Przyczyny niedoboru witaminy B₁₂

Po rozpoznaniu niedokrwistości spowodowanej niedoborem witaminy B₁₂ bardzo ważne jest ustalenie jej przyczyny. Umożliwia to wdrożenie odpowiedniego leczenia oraz zaplanowanie dalszego postępowania. Niedobór kobalaminy najczęściej jest skutkiem zaburzeń wchłaniania wynikających ze współistniejących schorzeń, a także konsekwencją nieprawidłowo zbilansowanej diety pozbawionej wystarczającej ilości produktów pochodzenia zwierzęcego. Poziom witaminy B₁₂ może być również obniżony w przypadku nadmiernego rozplemu bakterii jelitowych oraz w wyniku interakcji z przewlekle przyjmowanymi lekami. Do rzadszych przyczyn należą wrodzone zaburzenia transportu oraz metabolizmu wewnątrzkomórkowego kobalaminy.

Najczęstszą postacią niedokrwistości megaloblastycznej spowodowanej niedoborem witaminy B₁₂ jest choroba Addisona-Biermera (niedokrwistość złośliwa). Jest to schorzenie o podłożu autoimmunologicznym, które spowodowane jest obecnością przeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu Castle'a (anty-IF) i/lub komórkom okładzinowym żołądka (anty-PC). Wyróżniamy dwa typy przeciwciał anty-IF: typ I (tzw. przeciwciała blokujące), które hamują połączenie się witaminy B₁₂ z IF oraz typ II (tzw. przeciwciała wiążące), które blokują przyłączenie się kompleksu IF – witamina B₁₂ do receptora zlokalizowanego w jelicie krętym. Przeciwciała anty-PC skierowane są przeciwko H⁺/K⁺ -ATP-azie pompy protonowej komórek okładzinowych żołądka, działając zarówno na podjednostkę α , jak i β [9]. W konsekwencji rozwija się autoimmunologiczne zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka typu A, przy czym zmiany zlokalizowane są najczęściej w trzonie żołądka. Uszkodzenie komórek okładzinowych żołądka prowadzi do zmniejszonego wytwarzania kwasu solnego, czemu towarzyszy histaminooporna achlorhydria soku żołądkowego. Wzrost pH hamuje wydzielanie czynnika wewnętrznego, co upośledza rozdzielenie witaminy B₁₂ od białek zawartych w pożywieniu [10]. Niedokrwistość złośliwa może wystąpić w każdym wieku, jednak najczęściej występuje u pacjentów powyżej 60 roku życia, przy czym mediana zachorowania wynosi 70-80 lat. U pacjentów z niedokrwistością Addisona-Biermera istnieje zwiększone ryzyko współwystępowania innych chorób autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu I, bielactwo czy autoimmunologiczne choroby tarczycy [11]. Szacuje się, że u chorych z niedokrwistością złośliwą ryzyko rozwoju raka żołądka jest 3-krotnie większe niż w populacji ogólnej. Co więcej, u tych pacjentów częściej dochodzi do rozwoju polipów hiperplastycznych czy rakowiaka żołądka, dlatego zalecane jest aby co 5 lat wykonywać kontrolną gastroskopię [12,13].

Zakażenie *Helicobacter pylori* zwiększa ryzyko rozwoju niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂. Toksyny produkowane przez bakterię powodują zmiany zapalne żołądka, a w wyniku działania cytokin prozapalnych upośledzone zostaje funkcjonowanie komórek okładzinowych. Zmniejszone wydzielanie kwasu żołądkowego oraz pepsyny upośledza uwalnianie kobalaminy z kompleksów białkowych, a także powoduje rozplem bakterii

jelitowych zużywających duże ilości witaminy B₁₂ [14]. W przypadku przewlekłego zakażenia dochodzi do rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka typu B, gdzie zmiany zlokalizowane są głównie w części przedodźwiernikowej żołądka. Jest to szczególnie częste u pacjentów w wieku podeszłym, ze względu na dłuższy czas ekspozycji na infekcję [15]. Uszkodzenie komórek okładzinowych upośledza produkcję czynnika wewnętrznego, co zaburza wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego. *Helicobacter pylori* może również indukować odpowiedź immunologiczną, a tym samym produkcję przeciwciał, co prowadzi do rozwoju niedokrwistości Addisona-Biermera [14].

Główną przyczyną niedoboru kobalaminy u pacjentów w wieku podeszłym jest zespół złego wchłaniania witaminy B₁₂ z pożywienia (Food-bound cobalamin malabsorption - FCBM), który stanowi od 40% do 70% przypadków. U podłoża tego schorzenia leżą wszystkie procesy upośledzające produkcję soku żołądkowego. Najczęściej spowodowany jest zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka typu B z achlorhydrią, co prowadzi do nadmiernego rozplemu bakterii jelitowych, a także upośledza uwalnianie kobalaminy z kompleksów białkowych. Dochodzi do powolnego, stopniowego wyczerpywania się zapasów witaminy B₁₂, przy czym objawy są zazwyczaj łagodne, choć istnieje ryzyko progresji do cięższej postaci. Rozpoznanie ustala się poprzez wykluczenie innych chorób lub czynników powodujących niedobór witaminy B₁₂. Skuteczne jest podawanie suplementów diety zawierających kobalaminy, ponieważ wchłanianie wolnej witaminy B₁₂ nie jest zaburzone. Zwiększone ryzyko zanikowego zapalenia żołądka typu B występuje u pacjentów z infekcją *Helicobacter pylori*, u chorych przewlekle przyjmujących inhibitory pompy protonowej (IPP) oraz H₂-blokery, a także u osób nadużywających alkoholu [16,3].

Wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego Castle'a jest defektem genetycznym dziedziczonym w sposób autosomalny recesywny. Mutacja genu zlokalizowanego na chromosomie 11 powoduje osłabienie syntezy czynnika wewnętrznego, natomiast stan błony śluzowej i wydzielanie kwasów żołądkowych jest prawidłowe. Nie są obecne również przeciwciała przeciwko czynnikowi wewnętrznemu ani komórkom okładzinowym żołądka. Choroba rozpoznawana jest najczęściej w pierwszych latach życia, przy czym może jej towarzyszyć opóźnienie rozwoju umysłowego [10,17].

Brak lub niedobór czynnika wewnętrznego może być też skutkiem całkowitej lub częściowej gastrektomii, a także operacji bariatrycznej [11]. W przypadku resekcji jelita krętego zaburzenia wchłaniania ujawniają się po operacjach, w których usunięto powyżej 60 cm jelita, przy czym ciężkość niedoboru witaminy B₁₂ zależna jest od długości wyciętej części jelita [15].

W przebiegu przewlekłego zapalenia trzustki, a także mukowiscydozy, dochodzi do zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki. W wyniku tego upośledzona zostaje produkcja proteaz, które odpowiadają za degradację transkobalaminy I i uwolnienie wolnej witaminy B₁₂. Uniemożliwia to utworzenia kompleksu kobalaminy z czynnikiem wewnętrznym. Szacuje się, że niedobór witaminy B₁₂ dotyczy około 30% chorych z zapaleniem trzustki, przy czym niedobór ten ujawnia się najczęściej po kilku latach trwania choroby [10,18].

