



Kada pomisliti da je uzrok problema u manjku vitamina B12?

When do you think that the cause of the problem is vitamin B12 deficiency?

Nora Pušeljić^{1,2}, Silvija Pušeljić^{1,2}, Ema Poznić^{1,2}, Luka Perić³, Nika Pušeljić⁴, Višnja Tomac^{1,2}

¹ Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar, Osijek

² Medicinski fakultet, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Osijek

³ Zavod za onkologiju, Klinički bolnički centar, Osijek

⁴ Objedinjeni hitni bolnički prijem, Klinički bolnički centar, Osijek

Ključne riječi

VITAMIN B12; DEFICIT; DOJENČAD

SAŽETAK. Vitamin B12 nalazi se prvenstveno u životinjskim proizvodima uključujući mliječne proizvode, jaja, meso i ribu. Vegani i neki vegetarijanci imaju ograničen unos vitamina B12. Prenatalno snižen vitamin B12 ili nizak unos tijekom trudnoće dovodi do niskih fetalnih zaliha B12 i niskih razina u majčinom mlijeku. Vitamin B12 ključan je za rast i razvoj djeteta, a posebno za neurorazvoj. Klinički znakovi nedostatka vitamina B12 kod dojenčadi obično se javljaju u prvih nekoliko mjeseci života u vidu razvojne regresije, razdražljivosti, poteškoća s hranjenjem, hipotonije i nenapredovanja na težini. Iako simptomi kod dojenčadi mogu početi rano, dijagnoza nedostatka vitamina B12 često se postavlja sa zakašnjenjem. Rana dijagnoza i intervencija kod nedostatka vitamina B12 ključni su u sprječavanju mogućih ireverzibilnih neuroloških oštećenja, megaloblastične anemije i zastoja u razvoju. Za mjerenje razine B12 uobičajeno se koristi ukupna koncentracija B12 u plazmi ili serumu jer se lako i jeftino mjeri u većini laboratorija. Nije utvrđena jedinstvena općeprihvaćena granična vrijednost za nedostatak B12. Donje granične vrijednosti prema raznim studijama kreću se od 138 do 260 pmol/l za prve dvije godine života. Nedostatak se povremeno može vidjeti i kod osoba s koncentracijama B12 unutar normalnog raspona, a takvi se slučajevi mogu objasniti fiziološki neaktivnim i promjenjivim udjelom B12 vezanog na proteinski nosač haptokorin. U perspektivi bi bilo potrebno da se definiraju nove granične vrijednosti B12 ovisne o dobi ako se B12 u plazmi koristi kao primarni test probira za poboljšanje dijagnoze nedostatka B12.

Keywords

VITAMIN B12; DEFICIENCY; INFANTS

SUMMARY. Vitamin B12 is found primarily in animal products including dairy products, eggs, meat and fish. Vegans and some vegetarians have a limited intake of B12. Prenatally low vitamin B12 or low intake during pregnancy leads to low fetal B12 stores and low levels in breast milk. Vitamin B12 is crucial for the growth and development of the child, and especially for neurodevelopment. Clinical signs of vitamin B12 deficiency in infants usually appear in the first few months of life in the form of developmental regression, irritability, feeding difficulties, hypotonia and failure to gain weight. Although symptoms in infants may begin early, the diagnosis of vitamin B12 deficiency is often delayed. Early diagnosis and intervention in vitamin B12 deficiency are crucial in preventing possible irreversible neurological damage, megaloblastic anemia and developmental delay. Total B12 concentration in plasma or serum is commonly used to measure B12 levels because it is easily and inexpensively measured in most laboratories. There is no single universally accepted threshold value for B12 deficiency. According to various studies, the lower limit values range from 138 to 260 pmol/l for the first two years of life. Deficiency can occasionally be seen in people with B12 concentrations within the normal range, and such cases can be explained by the physiologically inactive and variable proportion of B12 bound to the protein carrier haptocorin. In perspective, it would be necessary to define new age-dependent B12 cutoff values if plasma B12 is used as a primary screening test to improve the diagnosis of B12 deficiency.

