

Om omhändertagandet av patienter med B12-bristsymtom, men där rutinlab ger resultat som inte är vägledande. Större delen av artikeln är grundad på ett homocysteinmöte i Stockholm 2001 där nordens främsta experter medverkade.

Vitaminerna B12 och folsyra och deras bristmarkörer

Bo Nilsson, leg läk, docent, spec klin kemi. 2005.

Några använda förkortningar

Acetyl-: gruppen $\text{CH}_3\text{-COO-}$

B12: Samlingsbeteckning för kobalaminer. En kobalaminmolekyl innehåller en koboltatom, Co. Den har valenstalet +1 och ger molekylen djupröd färg. Till Co kan bindas olika små molekylgrupper som metyl-, cyano-, adenosyl- eller hydroxyl-grupp. Endast adenosyl- och metyl-B12 har biofunktioner. Metyl-B12, $\text{C}_{63}\text{H}_{88}\text{CoN}_{13}\text{O}_4\text{P}$, har molekylvikten 1346. Om Co-atomens valenstal ändras från +1 till +2 förloras biofunktionen irreversibelt, detta kan ske vid exposition för lustgas, N_2O .

Betain: En aminosyraliknande molekyl: $\text{COO}^- \text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)_3$

BHMT: Enzymet betain-homocystein-metyltransferas. Finns huvudsakligen i levern, inte alls i CNS.

Bärnstenssyra, succinic acid: $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$

CBS: Enzymet cystathionin- β -syntas. Coenzym: pyridoxin (vitamin B6)

CoA: Coenzym A, är coenzym i enzymer som överför Acylgrupper mellan molekyler, därav CoA. En acetylgrupp bunden som acetyl-CoA är reaktionsbenägen och kallas "aktiv C2-grupp"

Haptokorriner: Äggviteämnen i serum som binder B12. Kan inte passera biomembraner. Tidigare: TC-I och -III
 HCy, homocystein: $\text{HS-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$, har fått namnet efter likheten med aminosyran cystein, $\text{HS-CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$. HCy ingår inte i biomolekyler och finns inte i födan, bildas endast endogent som ett mellanled i remetyleringscykeln.

IF: Intrinsic factor, glykoprotein som bildas i parietalcellerna i magsäckens övre delar (fundus och corpus).

Metionin: aminosyran $\text{H}_3\text{C-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{NH}_2)\text{-COOH}$ där H_3C -gruppen är den reaktiva metylgruppen i SAM. Den avges från SAM i en mängd reaktioner

Metylengrupp: gruppen $-\text{CH}_2-$

Metylgrupp: gruppen $-\text{CH}_3$, kallas liksom metylengruppen "en-kol-fragment"

Metylmalonyl-: gruppen $\text{HOOC-CH}(\text{CH}_3)\text{-COO-}$

MMA, metylmalonsyra: $\text{HOOC-CH}(\text{CH}_3)\text{-COOH}$

MS: enzymet metioninsyntas, även kallat 5-metyl-tetrahydrofolat-homocystein metyltransferas. Överför en metylgrupp från atom nr 5 (en kväveatom) i metyl-THF till HCy: $\text{HCy} + \text{CH}_3 \rightarrow \text{metionin}$.
 Coenzym: Metyl-B12

Mutas: enzym som åstadkommer omlagring inom en molekyl utan att någon atomgrupp tillkommer eller bortföres

MTHFR: metylen-tetrahydrofolat-reduktas. Enzym som överför två väteatomer till (=reducerar) metylen-THF varvid metyl-THF bildas. Coenzym: riboflavin (vitamin B2).

NMDA: N-metyl-D-aspartat

SAM = S-adenosyl-metionin = metionin hopkopplad via sin S-atom med adenosin. I SAM är den S-bundna metylgruppen i metionin mycket reaktionsbenägen och deltar i en mängd (över 100) reaktioner där syntes sker av DNA, RNA, proteiner, fosfolipider, polysackarider, signalsubstanser mm mm. SAM är kroppens viktigaste metyldonator, i CNS den enda.

SAH = S-adenosyl-homocystein, återstår sedan SAM avlämnat sin aktiva metylgrupp. SAH spjälkas till adenosin och HCy.

Succinyl-: gruppen $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COO-}$ som fås då ett H lämnar bärnstenssyramolekylen.