Zespół Zollingera-Ellisona charakteryzuje się nadmiernym wydzielaniem gastryny przez guz zlokalizowany w obrębie przewodu pokarmowego. Wtórnie do wysokiego poziomu gastryny dochodzi do zwiększonej produkcji kwasu żołądkowego, co obniża pH w jelicie. Uniemożliwia to aktywację tripsynogenu i podobnie jak w przypadku niewydolności trzustki zaburzona jest degradacja transkobalaminy I. W leczeniu, oprócz operacyjnego wycięcia guza, stosuje się również leki z grupy inhibitorów pompy protonowej. Należy jednak pamiętać, że długotrwałe stosowanie leków hamujących wydzielanie kwasu solnego również może zaburzyć wchłanianie witaminy B₁₂ [10,15].

Niedobór witaminy B₁₂ może być też spowodowany uszkodzeniem jelita krętego, które jest głównym miejscem wchłaniania kobalaminy. U pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna upośledzone wchłanianie witaminy B₁₂ związane jest ze stanem zapalnym oraz włóknieniem końcowego odcinka jelita cienkiego, a także wytworzeniem przetok w tej okolicy [19]. W przebiegu celiakii dochodzi do powstania stanu zapalnego w jelicie cienkim, uszkodzenia śluzówki, a także zaniku kosmków jelitowych, co w konsekwencji upośledza wchłanianie składników odżywczych oraz witamin, m.in. witaminy B₁₂. Dieta bezglutenowa umożliwia regenerację błony śluzowej jelita oraz normalizację wchłaniania kobalaminy [15]. Do rzadszych chorób uszkadzających jelito kręte należą: mastocytoza, chłoniak, amyloidoza, gruźlica, uszkodzenia popromienne czy tropikalna postać sprue. W przypadku uchyłków, ślepych pętli, przetok, przewężeń jelit, choroby Whipple'a czy twardziny układowej może rozwinąć się zespół rozrostu bakteryjnego. Przyczyną nadmiernego rozplemu bakterii jelitowych, które współzawodniczą o zawartą w pokarmach witaminę B₁₂, jest upośledzona perystaltyka jelit, zmniejszone wydzielanie kwasu solnego, a także zmiany anatomiczne przewodu pokarmowego [10,15]. Podobny mechanizm obserwuje się również w przypadku zakażenia Bruzdogłowcem szerokim (*Diphyllobothrium latum*) lub innymi pasożytami jelitowymi, które konkurują ze swoim ludzkim gospodarzem, wykorzystując witaminę B₁₂ do swojego metabolizmu [15].

Zespół Imerslund-Gräsbecka to rzadkie zaburzenie genetyczne dziedziczone w sposób autosomalny recesywny, które ujawnia się we wczesnym dzieciństwie, choć nie bezpośrednio po urodzeniu. U podłoża choroby leżą mutacje dwóch genów kodujących białka nabłonkowe: kubulinę i amnionless. Białka te są podjednostkami receptora zlokalizowanego w jelicie krętym, który odpowiada za rozpoznawanie kompleksu witamina B₁₂ – IF.

Chorobie dodatkowo towarzyszy białkomocz, który wynika z upośledzenia czynności kulebiny w cewkach proksymalnych nerek [10,13].

Nabyty niedobór witaminy B₁₂ może być również konsekwencją długotrwałego przyjmowania leków, które niekorzystnie wpływają na wchłanianie i biodostępność kobalaminy. Zjawisko to jest szczególnie częste w populacji osób starszych ze względu na współwystępowanie wielu chorób przewlekłych i związaną z tym polifarmakoterapię. Szczególnie narażeni są pacjenci z wrzodami żołądka lub chorobą refluksową przełyku, którzy przewlekłe przyjmują inhibitory pompy protonowej (np. omeprazol, pantoprazol) lub antagonistów receptora histaminowego H₂ (np. ranitydyna, cymetydyna). Leki te hamują wydzielanie kwasu żołądkowego, co zwiększa pH i upośledza wchłanianie witaminy B₁₂ [15]. Powszechnie stosowanymi lekami, które również mogą prowadzić do niedokrwistości megaloblastycznej są biguanidy, a w szczególności metformina, która zaburza zależne od wapnia wchłanianie witaminy B₁₂. Jony wapniowe niezbędne są w procesie przyłączania kompleksu kobalamina-IF do receptorów znajdujących się w dystalnej części jelita krętego. Metformina nadaje dodatni ładunek na powierzchni błony, wypierając tym samym dwuwartościowe kationy wapnia [20]. Ponadto metformina zaburza perystaltykę przewodu pokarmowego, a także powoduje zwiększone stężenie glukozy w jelicie cienkim, co może być przyczyną nadmiernego rozplemu bakterii jelitowych [21,22]. Innymi lekami, które również mogą przyczynić się do rozwoju niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ są: sulfasalazyna, kwas paraaminosalicylowy, kolchicina, cholestyramina czy preparaty potasu o przedłużonym uwalnianiu. Ponadto podtlenek azotu, powszechnie stosowany w anestezjologii, prowadzi do inaktywacji metylokobalaminy, co w konsekwencji zmniejsza ilość aktywnej witaminy B₁₂ [10].

Niedobór kobalaminy może wynikać również z niewłaściwej diety pozbawionej wystarczającej ilości produktów pochodzenia zwierzęcego, dlatego też największe ryzyko niedoboru występuje u wegetarian oraz wegan. Zalecane średnie spożycie witaminy B₁₂ zarówno dla kobiet, jak i dla mężczyzn wynosi 2 µg/dobę, przy czym z pożywienia wchłania się ok. 50% kobalaminy [22]. Zapasy witaminy B₁₂ w organizmie u dzieci i u młodych dorosłych wystarczają na około 3-5 lat, dlatego jej niedobór ujawnia się zazwyczaj po długim okresie trwania nieprawidłowo zbilansowanej diety. Zwiększone ryzyko ciężkiego niedoboru występuje u niemowląt karmionych piersią przez kobiety z niedoborem witaminy B₁₂ lub będących na diecie wegańskiej, a także u osób starszych [17, 23]. U pacjentów geriatrycznych niedobór kobalaminy może być spowodowany niedożywieniem na skutek ubogich, rzadko spożywanych posiłków, niezawierających wystarczającej ilości kobalaminy. Problem ten może wynikać z niskiego statusu socjoekonomicznego, być konsekwencją zaburzeń nastroju, a także patologii toczących się w obrębie jamy ustnej, takich jak ubytki w uzębieniu, kandydoza jamy ustnej czy kserostomia. Niedobór witaminy B₁₂ u starszych pacjentów może być również spowodowany współistnieniem chorób przewlekłych przyczyniających się do zaburzeń trawienia i wchłaniania kobalaminy, dlatego też u tych pacjentów wskazane jest rutynowe przeprowadzanie badań w kierunku niedoboru witaminy B₁₂, a w przypadku jej stwierdzenia dalsza diagnostyka w celu ustalenia przyczyny [24].