Kobalamin poznat kao vitamin B12 dio je skupine vitamina topljivih u vodi. Primarni izvor ovog nutrijenta jesu životinjski proizvodi (meso, mliječni proizvodi, jaja), a najveća koncentracija nalazi se u školjkama i jetri životinja. Biljke za svoje enzimske reakcije ne trebaju kobalamin tako da je hrana bazirana na biljnim proizvodima vrlo siromašna ovim vitaminom¹, osim ponekih jestivih algi².

Metabolizam kobalamina i uloga u organizmu

Metabolizam vitamina B12 kompleksan je složen proces i ovisi o više čimbenika. U hrani je vezan za bje-lančevine te je nužan kiseli medij želuca da bi se odvojio.

Nakon oslobađanja, veže se za haptokorine (proteine iz sline) koji ga dovode do duodenuma, gdje se uz pomoć proteaza odvaja od haptokorina i veže na unutarnji faktor (UF) koji izlučuju parijetalne stanice želuca. Tako vezan na UF apsorbira se u terminalnom ileumu. U cirkulaciji je vezan na transkobalamin te ga u tom obliku preuzimaju druge stanice. Jetra je glavno skladišno mjesto vitamina B12 te se deficit, u slučaju prestanka unosa, razvija tek nakon jedne do dvije godine.³ Kobalamin se

Adresa za dopisivanje:

Nora Pušeljić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-6687-7804>
Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek,
Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku,
Cara Hadrijana 10E, 31000 Osijek, e-pošta: nora.puseljic@gmail.com

transplacentarno prenosi u fetus tijekom trudnoće, a majčinim mlijekom nakon rođenja. U organizmu sudjeluje u brojnim enzimskim reakcijama nužnim za sintezu DNA, RNA te metilaciju gena i proteina koji imaju važnu ulogu u mijelinizaciji neurona. Glavna mu je uloga u reakcijama stvaranja tetrahidrofolata (THF) te pretvorbe homocisteina u metionin. THF igra važnu ulogu u sintezi purina i pirimidina, a u slučaju nedostatka dolazi do oštećenja lanca DNA. Zbog poremećene sinteze DNA dolazi do usporavanja diobe jezgre u odnosu na sazrijevanje citoplazme (nuklearno-citoplazmatska dissinkronija) što u konačnici dovodi do megaloblastičnih promjena u koštanoj srži. Isto tako smanjena pretvorba homocisteina u metionin uzrokuje nakupljanje homocisteina koji ima neurotoksični učinak⁴ i S-adenozilhomocisteina (SAH) koji je ključan u metilaciji DNA i epigenetskim modifikacijama⁵. Deficit kobalamina u mozgu uzrokuje i nakupljanje laktata, što odražava povećanje anaerobne glikolize.⁶ Kumulativnim učinkom poremećaja brojnih enzimskih reakcija deficit kobalamina uzrokuje nepravilno funkcioniranje neurona i razvoj mozga.

Uzroci deficijencije

Zbog kompleksnog metabolizma kobalamina postoje brojni uzroci koji mogu ometati apsorpciju i time posljedično dovesti do deficita vitamina B12 u organizmu. Smanjeni unos najčešće je posljedica ekskluzivnih načina prehrane (veganska prehrana), a u pedijatrijskoj populaciji najčešće je posljedica isključivog dojenja majke s nedostatkom vitamina B12. Utjecaj na apsorpciju imaju svi mutilirajući zahvati na želucu i terminalnom ileumu te isto tako bolesti koje upalom oštećuju sluznicu navedenih organa (Crohnova bolest, celijakija...). Kronična insuficijencija gušterače i smanjenje lučenja proteaza onemogućava oslobađanje kobalamina od čvrstih veza s haptokorinima te posljedično i njegovo vezanje s UF-om i apsorpciju. Lijekovima induciran deficit opažen je kod upotrebe lijekova koji smanjuju sekreciju želučane kiseline (antagonisti histaminskih receptora, inhibitori protonske pumpe). Poremećaj pH želuca utječe na oslobađanje kobalamina od veze s proteinima iz hrane, što onemogućava njegov daljnji metabolizam. Opažen je poremećaj apsorpcije i kod primjene drugih lijekova (npr. metformina). Autoimuni uzrok deficita kobalamina kod djece su pojava protutijela na UF, ali je opisano uz druge autoimune bolesti (poliglandularni autoimuni sindrom tipa 2 [PAS-2], kronični atrofični gastritis uzrokovan antitijelima na parijetalne stanice). Nasljedni nedostatak vitamina B12 može biti posljedica naslijeđenog nedostatka intrinzičnog faktora ili receptora u crijevima (Imerslund-Grasbeckov sindrom), ili drugih transporterata vitamina B12 (nedostatak transkobalamina).

Američki Nacionalni institut za zdravlje (*National Institutes of Health*) preporučio je dnevni unos vitamini

na B12 od 0,4 mcg dnevno kod male dojenčadi do 2,4 mcg dnevno kod odraslih, uz malo veće potrebe tijekom trudnoće i dojenja.⁷

0 do 6 mjeseci: 0,4 µg/dan

7 do 17 mjeseci: 0,5 µg/dan

1 do 3 godine: 0,9 µg/dan

4 do 8 godina: 1,2 µg/dan

9 do 13 godina: 1,8 µg/dan

>14 godina: 2,4 µg/dan; + 2,6 µg/dan tijekom trudnoće i 2,8 µg/dan tijekom laktacije

Deficijencija u dojenačkoj dobi

Novorođenčad majki s deficitom vitamina B12 rađa se s niskom jetrenom zalihom kobalamina.⁷ Ako ih majka nastavi isključivo dojiti deficit se produbljuje s obzirom na to da dojenče ne prima potrebne količine vitamina od majke koja je u deficitu, a paralelno s time dnevno troši oko 0,1 – 0,4 mg kobalamina za sintezu tkiva.⁸ Isključivo dojena djeca majki s urednim statusom vitamina B12 dnevno primaju oko 0,25 µg kobalamina.⁹ Istraživanja pokazuju da majke s deficitom izlučuju značajno manje kobalamina mlijekom od majki s urednom vrijednošću vitamina B12.¹⁰ Vitamin B12 važan je za mijelinizaciju neurona, koja je najaktivnija u prvih šest mjeseci života.¹¹ Njegov nedostatak uzrokuje poremećenu mijelinizaciju ili demijelinizaciju leđne moždine i mozga.¹² Klinički se dojenčad s deficitom prezentira čitavim spektrom neuroloških poremećaja, a najčešće neurorazvojnim zaostajanjem s hematološkim poremećajima ili bez njih. Tipično se prve manifestacije deficita kod dojenčadi pojave između četvrtog i šestog mjeseca, a rijetko već u drugom mjesecu života.^{13,14} Najčešći simptom je anemija koja ne mora nužno biti megaloblastična.¹³ Klinički se djeca najčešće prvo prezentiraju neurološkim odstupanjima u vidu hipotonije, poteškoća uzimanja obroka, letargije, drhtanja, hiperiritabilnosti, konvulzijama mioklonog tipa, pa čak i komom. Može doći i do atrofije mozga, odgođene mijelinizacije, ali i globalnog zaostajanja u rastu i razvoju.¹¹ Razina razvojne regresije može biti tolika da dijete u dobi od osam mjeseci ima obrazac četveromjesečnog dojenčeta.¹⁵ Često se ova djeca obrađuju zbog tremora i nevoljnih kretnji u ranoj dojenačkoj dobi, a kako se deficit produbljuje neurološke smetnje postaju sve izraženije te ako su neprepoznate djeca mogu biti nepotrebno liječena antiepileptičkom terapijom.¹⁶ Nakon uvođenja terapije vrlo brzo nastupi poboljšanje u vidu nestanka apatije, hipotonije mišića, anoreksije i nevoljnih pokreta.^{15,17} Iako mehanizam još nije do kraja razjašnjen, pretpostavlja se da brzi oporavak neuroloških funkcija, nakon uvođenja suplementa, može biti rezultat poboljšanja aerobnoga cerebralnog metabolizma energije.⁶ Ove promjene uglavnom su reverzibilne, ali što je razdoblje deficita dulje, to je veća vjerojatnost da će doći do trajnih posljedica.^{18,19} Osim neuroloških simptoma, deficit kobalamina kod dojenčadi može se prezentirati i ga-