Zwiększone ryzyko niedoboru witaminy B₁₂ występuje również u nałogowych alkoholików. Alkohol uszkadza błonę śluzową żołądka i jelit, wywołując stan zapalny, co w konsekwencji zmniejsza produkcję kwasu solnego i upośledza wchłanianie kobalaminy, a jednocześnie stymuluje wzrost bakterii jelitowych. Diagnostyka niedokrwistości u tych pacjentów jest trudna, ponieważ często, mimo niedoboru kobalaminy w tkankach wątroby, obserwuje się fałszywie podwyższone wartości witaminy B₁₂ w surowicy krwi. Jest to spowodowane alkoholową chorobą wątroby, w trakcie której uszkodzona wątroba traci zdolność do pobierania kobalaminy z surowicy, a także magazynowania jej w wątrobie, co prowadzi do uwolnienia dużych ilości witaminy B₁₂ do krążenia. Zwiększone stężenie kobalaminy w surowicy koreluje z stopniem uszkodzenia wątroby przez alkohol [25].

Niedobór witaminy B₁₂ może wynikać również z rzadkich, wrodzonych zaburzeń transportu białek, takich jak niedobór transkobalaminy II. Zaburzenie to dziedziczne jest w sposób autosomalny recesywny, a mutacja dotyczy genu TCN2 zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 22. Choroba ta ujawnia się najczęściej w pierwszym roku życia jako niedokrwistość megaloblastyczna, której towarzyszy spowolniony rozwój fizyczny. Jeszcze rzadziej występującym defektem genetycznym są zaburzenia wewnątrzkomórkowego metabolizmu witaminy B₁₂, do których zalicza się kwasicę metylomalonową z homocystynurią. Przyczyną tej choroby są mutacje zaburzające syntezę adenozynekobalaminy oraz metylokobalaminy [10,26].

Porównanie stężenia witaminy B₁₂ w poszczególnych grupach wiekowych

Ze względu na zmniejszanie poziomu witaminy B₁₂ wraz z wiekiem, osoby w wieku podeszłym w większym stopniu narażone są na niedobór tego związku w organizmie. Potwierdzają to liczne badania przeprowadzone na różnych populacjach osób w poszczególnych grupach wiekowych. W celu porównania częstości występowania niedoboru kobalaminy w zależności od wieku najczęściej oznaczane jest stężenie tej witaminy w surowicy, a poziomy stanowiące wartość graniczną są zwykle zróżnicowane. Niekiedy brane są również pod uwagę stężenia metabolitów witaminy B₁₂: homocysteiny (Hcy) i kwasu metylomalonowego (MMA). Często za niedobór witaminy B₁₂ przyjmuje się wartość <150 pmol/l, czyli 200 pg/ml. Przy takich wartościach poziomy Hcy i MMA w surowicy i MMA w moczu zwiększają się. Należy pamiętać, że niedokrwistość i makrocytoza nie charakteryzują się czułością ani specyficznością w wykrywaniu niedoboru witaminy B₁₂. Dużą czułość w wykrywaniu niedoboru witaminy B₁₂ wykazuje holotranskobalamina, której stężenie w surowicy w przypadku deficytu tej witaminy

ulega wczesnemu obniżeniu. Wyniki badań są niejednoznaczne i wskazują, że niedobór kobalaminy dotyczy od 5% do 40% osób w wieku podeszłym [16]. Odmienności w wynikach analizowanych badań mogą wynikać ze zróżnicowanych definicji niedoboru witaminy B12 oraz metod oznaczania jej poziomu we krwi, ale także z różnic w analizowanych populacjach w zakresie diety, chorób współistniejących czy pochodzenia etnicznego [16,2]. Częstość występowania niedoboru kobalaminy jest również zauważalnie większa u osób starszych przebywających w zakładach opieki, obciążonych wieloma chorobami współistniejącymi niż u osób niezinstytucjonalizowanych i dotyczy 30-40% badanych [16].

W pracy Clarke i wsp. (2004) oceniono zależność pomiędzy wiekiem a częstością występowania niedoboru kobalaminy i kwasu foliowego wśród 3511 uczestników trzech badań (OHAP, NDNS, MRC) w wieku co najmniej 65 lat. Za niski poziom kobalaminy przyjęto stężenie w surowicy <150 pmol/l, zaś za „istotny metabolicznie niedobór” stężenie <200 pmol/l przy stężeniu homocysteiny w surowicy >20 μ mol/l. We wszystkich z trzech analizowanych badań obserwowany był spadek średniego poziomu witaminy B12 wraz z wiekiem i w związku z tym wzrost częstości występowania niedoboru kobalaminy wraz z wiekiem. W grupie wiekowej 65-74 lat średnio niedobór tego związku dotyczył 1 na 20 badanych, zaś wśród osób ≥ 75 lat już 1 na 10 badanych [27].

W przekrojowym badaniu populacyjnym Loikas i wsp. (2006) przeprowadzono badania morfologii krwi, badania laboratoryjne oceniające poziom witaminy B12, kwasu foliowego, holotranskobalaminy (holoTC) oraz homocysteiny (tHcy) w surowicy 1048 mieszkańców Finlandii w wieku 65-100 lat. Dane zostały uzupełnione oceną stylu życia i stanu medycznego badanych. 27 osób (2.6%) spośród badanej populacji uzupełniało niedobory witaminy B12 za pomocą iniekcji domięśniowych, z powodu wcześniej zdiagnozowanego deficytu tego związku. Wcześniejsza diagnoza niedoboru kobalaminy dotyczyła głównie pacjentów starszych (średni wiek tych badanych wyniósł 81 lat, $p<0.001$), niebędących w związku małżeńskim (63% w porównaniu z 44% badanych w związkach małżeńskich, $p=0.045$), a także przebywających w ośrodkach opieki długoterminowej (30% w porównaniu z 6% badanych niezinstytucjonalizowanych, $p<0.001$). Badani ci otrzymali niższą punktację w skali ADL (Activities of daily living), IADL (Instrumental activities of daily living), wykazywali niższą mobilność, częściej występowało u nich otępienie oraz zapalenie żołądka i byli leczeni większą ilością leków. Spośród 1021 badanych z wcześniej niezdiagnozowanym niedoborem kobalaminy niski poziom witaminy B12 (<150 pmol/l) stwierdzono u 6.1% badanych ($n=62$), zaś poziom graniczny (wynoszący 150-250 pmol/l) u 32% badanych ($n=324$). Wysoki poziom homocysteiny (≥ 15 μ mol/l) stwierdzono u 74% badanych ze stężeniem witaminy B12 na poziomie <150 pmol/l, 41% ze stężeniem 150-250 pmol/l i 26% ze stężeniem prawidłowym, zaś niskie poziomy holotranskobalaminy (≤ 37 pmol/l) odpowiednio u 77%, 17% i 1.3%. Deficyt witaminy B12 częściej występował w wieku ≥ 75 lat (OR 2.2, 95% CI 1.4-3.4), u mężczyzn (OR 1.9, 95% CI 1.2-2.9), a także u badanych, u których stwierdzono małe spożycie produktów mlecznych (OR 2.3, 95% CI 1.2-4.4). Stwierdzenie niedokrwistości lub makrocytozy nie wykazuje dużej czułości i specyficzności w wykrywaniu niedoboru witaminy B12 [28].