strointestinalnim tegobama poput povraćanja, proljeva i otežanog uzimanja obroka.²⁰

Deficijencija nakon dojenačke dobi

Hematološki poremećaji

Hematopoetske prekursorske stanice spadaju u stanice koje se najbrže dijele te su samim time vrlo osjetljive na abnormalnu sintezu DNA. Kako je već navedeno, zbog nedostatka vitamina B12 stvara se nuklearno-citoplazmatska dissinkronija koja uzrokuje stvaranje stanica s velikom citoplazmom. Produkt toga su makrocitni eritrociti.³ Osim izolirane anemije mogu se pojaviti druge citopenije (leukociti, trombociti), ali su obično blaže. Makrocitna anemija i hipersegmentirani neutrofili klasični su nalaz u razmazu periferne krvi kod deficita kobalamina tako da hipersegmentirani neutrofili često prethode makrocitozi, a makrocitoza anemiji.^{21,22} Ovakve morfološke stanične promjene pojavljuju se u deficitu kobalamina, ali i folata. Kod neadekvatne hematopoeze događa se i apoptoza stanica također nazvana intramedularna hemoliza. Laboratorijski se prezentira kao hemoliza uključujući povišene razine željeza u serumu, neizravnog bilirubina i laktat dehidrogenaze (LDH) te niskog haptoglobina i broja retikulocita. Može postojati hipercelularnost koštane srži.^{23,24} Anemija kod nedostatka kobalamina nastaje postupno te su simptomi zbog kojih se pacijenti javljaju najčešće kompenzacijski mehanizmi povezani s hipoksijom tkiva, kao što su palpitacije, slabost i osjećaj nedostatka zraka.²⁵

Gastrointestinalni i mukokutani poremećaji

Nedostatak kobalamina povezan je i s hiperpigmentacijama dlanova i tabana te glositisom, angularnim heilitisom i abnormalnostima kose. Ovakve kožne promjene povlače se u roku od dva tjedna do nekoliko mjeseci od uvođenja suplemenacijske terapije. Poremećaj u sintezi DNA uslijed deficijencije kobalamina najviše se očituje na stanicama koje se brzo dijele. Pretpostavlja se da se hiperpigmentacijske promjene pojavljuju zbog povećane sinteze melanina i njegove ugradnje u megaloblastične keratinocite.²⁶

Kronične gastrointestinalne bolesti poput upalnih bolesti crijeva i celijakije mogu dovesti do manjka kobalamina, a njegov deficit može pogoršavati osnovnu kliničku sliku bolesti.

Neurološki poremećaji

Kod starije djece simptomi živčanog sustava mogu mjesecima prethoditi anemiji. Mogu se prezentirati sinkopom, vrtoglavicama, ataksijama hoda, gubitkom ili zamućenjem vida, neuropatijom ili tremorom. Polineuropatija zbog nedostatka kobalamina često je aksonska, a najčešće se prezentira osjećajem trnaca i parestezijama u gornjim ekstremitetima.¹⁶

Dijagnostika

Deficit vitamina B12 procjenjuje se mjerenjem ukupnog vitamina B12 (holotranskobalamina) i funkcionalnih biomarkera, tj. metilmalonske kiseline (MMA) i homocisteina (HCA). Holo-transkobalamin čini oko 30% vitamina B12 u cirkulaciji te je ujedno oblik koji se transportira intracelularno. MMA i HCA prekursori su metaboličkih puteva u kojima sudjeluje vitamin B12 te njihovo nakupljanje može označavati deficit kobalamina.²⁷ Deficit se definira kao razina kobalamina manja od 148 pmol/L, a nedostatak manje od 221 pmol/L.²⁸ Specifične granične vrijednosti kobalamina u dječjoj dobi nisu postavljene kao ni razine HCA, ali vrijednost HCA > 6,5 μmol/L korištena je u istraživanjima kao pokazatelj deficita kobalamina kod dojenčadi. Nije utvrđena jedinstvena općeprihvaćena granična vrijednost za nedostatak B12. Donje granične vrijednosti prema raznim studijama kreće se od 138 do 260 pmol/l za prve dvije godine života. Nedostatak se povremeno može vidjeti i kod osoba s koncentracijama B12 unutar normalnog raspona, a takvi se slučajevi mogu objasniti fiziološki neaktivnim i promjenjivim udjelom B12 vezanog na proteinski nosač haptokorin.^{29,30} Na metabolizam homocisteina također utječu razine folne kiseline i vitamina B6, dok je povišenje MMA specifično za nedostatak kobalamina. Stoga je mjerenje MMA u kombinaciji s homocisteinom korisno u razlikovanju nedostatka folata od nedostatka vitamina B12²⁷, ali njegova razina vrlo je varijabilna tijekom dojenačkog perioda te zbog toga nije pogodan za procjenu statusa B12 tijekom ovog razdoblja³¹. U perspektivi bi bilo potrebno da se definiraju nove granične vrijednosti B12 ovisne o dobi ako se B12 u plazmi koristi kao primarni test probira za poboljšanje dijagnoze nedostatka B12.

U rijetkim slučajevima kod pacijenata s urođenim metaboličkim greškama metabolizma kobalamina, razina vitamina B12 je uredna, ali njegova utilizacija u stanicama nije moguća zbog greške u transportu ili iskorištavanju.²⁷ Standardnom laboratorijskom obradom osim megaloblastične anemije, trombocitopenije i leukopenije može se pojaviti i povišenje aminotransferaza koje često dijagnostičku obradu može usmjeriti u pravcu bolesti jetre.¹³

Liječenje

U liječenju deficita vitamina B12 najčešće se koriste oralne formulacije cijanokobalamina i metilkobalamina, dok se kod pacijenata s malabsorptivnim poremećajima, teškim kliničkim slikama, kod dojenčadi mlađe od šest mjeseci i djece koja koriste lijekove koji mogu utjecati na apsorpciju kobalamina koriste intramuskularni pripravci. Istraživanje Sezera i suradnika iz 2018. pokazalo je jednaku efikasnost parenteralne i peroralne sheme primjene kobalamina u djece dobi od jednoga mjeseca do osamnaest godina. Za parenteral-