Przekrojowe badanie populacyjne Martinho i wsp. (2015) miało na celu ocenę częstości występowania i czynników ryzyka niedoboru kobalaminy u osób w podeszłym wieku. W badaniu udział wzięło 340 niezinstytucjonalizowanych mieszkańców Brazylii w wieku ≥ 60 lat (średni wiek 69.55 SD=7.51), u których przeprowadzono badania poziomu witaminy B12 we krwi. Za obniżony poziom witaminy B12 przyjęto stężenie <80 pg/ml, za sugerowany niedobór 80-140 pg/ml, zaś wartości 140-200 pg/ml wskazywały na diagnozę niedefinitywną. W badanej grupie średni poziom kobalaminy wyniósł 242.43 pg/ml (SD=109.13), a częstość występowania niedoboru tego związku osiągnęła wartość 17.4% (95% CI, 13.4%- 21.4%). Wśród badanych, u których wykryto deficyt kobalaminy średni poziom hemoglobiny stanowił 13.71 g/dl (SD=1.35), zaś u osób z prawidłowym poziomem witaminy B12 we krwi - 13.78 g/dl (SD=1.30) ($p=0.7$). Stężenie kwasu foliowego w pierwszej grupie osiągnęło średnią wartość 68.34 ng/ml, a w drugiej- 83 ng/ml ($p=0.04$). Niedobór kobalaminy występował 1.84 razy częściej (95% CI 1.10- 3.07) u badanych z zaburzeniami funkcji poznawczych niż u osób starszych bez takich dysfunkcji [29].

W badaniu Soh i wsp. (2020) udział wzięło 2991 mieszkańców Korei (1416 mężczyzn, 1575 kobiet), których średni wiek wynosił 76.4 ± 3.9 lat (76.8 lat u mężczyzn, 76.2 u kobiet). Poziom witaminy B12 wynoszący <350 pg/ml oceniono jako niewystarczający, zaś >350 pg/ml jako wystarczający. Stężenie witaminy B12 poniżej 200 pg/ml wykryto u 1.8% badanych ($n=56$)- 2.2% mężczyzn ($n=31$) i 1.6% kobiet ($n=25$). Poziom kobalaminy o wartości 200-350 pg/ml stwierdzono u 11.9% osób ($n=358$). Łącznie u 13.8% badanych ($n=414$) rozpoznano niewystarczający poziom kobalaminy, a u pozostałych 86.2% ($n=2577$) stężenie to było wystarczające. W pierwszej grupie średni wiek badanych został oceniony na 77.2 (SD=3.9), zaś w drugiej okazał się niższy i wyniósł 76.4 (SD=3.9) ($p<0.001$). Mężczyźni stanowili 55.8% grupy osób z niewystarczającym poziomem witaminy B12, więc niewystarczający poziom tego związku występował częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p<0.001$). Niewystarczające stężenie witaminy B12 częściej występowało wśród badanych, których okres kształcenia trwał krócej ($p<0.003$). Istotne również okazało się współistnienie cukrzycy ($p<0.001$), a także poziom witaminy D3 ($p<0.001$) [30].

Hinds i wsp. (2011) w swoim badaniu analizowali różnice w poziomie kobalaminy, żelaza, hemoglobiny i kwasu foliowego w starszym wieku w zależności od płci oraz pochodzenia etnicznego. W badaniu udział wzięło 1170 obywateli USA w wieku ≥ 60 lat z różnych grup etnicznych. Średni poziom witaminy B12 w surowicy wyniósł

494.5 ± 9.0 pg/l dla mężczyzn i 573.2 ± 12.5 pg/l dla kobiet (p=0.0002). Odmienności dotyczyły również badanych z różnych grup etnicznych: średni poziom wśród osób rasy białej wyniósł: 522.8 ± 8.9 pg/l, czarnej: 564.3b ± 17.7 pg/l, spośród osób pochodzących z Meksyku: 562.6 ± 27.9 pg/l, zaś wśród innych Latynosów: 483.9 ± 33.6 pg/l. Z badania wynika, że stężenie witaminy B12 wśród osób w podeszłym wieku różni się w zależności od płci i pochodzenia etnicznego. Średnie poziomy kobalaminy są wyższe u kobiet niż mężczyzn, a także wśród osób czarnoskórych w porównaniu z rasą białą i Latynosami [31].

Przeprowadzone zostały również badania określające poziom witaminy B12 w populacji osób w młodszym wieku. W badaniu Akin i wsp. (2014) oceniano stężenie witaminy B12 w surowicy w grupie dzieci i młodych dorosłych. Oznaczono stężenie witaminy B12 u 1109 mieszkańców Turcji (560 chłopców i 546 dziewczynek) w wieku od 0 do 24 lat. Średnie stężenie kobalaminy wyniosło 262.7±130 pg/ml u chłopców, 263±124 pg/ml u dziewcząt oraz 263±127 pg/ml ogółem. Poziom kobalaminy był niższy u noworodków niż u badanych obu płci w grupie wiekowej 1-5 lat i w grupie wiekowej 6-11 lat (p<0.05 vs p<0.01). Większe stężenia witaminy B12 stwierdzono również u płci żeńskiej w wieku 1-5 lat i grupie wiekowej 6-11 lat i płci męskiej w grupie wiekowej 1-5 lat niż stężenie tego związku w surowicy w grupie badanych od 12 do 17 lat (p<0.05). Niższy poziom kobalaminy występował również u badanych w wieku od 18 do 24 lat w porównaniu z osobami płci żeńskiej w wieku 1-5 lat i grupie wiekowej 6-12 lat (p<0.01). Wyższe stężenie witaminy B12 stwierdzono u płci żeńskiej w porównaniu z płcią męską u badanych w wieku 7-14 lat, zaś odwrotna sytuacja dotyczyła osób w wieku 21 lat (p<0.05). Wykazano, że poziom witaminy B12 ulegał zmniejszeniu wraz z wiekiem, większym BMI, wzrostem i masą ciała [32].

Istnieją również badania porównujące poziom witaminy B12 w różnych grupach wiekowych. W badaniu przekrojowym Parmar i wsp. (2015) udział wzięło 2660 pacjentów Szpitala Cywilnego Ahmedabad (w tym 1582 kobiety i 1078 mężczyzn), których wiek wahał się od 0 do 96 lat. U pacjentów badano poziom witaminy B12 w surowicy krwi. Niedobór witaminy B12, za który uznano stężenie kobalaminy poniżej 200 pg/ml, stwierdzono u 44% badanych mężczyzn (n=474) i 45% badanych kobiet (n=712). Wśród 2660 badanych wyróżnić można różne grupy wiekowe: 944 pacjentów <30 roku życia, 796 pacjentów 30-60 rokiem życia, oraz 920 >60 roku życia. W pierwszej grupie niedobór witaminy B12 został wykryty u 31.5% badanych (n=298), w drugiej u 39.3% (n=313), zaś w trzeciej grupie obejmującej najstarszych pacjentów 62.5% (n=575). Wskazuje to, iż osoby powyżej 60 roku życia są bardziej narażone na niedobór kobalaminy (p<0.05) [33].

W badaniu Mézière i wsp. (2014) poziom witaminy B12 oznaczono u 14 904 pacjentów pięciu paryskich szpitali w wieku 70.3±19.5 lat w celu oceny wpływu wieku na częstość występowania niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego oraz ustalenia zależności pomiędzy wiekiem, poziomem kwasu foliowego, hemoglobiny i homocysteiny oraz MCV a stężeniem kobalaminy. W badaniu udział wzięli pacjenci z różnych grup wiekowych: 3.64% stanowiły osoby między 16 a 30 rokiem życia, 24.99% między 30 a 60 rokiem życia, 12.92% między 60 a 70 rokiem życia, 17.45% między 70 a 80 rokiem życia, 29.26% pomiędzy 80 a 90 rokiem życia i 11.71% powyżej 90 roku życia. Średni poziom kobalaminy wyniósł 559.±352 ng/l. U 4.6% badanych stwierdzono stężenie witaminy B12 <200 ng/l (niskie stężenie witaminy B12), u 24.2% 200-350 ng/l (pośrednie stężenie witaminy B12). Niskie stężenie kwasu foliowego zostało wykryte u 20.4%, zaś wysoki poziom homocysteiny u 57.1% uczestników. Niedobór funkcjonalny witaminy B12, tj. stężenie tego związku <350 ng/l przy wysokim stężeniu homocysteiny >17 μmol/l, stwierdzono u 12.6% badanych (n=1704), zaś funkcjonalny niedobór kwasu foliowego, w którym stężenie kwasu foliowego wynosi <4 μmol/l przy stężeniu homocysteiny >17 μmol/l, u 10.6% (n=1452). Niedobór funkcjonalny obu substancji wykryto u 4.7% badanych (n=606). Wyniki wskazały na podwyższanie poziomu MCV i homocysteiny i obniżanie hemoglobiny, kwasu foliowego, a także witaminy B12 wraz z wiekiem. Stężenie kwasu foliowego nie ulegało znacznym zmianom w wieku 16-80 lat, obniżenie poziomu tej substancji obserwowano dopiero po 80 roku życia. Stężenie hemoglobiny utrzymywało się na podobnym poziomie w grupie wiekowej 30-70 lat, zmiany związane z wiekiem dotyczyły jedynie pacjentów młodych i w bardzo zaawansowanym wieku. Stwierdzono również postępujący z wiekiem wzrost MCV oraz stężenia homocysteiny. Funkcjonalny niedobór witaminy B12 i kwasu foliowego wynosił kolejno 9.6% i 9.5% wśród badanych pomiędzy 30 a 60 rokiem życia, oraz kolejno 14.2% i 12.1% u pacjentów >90 roku życia [34].

Przyczyny różnic stężenia kobalaminy w poszczególnych grupach wiekowych

Poziom witaminy B12 w organizmie zmniejsza się z wiekiem, powodując częstsze występowanie niedoboru witaminy B12 i jego powikłań [16]. U ludzi w zaawansowanym wieku niedobór witaminy B12 może być spowodowany zarówno niskim poborem witaminy B12 z pożywieniem, jak i zmniejszoną zdolnością do uwalniania tej witaminy z jej białek nośnikowych podczas trawienia, między innymi przez zmniejszone możliwości produkcji czynnika wewnętrznego żołądka (IF), niezbędnego do prawidłowego wchłaniania witaminy B12 [35]. Zmiany patofizjologiczne, wielochorobowość, połączona ze zwiększonym przyjmowaniem leków, oraz rosnące trudności w samodzielnym życiu związane ze starzeniem się, mogą prowadzić do szeregu nieprawidłowości, takich jak niewłaściwe odżywianie czy niedożywienie, skutkujących różnymi niedoborami, w tym niedoborem witaminy B12. Zauważono szczególnie, że u osób w podeszłym wieku z wieloma chorobami, które przebywają w zakładach opieki, występuje większa skłonność do rozwoju niedoboru witaminy B12 (34,9%) niż u osób starszych, mieszkających samodzielnie (6,6%) [16].

Za główną przyczynę niedoboru kobalaminy w wieku podeszłym w krajach rozwiniętych uznaje się niewystarczającą podaż w diecie, jednak w ostatnich latach przeprowadzone badania wykazały, że jedynie kilka procent przypadków niedoboru witaminy B12 wynika z niewłaściwej diety. Jednak problem ten dalej może pojawiać się u osób stosujących ścisłą dietę wegańską lub, rzadziej, wegetariańską [16,2]. W badaniu Kwok i wsp. (2002) wśród badanych kobiet >65 roku życia, stosujących dietę wegetariańską od co najmniej 3 lat, częstość występowania niedoboru kobalaminy wynosiła 42% [36]. Zmniejszona podaż mięsa w diecie u osób starszych może być również spowodowana ograniczeniem zdolności do przeżuwania pokarmu, spowodowanych m.in. ubytkami w uzębieniu czy ograniczeniem ruchomości w stawach skroniowo-żuchwowych [30]. Często jednak obserwowany jest niedobór witaminy B12 również u osób starszych, które spożywają mięso i białka pochodzenia zwierzęcego. Przyczynę tej sytuacji upatruje się w nieprawidłowym wchłanianiu [16,2].

Zespół złego wchłaniania kobalaminy z pokarmu (food cobalamin malabsorption, FCM) opisuje się jako niezdolność do uwalniania witaminy B12 ze spożytego pokarmu lub z jelitowych białek transportujących, szczególnie w przypadku współwystępowania hipochlorhydrii, gdzie wchłanianie niezwiązanej z białkami kobalaminy przebiega prawidłowo [37]. Szacuje się, że około 40-70% przypadków niedoboru witaminy B12 wśród osób starszych jest spowodowana FCM [16]. Jako najczęstsze przyczyny FCM podaje się zapalenie zanikowe błony śluzowej żołądka, niedokrwistość złośliwą, zespół rozrostu bakteryjnego jelita cienkiego, długotrwałe przyjmowanie niektórych leków, przewlekły alkoholizm, chirurgię bariatryczną, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki i zespół Sjögrena [2,37].

W badaniu Wang i Chen (2020) stwierdzono częstość występowania zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka w przedziale wiekowym 60-79 lat oraz ≥ 80 lat odpowiednio 41.3/1,000 i 97.6/1,000 [38]. Najczęstszą przyczyną atrofii błony śluzowej żołądka jest przewlekłe zakażenie bakterią *Helicobacter pylori*, szczególnie u osób w podeszłym wieku [2]. W badaniu Kaptan i wsp. (2000) u 56% pacjentów z niedoborem witaminy B12 stwierdzono infekcję *H. pylori* [39]. Mechanizm wpływu *H. pylori* na rozwój zapalenia żołądka dalej pozostaje niejasny. Jedną z wiodących teorii jest produkcja przeciwciał reagujących krzyżowo z H⁺/K⁺ ATP-azą komórek okładzinowych żołądka [2].

Jedną z głównych przyczyn FCM pozostaje niedokrwistość złośliwa, jako wynik autoimmunologicznego zapalenia zanikowego błony śluzowej żołądka [16]. Częstość występowania anemii złośliwej wzrasta z 0,1% w populacji ogólnej do 1,9% wśród pacjentów powyżej 60 roku życia [40]. Charakteryzuje ją destrukcja błony śluzowej żołądka, szczególnie warstwy podstawnej, oraz stopniowy zanik produkcji czynnika wewnętrznego przez komórki okładzinowe żołądka. Ponadto autoprzeciwciała wiążą i blokują IF w miejscu wiązania witaminy B12, co prowadzi do upośledzenia wchłaniania zarówno kobalaminy związanej z białkami, jak i kobalaminy wolnej [16].