no liječenje primjenjivana je slijedeća shema: 100 mcg svaki dan tijekom prvog tjedna, zatim 1.000 mcg svaki drugi dan tijekom drugog tjedna, potom 1.000 mcg dva puta tjedno tijekom trećeg tjedna i na kraju jednom tjedno do korekcije vrijednosti. Peroralno liječenje provodeno je kombinacijom multivitaminskog kompleksa (50 mg tiamina, 250 mg piridoksina i 1000 mcg cijanokobalamina) koji su primali prema istom protokolu kao i parenteralno. Nakon jednogodišnjeg praćenja razina vitamina B12 bila je uredna. Peroralni pripravci primijenjeni su najmanje jedan sat prije obroka.³² Druga studija (Orkin i suradnici) pokazala je da su za dojenčad parenteralne doze od 50 do 100 mcg dovoljne za ispravljanje deficita, a da se nakon oporavka doze održavanja mogu primjenjivati jednom mjesečno (cijanokobalamin) ili jednom svakoga drugog mjeseca (hidroksokobalamin).³³ Studija Chandelija i suradnika provodila je protokol peroralne suplementacije upotrebom 125 mcg za djecu mlađu od jedne godine, 250 mcg za djecu od jedne do dvije godine i 500 mcg za djecu stariju od dvije godine tijekom ukupno osam tjedana.³⁴ Obje studije pokazale su normalizaciju razine vitamina B12 unutar mjesec dana. Za sada ne postoji dopuštena gornja granica za vitamin B12, niti je utvrđena razina toksičnosti.²⁸ Koncentracija vitamina B12 u cirkulaciji postiže najvišu razinu otprilike sedam sati nakon uzimanja dodatka, poluvrijeme eliminacije procjenjuje se na približno šest dana, a skladištenje u jetri na dvanaest mjeseci.³⁵

Klinički aspekti deficita kobalamina

Pacijent 1.

Muško dojenče u dobi od sedam mjeseci bez perinatalnih čimbenika rizika, RM 2710 gr, prima se na Kliniku zbog hipotonije, nenapredovanja na tjelesnoj masi i anemije. Majka je veganka, a dijete je prvih šest mjeseci isključivo dojeno. Kašice koje su uvedene u dobi od šest mjeseci nisu sadržavale meso. Dijete je mjesec dana prije prijma intermitentno bolesno u vidu prehlada, proljeva, povraćanja te je od četvrtog do sedmog mjeseca života na tjelesnoj masi dobilo svega 300 grama. Klinički kod prijema generalizirana hipotonija, uz motoričku regresiju – obrazac dojenčeta od 4 – 5 mjeseci, hipotrofija TM 5830 gr, blijed. Laboratorijski parametri pokazuju megaloblastičnu anemiju, teška hiperhomocisteinemija od 150 uz duboki deficit kobalamina ispod serumske razine donje granice koja je 60, značajno povišeno izlučivanje metilmalonske kiseline urinom. Uz navedeno imao je i dodatno hipogamaglobulinemiju, niske ukupne proteine te nisku vrijednost serumskog IgA, niske razine hormona štitnjače, vitamina D i cinka. Započeta je parenteralna supstitucija kobalaminom, peroralno cinkom i vitaminom D uz korekciju prehrane te unutar deset dana dolazi do korekcije razine homocisteina. Majci je izmjerena nemjerljivo niska razina kobalamina i homocistein od

117, uz sekundarnu latentnu hipotireozu te je suplementirana. Unutar tri mjeseca od početka korekcije normaliziraju se svi nalazi, prirast je na težini dva kilograma, uz uredan neurološki obrazac za dob.

Pacijent 2.

Dječak u dobi od nepunih 14 mjeseci, bez perinatalnih čimbenika rizika, RM 380 gr, primljen na Kliniku zbog globalnoga razvojnog i somatskog zaostajanja uz anemiju. Prehrana na prsima od rođenja, nije usvojio obroke žlicom kao niti dohranu bočicom, ambulantno primao željezo. Kod prijema globalna teža hipotonija, hipotrofija TM 7700 gr sa 14 mjeseci, izrazito blijed. Laboratorijski parametri pokazuju megaloblastičnu anemiju koja zahtijeva transfuziju krvi (hematokrit 22), povišene vrijednosti AF do 1200 uz uredne sreumske vrijednosti Ca i P te porast aminotransferaza. Dopunskom obradom nađena je hiperhomocisteinemija od 56 uz teški deficit kobalamina ispod serumske razine od donje granice koja je 60, te pojačano izlučivanje metilmalonske kiseline urinom. Započeta supstitucija kobalaminom uz dodatak piridoksina. Nakon početka korekcije prehrane razvio hipofosfatemiju (*reefeeding!*). Dijete je imalo izrazito niske vrijednosti hormona štitnjače na početku obrade i liječenja, no to je odraz globalne hipofunkcije organizma uslijed dugotrajne neadekvatne prehrane. EEG je bio centropfrontotemporalno iregularno sporiji sukladno dubokom deficitu kobalamina i njegovoj ulozi u mijelinizaciji. Unutar tri mjeseca od početka korekcije i promjene prehrane (semielementaran pripravak) normaliziraju se hormoni štitnjače i homocistein, prirast na težini je 2 kg, dijete je prohodalo uz daljnji uredan nalaz i razvoj.