Jednym ze szczególnych interdyscyplinarnych problemów wieku podeszłego jest wielolekowość. Leki często przyjmowane przez osoby starsze, mogą istotnie wpływać na wchłanianie niektórych substancji odżywczych, w tym na wchłanianie witaminy B12 [2,41]. Do leków najsilniej wpływających na zwiększenie ryzyka występowania niedoboru kobalaminy należą szczególnie leki powodujące zmniejszone wydzielanie kwasu solnego w żołądku, a więc antagoniści receptora H₂ (cymetydyna, famotydyna, ranitydyna) czy inhibitory pompy protonowej (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol) [41]. Podane leki nie tylko zmniejszają wydzielanie kwasu w żołądku, ale również zmniejszają produkcję IF [2]. Częstość przyjmowania inhibitorów pompy protonowej (PPI) jest najwyższa u osób >65 roku życia, szczególnie u starszych kobiet. W przedziale wiekowym 65-74 lata częstość stosowania IPP wynosiła 33,4/100 osób, natomiast w przedziałach wiekowych 75-84 oraz 85+ wyniosła odpowiednio 42,2 i 42,8 na 100 osób [42]. Jednak nie tylko leki wpływające na wydzielanie kwasu solnego w żołądku mogą powodować zwiększone ryzyko występowania niedoboru witaminy B12. Jednym z najczęściej stosowanych leków, który w ostatnich latach stał się obiektem badań ze względu na swój negatywny wpływ na poziom witaminy B12 w organizmie, jest metformina [37,43,44]. Lek ten jest stosowany jako pierwszy wybór w terapii hiperglikemii, a częstość występowania cukrzycy typu 2 szacuje się 26,3% populacji światowej, co istotnie wskazuje na wielkość problemu jaki powstaje w kontekście powiązań z przyczynieniem się do występowania niedoboru witaminy B12 [43]. W badaniu Miyan i Waris (2020) stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju niedoboru witaminy B12 w wyniku stosowania wysokiej dawki metforminy (>2000 mg/dobę) przez dłuższy okres (>4 lat). Jednak twórcy badania podkreślają, że nie wykazano powiązań pomiędzy czasem trwania terapii metforminą, a zwiększonym ryzykiem niedoboru kobalaminy [44].

Podobne obserwacje wynikają z japońskiego badania Sugawara i wsp. (2020), gdzie również stwierdzono większe ryzyko wystąpienia niedoboru witaminy B12 w przypadku stosowania wyższych dawek metforminy, a czas trwania terapii nie miał istotnego wpływu na to ryzyko. Terapia wysokimi dawkami metforminy stwarza istotne ryzyko rozwoju niedoboru witaminy B12 szczególnie u osób starszych [45]. Metformina zmniejsza dostępność jelitową wolnych jonów wapnia dla kompleksu witaminy B12-czynnik wewnętrzny absorbowanego przez receptory błonowe komórek jelita cienkiego [16]. Jednak inne leki również mogą wpływać na poziom witaminy B12, szczególnie w przypadku długoletnich terapii. Jednym z takich leków jest fenytoina – lek przeciwpadaczkowy, który istotnie wpływa na biodostępność i metabolizm kobalaminy. W badaniu Kathiravan i wsp. (2021) stwierdzono statystycznie istotną negatywną korelację pomiędzy poziomem witaminy B12 a czasem

trwania terapii fenytoiną. Częstość występowania niedoboru kobalaminy zwiększała się wraz z długością terapii fenytoiną [46].

Jedną z coraz częstszych przyczyn FCM staje się chirurgia bariatryczna [2]. Jest to jedna z najbardziej efektywnych form leczenia ciężkiej otyłości (BMI>35), a do najczęściej stosowanych procedur zalicza się laparoskopowy bypass żołądkowy Roux-en-Y (RYGB) oraz laparoskopowa gastrektomia rękawowa (SG). Jakkolwiek ryzyko niedoborów żywieniowych jest wyższe u pacjentów, u których zastosowano RYGB, również u pacjentów po SG często występują niedobory [47]. Jednak w badaniu Ferraz i wsp. (2018) nie stwierdzono istotnej różnicy w występowaniu niedoboru witaminy B12 w zależności od zastosowanej techniki SG lub RYGB [48]. W badaniu Lombardo i wsp. (2021) częstość niedoboru kobalaminy była wyższa niż w populacji ogólnej, szczególnie u kobiet, ale również nie stwierdzono wpływu rodzaju techniki chirurgii bariatrycznej na częstość występowania niedoboru witaminy B12 [47].

Wspomnieć należy, że nie tylko chirurgia bariatryczna ma istotny wpływ na częstsze występowanie niedoboru witaminy B12, ale również chirurgia ogólna, szczególnie w przypadku gastrektomii. W badaniu Lee i wsp. (2019) stwierdzono częstość występowania niedoboru kobalaminy u pacjentów po gastrektomii na poziomie 21,9%. Gastrektomia powoduje brak IF i stopniowe wyczerpanie zasobów witaminy B12 w organizmie, co powoduje niedobór kobalaminy w 1-2 lata po operacji [49].

Innym aspektem, wśród przyczyn niedoboru witaminy B12, są zaburzenia wchłaniania tej witaminy spowodowane różnymi chorobami jelita cienkiego, szczególnie takich, które obejmują znaczną część jelita krętego. Do takich stanów możemy zaliczyć nieswoiste zapalenia jelit (IBD), zapalenie poradiacyjne jelit, jelitową postać choroby Behçeta (BD), celiakię, chłoniaki, gruźlicę jelit, amyloidozę i resekcję jelita krętego, najczęściej w przypadku usunięcia więcej niż 20-30cm [2]. W przypadku pacjentów chorujących na nieswoiste zapalenia jelit niedobór kobalaminy występuje dość często w porównaniu do populacji ogólnej, szczególnie u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna (CD). Zarówno CD, jak i jelitowa postać BD mogą prowadzić do znacznego niedoboru witaminy B12, jednak największe znaczenie dla wystąpienia takiego niedoboru ma lokalizacja zmian chorobowych, na co wyraźnie wskazuje znacznie rzadsze występowanie niedoboru kobalaminy w przypadku wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC). W badaniu Park i wsp. (2021) częstość występowania niedoboru witaminy B12 u chorych na CD wynosiła 14%, u chorych na postać jelitową BD 28,6%, natomiast u chorych na UC 0% [50]. Rzadszą, ale nie mniej problematyczną, przypadłością jest poradiacyjne zapalenie jelit, skutkujące niedoborem witaminy B12, w przypadku uszkodzenia jelita krętego podczas radioterapii. Znaczny niedobór witaminy B12 był zgłaszany u 20% z 55 pacjentów na 6-12 lat po naświetlaniach miednicy. Jakkolwiek nie jest to dobrze znana sytuacja, lekarze powinni mieć na uwadze, że względu na zwiększającą się częstość występowania nowotworów u osób starszych, że może mieć to istotny wpływ na pojawianie się niedoboru kobalaminy u tych pacjentów [51].