Pacijent 3.

Muško novorođenče u dobi od 16 dana, RM 330 gr, primljen na Kliniku radi obrade suspektnoga cerebralnog napadaja u spavanju u vidu ritmičkih mioklonih trzajeva gornjih ekstremiteta i mljackanja. Brat u dobi od godinu dana liječen s istom kliničkom slikom deficita kobalamina. Dijete je isključivo dojeno. Kod prijma dijete je klinički bez značajnih odstupanja u neurološkom i somatskom statusu. Laboratorijski parametri pokazuju teški deficit kobalamina koji je ispod granice mjerenja (81) uz sekundarnu hiperhomocisteinemiju od 21 i urednu razinu folata te pojačano izlučivanje metilmalonske kiseline urinom. Odmah je započeta parenteralna supstitucija kobalaminom, unutar mjesec dana postiže se korekcija, nestaju mioklonizmi. Majci je pronađena snižena razina kobalamina (121) uz hiperhomocisteinemiju²⁸ te joj je uvedena supstitucija.

Zaključak

Nedostatak vitamina B12 važan je javnozdravstveni problem, možda nedovoljno prepoznat. Prenatalno snižen vitamin B12 ili nizak unos tijekom trudnoće

dovodi do niskih fetalnih zaliha B12 i niskih razina u majčinom mlijeku. Vitamin B12 ključan je za rast i razvoj djeteta, a posebno za neurorazvoj. Novi dokazi upućuju na to da je nedostatak vitamina B12 čimbenik rizika za nepovoljne zdravstvene ishode kod djece. Nije utvrđena jedinstvena općeprihvaćena granična vrijednost za nedostatak B12. U perspektivi bi bilo potrebno da se definiraju nove granične vrijednosti B12 ovisne o dobi ako se B12 u plazmi koristi kao primarni test probira za poboljšanje dijagnoze nedostatka B12.