Wiele chorób autoimmunologicznych, między innymi niedokrwistość złośliwa, celiakia, autoimmunologiczne choroby wątroby czy pierwotna żółciowa marskość wątroby, może towarzyszyć przewlekłemu autoimmunologicznemu zapaleniu tarczycy (choroba Hashimoto, HT). W HT często występuje niedobór witaminy B12, co najprawdopodobniej związane jest z nieprawidłowym wchłanianiem kobalaminy, spowodowanym atrofią błony śluzowej żołądka lub anemią złośliwą towarzyszącą autoimmunologicznemu zapaleniu tarczycy. Częstość występowania atrofii błony śluzowej żołądka u pacjentów z HT szacuje się na 35-40%. Natomiast 1/3 pacjentów z HT miała przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym żołądka, a u 12% rozwinęła się niedokrwistość złośliwa. W badaniu Aktaş (2020) u 46% pacjentów z HT występował niedobór witaminy B12, jak również stwierdzono negatywną korelację pomiędzy poziomem przeciwciał anty-TPO, a poziomem witaminy B12 [52].

Podsumowanie

Celem niniejszego przeglądu literatury było przedstawienie problemu niedoboru witaminy B12 w odniesieniu do różnych grup wiekowych pacjentów. Obniżony poziom kobalaminy może wynikać z wielu nieprawidłowości, a najczęstsze z nich dotyczą zaburzeń wchłaniania oraz nieprawidłowo zbilansowanej diety. Wśród czynników upośledzających wchłanianie wymienia się chorobę Addisona-Biermera, zakażenie *Helicobacter pylori*, uszkodzenie jelita krętego, stan po przebytej gastrektomii, zapalenie trzustki oraz leki takie jak inhibitory pompy protonowej czy metformina. Ponadto niedoborowi sprzyja także nieprawidłowa podaż w diecie, na którą są narażone szczególnie niemowlęta oraz osoby starsze, a także osoby eliminujące produkty pochodzenia zwierzęcego. Do rzadkich przyczyn zalicza się defekty genetyczne skutkujące nieprawidłowym metabolizmem lub zaburzeniami transportu witaminy B12.

Rozpowszechnienie niedoboru w populacji pacjentów geriatrycznych nie jest jednoznaczne - w zależności od badanej grupy dotyczyło ono od 5 do 40 procent uczestników - ale niewątpliwie jest to grupa wiekowa najbardziej narażona na niedobór. Sprzyja temu wielochorobowość, pobyt w zakładzie opieki długoterminowej, współistnienie cukrzycy, niedobór wit D i płeć męska. Natomiast wśród młodszych pacjentów niekorzystnymi czynnikami są wysokie BMI, wysoki wzrost, wysoka masa ciała oraz wiek.

Różnice w obrębie częstości i czynników wpływających na deficyt kobalaminy w poszczególnych grupach wiekowych mogą wynikać także z faktu, iż w wieku podeszłym obserwuje się niższy poziom czynnika Castle'a co prowadzi do zmniejszonego uwalniania witaminy z białek nośnikowych. Ponadto wielochorobowość wiążąca się nierzadko z polifarmakoterapią także stanowią czynniki ryzyka niedoboru. Także związana z procesem starzenia

się utrata samodzielności w obrębie podstawowych czynności sprzyja pojawieniu się niedożywienia. Również upośledzenie ruchomości w zakresie stawów skroniowo-żuchwowych czy ubytki w uzębieniu, które powodują trudności w przeżywaniu mogą skutkować ograniczeniem podaży mięsa stanowiącego jedno z głównych źródeł kobalaminy.

Podsumowując powyższy przegląd literatury, czujna obserwacja pod kątem niedoboru witaminy B12 powinna dotyczyć zwłaszcza pacjentów geriatrycznych, szczególnie tych, którzy są obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka niedoboru.

Lista piśmiennictwa:

1. Bobilewicz D. Nowe spojrzenie na witaminę B12. *Abbot Voice*. 2003;3(6):2-3.
2. Marchi G, Busti F, Zidanes AL, Vianello A, Girelli D. Cobalamin deficiency in the elderly. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020;12(1):1-11. doi: 10.4084/MJHID.2020.043
3. Zabrocka J, Wojszel ZB. Niedobór witaminy B12 w wieku podeszłym – przyczyny, następstwa, podejście terapeutyczne. *Geriatrics*. 2013;7:24-32.
4. Kośmider A, Czaczyk K. Witamina B12-budowa, biosynteza, funkcje i metody oznaczania. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*. 2010;72(5):17-32.
5. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603-2611. doi: 10.1182/blood-2016-10-569186.
6. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B₁₂ deficiency – A 21st century perspective. *Clin Med*. 2015;15(2):145-150. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145
7. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-389.
8. Sangle P, Sandhu O, Aftab Z, Anthony AT, Khan S. Vitamin B12 supplementation: preventing onset and improving prognosis of depression. *Cureus*. 2020;12,(10):1-7. doi: 10.7759/cureus.11169.
9. Nowak WS, Skotnicki AB, Niedokrwistość, [w:] Stuczyńska G. (red), *Podstawy hematologii, Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.*
10. Sułek K. Niedokrwistości megaloblastyczne, [w:] Dmoszyńska A. (red), *Wielka Interna. Hematologia, Medical Tribune Polska, Warszawa 2011.*
11. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):149-160. doi: 10.1056/NEJMc1304350.
12. Maciorkowska E, Kaczmarski M, Kondej-Muszyńska K, Kemon A, Roszko I, Cieśla J, Zielińska A. Przeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym u zakażonych *Helicobacter pylori* z zapaleniem błony śluzowej żołądka. *Nowa Pediatria*. 2003; 1:4-8.
13. Kmiecik K. Niedobór kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w patogenezie niedokrwistości, [w:] Nyckowiak J., Leśny J. (red), *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce. Nauki medyczne i nauki o zdrowiu. Część I, Młodzi Naukowcy, Poznań 2018.*
14. Baraniak J, Prystupa A, Mosiewicz J. Wpływ infekcji *Helicobacter pylori* na wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego. *Medycyna Ogólna*. 2009;15(2):268-275.
15. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2):20-34. doi: 10.1177/15648265080292S105.
16. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015;21(2):155-164. doi: 10.12809/hkmj144383.
17. Siwicka KA, Matysiak M, Dembiński Ł. Genetycznie uwarunkowana postać niedokrwistości Addisona-Biermera – opis przypadku dwuletniej dziewczynki. *Postępy Nauk Medycznych*. 2016; XXIX(12C): 36-41.
18. Włochal M, Kanikowska A, Grzymisławski M. Niedobory energii i składników odżywczych u pacjentów z chorobami zapalnymi trzustki. *Nowiny Lekarskie*. 2012;81(6):669-676.
19. Pietrzak AM. Przyczyny i leczenie niedokrwistości w nieswoistych chorobach zapalnych jelit. *Gastroenterologia Kliniczna*. 2013;5(2-3):68-73.
20. Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 deficiency: where do we stand? *J Pharm Pharm Sci*. 2016;19(3):382–398. doi: 10.18433/J3PK7P.
21. Gumprecht J, Długaszek M, Niemczyk A, Pyryt M, Olszańska E, Gubała M, Tyrała K, Kwindacz H, Nabrdał K. Is it necessary to be afraid of vitamin B12 deficiency during metformin treatment? *Clinical Diabetology*. 2016;5(6):195–198. doi: 10.5603/DK.2016.0033.
22. Biernat J, Bronkowska M. Interakcje z lekami – istotnym wskazaniem suplementacji diety witaminą B12. *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna*. 2014;4:857-864.
23. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Family Physician*. 2003;67(5):979-986.
24. Walkiewicz K, Gętek M, Dzięgielewska-Gęsiak S, Fizia K, Muc-Wierzoń M, Nowakowska-Zajdel E. Współwystępowanie niedokrwistości i niedoboru witaminy B12 u pacjentów w starszym wieku z zaburzeniami nastroju – doniesienie wstępne. *Hygeia Public Health*. 2016;51(4):364-367.

25. Fragasso A. Vitamin B12 deficiency in Alcoholics, [w:] Watson R., Preedy V., Zibadi S. (red), Alcohol, Nutrition, and Health Consequences, Nutrition and Health. Humana Press, Totowa, NJ 2013.
26. Rzepka Z, Maszczyk M, Wrześniok D, Biologiczna rola kobalaminy: przyczyny i skutki hipokobalaminemii na poziomie molekularnym, komórkowym, tkankowym i organizmu. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2020;74:443-451.
27. Clarke R, Evans JG, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, Prentice A, Johnston C, Ueland PM, Refsum H. Age and Ageing. 2004;33(1):34-41. doi: 10.1093/ageing/afg109.
28. Loikas S, Koskinen P, Irjala K, Löppönen M, Isoaho R, Kivelä SL, Pelliniemi TT. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population- based study. *Age and Ageing*. 2007;36(2):177-183. doi: 10.1093/ageing/af1150.
29. Martinho KO, Tinôco ALA, Ribeiro AO. Prevalence and factors associated with vitamin B12 deficiency in elderly from Viçosa/MG, Brasil. *Nutr Hosp*. 2015;32(5):2162-2168. doi: 10.3305/nh.2015.32.5.9648.
30. Soh Y, Lee DH, Won Won C. Association between Vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(30):1-6. doi: 10.1097/MD.00000000000021371.
31. Hinds HE, Johnson AA, Webb MC, Graham AP. Iron, folate, and vitamin B12 status in the elderly by gender and ethnicity. *J Natl Med Assoc*. 2011;103(9-10):870-7. doi: 10.1186/s12877-015-0060-x.
32. Akin F, Yavuz H, Bodur S, Kiyici A. Vitamin B₁₂ levels of subjects aged 0-24 year(s) in Konya, Turkey. *J Health Popul Nutr*. 2014;32(4):615-622.
33. Parmar V, Shah P, Khubchandani A, Solanki V, Vaghela V, Jadav J. Vitamin B12 status in different age groups. *Int J Res Med*. 2015;4(2):113-115. doi: 10.3390/nu12041038.
34. Mézière A, Audureau E, Vairalles S, Krypciak S, Dicko M, Monié M, Giraudier S. B12 deficiency increases with age in hospitalized patients: a study on 14,904 samples. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2014;69(12):1576-1585. doi: 10.1093/gerona/glu109.
35. Greibe E, Reitelseder S, Bechshøft RL, Bülow J, Højfeldt GW, Schacht SR, Knudsen ML, Tetens I, Ostfeld MS, Mikkelsen UR, Heegaard CW, Nexo E, Holm L. Effects of prolonged whey protein supplementation and resistance training on biomarkers of vitamin B12 status: a 1-year randomized intervention in healthy older adults (the CALM Study). *Nutrients*. 2020;12(7):1-11. *Nutrients*. 2020 Jul; 12(7): 2015. doi: 10.3390/nu12072015.
36. Kwok T, Cheng G, Woo J, Lai WK, Pang CP. Independent effect of vitamin B12 deficiency on hematological status in older Chinese vegetarian women. *Am J Hematol*. 2002;70(3):186-190. doi: 10.1002/ajh.10134.
37. Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004;171(3):251-259. doi: 10.1503/cmaj.1031155.
38. Wang R, Chen XZ. Prevalence of atrophic gastritis in southwest China and predictive strength of serum gastrin-17: A cross-sectional study (SIGES). *Sci Rep*. 2020;10(1):1-9. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61472-7>.
39. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülşen M, Finci R, Yalçın A. Helicobacter pylori-is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med*. 2000;160(9):1349-1353. doi: 10.1001/archinte.160.9.1349.
40. Rodriguez NM, Shackelford K. Pernicious Anemia. 2021 Jul 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-.
41. Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):24-27.
42. Daniels B, Pearson SA, Buckley NA, Bruno C, Zoega H. Long-term use of proton-pump inhibitors: whole-of-population patterns in Australia 2013-2016. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;19(13):1-11. doi: 10.1177/1756284820913743.
43. Miyan Z, Waris N; MIBD. Association of vitamin B12 deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: a multicenter study, Karachi, Pakistan. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):1-7. Published online 2020 May 24. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001151.
44. Al-Hamdi A, Al-Gahhafi M, Al-Roshdi S, Jaju S, Al-Mamari A, Al Mahrezi AM. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients on metformin therapy: a cross-sectional study from Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2020;20(1):90-94. doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.013.
45. Sugawara K, Okada Y, Hirota Y, Sakaguchi K, Ogawa W. Relationship between metformin use and vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig*. 2020;11(4):917-922. doi: 10.1111/jdi.13200.
46. Kathiravan M, Kavitha S, Shanthi R. To determine the effect of long-term antiepileptic drug on the serum folate and vitamin B12 among epileptic patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-6. doi: 10.1038/s41598-021-83312-y.
47. Lombardo M, Franchi A, Biolcati Rinaldi R, Rizzo G, D'Adamo M, Guglielmi V, Bellia A, Padua E, Caprio M, Sbraccia P. Long-term iron and vitamin B12 deficiency are present after bariatric surgery, despite the widespread use of supplements. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):1-9. *Environ Res Public Health*. 2021 May; 18(9): 4541. doi: 10.3390/ijerph1809454.
48. Ferraz ÁAB, Carvalho MRC, Siqueira LT, Santa-Cruz F, Campos JM. Micronutrient deficiencies following bariatric surgery: a comparative analysis between sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Rev Col Bras Cir*. 2018;45(6):1-9. doi: 10.1590/0100-6991e-20182016.
49. Lee SM, Oh J, Chun MR, Lee SY. Methylmalonic acid and homocysteine as indicators of vitamin B12 deficiency in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Nutrients*. 2019;11(2):1-7. doi: 10.3390/nu11020450.

50. Park YE, Park SJ, Park JJ, Cheon JH, Kim T, Kim WH. Incidence and risk factors of micronutrient deficiency in patients with IBD and intestinal Behçet's disease: folate, vitamin B12, 25-OH-vitamin D, and ferritin. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):1-9. doi: 10.1186/s12876-021-01609-8.
51. Fukuda H, Takekuma M, Hirashima Y. Vitamin B12 deficiency anemia and polyneuropathy due to chronic radiation enteritis. *Intern Med.* 2020;59(6):859-861. doi: 10.2169/internalmedicine.3695-19.
52. Aktaş HŞ. Vitamin B12 and vitamin D levels in patients with autoimmune hypothyroidism and their correlation with anti-thyroid peroxidase antibodies. *Med Princ Pract.* 2020;29(4):364-370.