LITERATURA

- Smith AG, Croft MT, Moulin M, Webb ME. Plants need their vitamins too. *Curr Opin Plant Biol.* 2007;10(3):266–75.
- Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B(1)(2)-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients.* 2014; 6(5):1861–73.
- Green R, Allen LH, Bjorke-Monsen AL, Brito A, Gueant JL, Miller JW i sur. Vitamin B(12) deficiency. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17040.
- Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV i sur. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94(11):5923–8.
- Fallon U. Homocysteine in Health and Disease: Ralph Carmel, Donald W Jacobsen. Cambridge: Cambridge University Press, 2001, pp. 510, £100.00 (HB). ISBN: 0-521-65319-3. *International Journal of Epidemiology.* 2002;31(6):1285–6.
- Horstmann M, Neumaier-Probst E, Lukacs Z, Steinfeld R, Ullrich K, Kohlschutter A. Infantile cobalamin deficiency with cerebral lactate accumulation and sustained choline depletion. *Neuropediatrics.* 2003;34(5):261–4.
- Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B(6), Folate, Vitamin B(12), Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC); 1998.
- McPhee AJ, Davidson GP, Leahy M, Beare T. Vitamin B12 deficiency in a breast fed infant. *Arch Dis Child.* 1988;63(8): 921–3.
- Adkins YC. The Role of Haptocorrin in Vitamin B12 Nutrition in Infancy. University of California, Davis; 1999.
- Miller DR, Specker BL, Ho ML, Norman EJ. Vitamin B-12 status in a macrobiotic community. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(2):524–9.
- Lovblad K, Ramelli G, Remonda L, Nirkko AC, Ozdoba C, Schroth G. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol.* 1997; 27(2):155–8.
- Sun W, Li G, Lai Z, Lu Z, Lin Y, Peng J i sur. Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord and Hydrocephalus Associated with Vitamin B12 Deficiency. *World Neurosurg.* 2019;128:277–83.
- Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hrubá E, Zeman J. Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency – what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(6):488–95.
- 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.
- Grattan-Smith PJ, Wilcken B, Procopis PG, Wise GA. The neurological syndrome of infantile cobalamin deficiency: developmental regression and involuntary movements. *Mov Disord.* 1997;12(1):39–46.
- Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat.* 2019;58(2):295–302.
- Casella EB, Valente M, de Navarro JM, Kok F. Vitamin B12 deficiency in infancy as a cause of developmental regression. *Brain Dev.* 2005;27(8):592–4.
- Weiss R, Fogelman Y, Bennett M. Severe vitamin B12 deficiency in an infant associated with a maternal deficiency and a strict vegetarian diet. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26(4): 270–1.
- Graham SM, Arvela OM, Wise GA. Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *J Pediatr.* 1992;121(5 Pt 1):710–4.
- Wong S, Ahmad N, Rossetti AL. Vomiting as a Presenting Symptom of Infantile Vitamin B12 Deficiency. *Cureus.* 2022; 14(5):e25134.
- Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J.* 1993;7(14):1344–53.
- Koury MJ, Ponka P. New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24:105–31.
- Koury MJ, Horne DW. Apoptosis mediates and thymidine prevents erythroblast destruction in folate deficiency anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(9):4067–71.
- Wickramasinghe SN. Morphology, biology and biochemistry of cobalamin- and folate-deficient bone marrow cells. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8(3):441–59.
- Green R. Vitamin B(12) deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood.* 2017;129(19):2603–11.
- Kaur S, Goraya JS. Dermatologic findings of vitamin B(12) deficiency in infants. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(6):796–9.
- Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr.* 2001;138(1): 10–7.
- Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, Raiten DJ. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr.* 2018;148(suppl_4): 1995S–2027S.
- Torsvik IK, Ueland PM, Markestad T, Midttun Ø, Bjørke-Monsen AL. Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B12 supplementation in infants with a birth weight between 2000-3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatr.* 2015;15:218.
- Torsvik I, Ueland P, Markestad T, Bjørke-Monsen A-L. Cobalamin supplementation improves motor development and re-gurgitations in infants: Results from a randomized intervention study. *The American journal of clinical nutrition.* 2013;98.
- Taneja S, Bhandari N, Strand TA, Sommerfelt H, Refsum H, Ueland PM i sur. Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1302–9.
- Sezer RG, Akoğlu HA, Bozaykut A, Özdemir GN. Comparison of the efficacy of parenteral and oral treatment for nutritional vitamin B12 deficiency in children. *Hematology.* 2018;23(9): 653–7.
- Orkin SH, Fisher DE, Ginsburg D, Look AT, Lux SE, Nathan DG. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders Philadelphia, PA; 2015.
- Chandelia S, Chandra J, Narayan S, Aneja S, Chawla HM, Sharma S, Mrig S. Addition of cobalamin to iron and folic acid improves hemoglobin rise in nutritional anemia. *Indian J Pediatr.* 2012;79(12):1592–6.
- Güitrón Leal CE, Palma Molina XE, Venkatramanan S, Williams JL, Kuriyan R, Crider KS i sur. Vitamin B12 supplementation for growth, development, and cognition in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022(11).