TC: Transkobalamin. Tidigare benämning transkobalamin-II. Protein i blodet som binder B12, kan passera biomembraner och avlämna B12 intracellulärt

TC-I och TC-III: Transkobalamin-I rep -III. Kallas nu haptokorriner, beteckningarna TC-I och -III har utgått.

TC-II: Transkobalamin-II. Kallas numera vanligen enbart transkobalamin, TC.

THF = tetrahydrofolsyra. Kan ta upp en metylengrupp $-\text{CH}_2-$ som kopplas mellan atomerna 5 och 10 (som båda är kväveatomer) varvid metylen-THF bildas. Kan alternativt binda en metylgrupp till kväveatomen 5 under bildning av 5-mety-THF, vanligen förkortat till metyl-THF Metylen- eller metylgruppen tas oftast från en aminosyra en aminosyra, vanligen från serin som därvid omvandlas till

glycin. Den avges till HCy vid remetyleringen HCy → metonin.

B12 och folsyra i födan

Folsyra finns i form av olika folater i både animalier och vegetabilier, framförallt gröna bladväxter, ärt- och baljväxter. Folaterna tas upp i proximala jejunum och omvandlas i tarmepitelet till folsyra som omvandlas vidare till metyl-THF. Metyl-THF utgör huvuddelen av blodets folsyra och passerar lätt cellmembraner. C:a 40-90% av födans folater resorberas. Dagsbehovet är c:a 100 µg. På grund av folaternas värmekänslighet uppstår förluster vid matlagning och varmhållning, rekommendationen är 300 µg/dag i den obehandlade födan (vid graviditet 400 µg/dag). Svensk normalkost innehåller c:a 600 µg/dag vilket normalt är tillräckligt men som kan vara otillräckligt vid vissa enzymdefekter. Depåorgan är framförallt levern. Ett effektivt enterohepatiskt kretslopp gör att en normal depå (10 – 20 mg varav hälften i levern) räcker 3-4 mån om tillförsel/upptag helt skulle upphöra..

B12 produceras av bakterier i jord, vatten, tarm. Växter innehåller inget B12. B12 är nödvändigt för alla djur från bakterier och uppåt. Växtätande djur får sitt B12 via egna tarmbakterier. Människans dagsbehov 3 µg täcks av animalier, fisk, ägg och mejeriprodukter. Svensk normalkost innehåller 10 – 20 µg/dag. Som depåorgan fungerar levern. Ett effektivt enterohepatiskt kretslopp gör att en ordinär depå (2-5 mg varav hälften i levern) räcker upp till 4 år. Strikta veganer är en riskgrupp för B12-brist men har sällan påtagliga bristsymtom, tydligen kan den egna tarmfloras B12-produktion räcka vid ordinära behov. B12 är tämligen värmestabil, vid vanlig matberedning förloras c:a 20 – 30%, vid mikrovågsberedning c:a 50%.

B12-upptaget

Medan folatupptaget är relativt okomplicerat med specifika receptorer i proximala delen av tunntarmen är B12-upptaget mer komplicerat:

I födan är B12 proteinbundet men frigöres vid det låga pH-värdet 2.0 i ventrikeln av det proteinspjälkande enzymet pepsin. Det binds närmast till R-protein (besläktat med blodets haptokorriner) från saliven och parietalcellerna. Denna bindning upplöses av pancreas-enzymerna i duodenum och B12 binds sedan starkt till IF.

Komplexet B12-IF tas upp av specifika receptorer i borstbrämen i distala ileum och går in i tarmväggen där komplexet bryts och B12 binds till blodets TC. Även B12 som kommer med gallan eller bildas av tarmbakterier binds till IF före absorptionen.

För upptag av födans B12 krävs alltså normal funktion hos ventrikel, pancreas och ileum. C:a 1-3% av tarmens B12 diffunderar passivt genom tarmväggen. Vid nedsatt upptag av födans B12 kan detta därför kompenseras genom tillförsel av stora doser B12 i tablettform, vanligen 1000 µg/dag. Vid uttalade bristsymtom kan denna väg vara alltför trög och B12-tillförsel i injektionsform kan vara nödvändig åtminstone initialt.

Vid ♠ i folatcykeln upptages en ny metylgrupp från någon molekyl i cytoplasman, vanligen en aminosyra (oftast serin → metylgrupp + glycin). Nya metylgrupper kommer också in i cellen som metyl-THF från födan.

Vid ▼ överföres metylgruppen mellan cyklerna via B12 i MS för att remetylera HCy till metionin.

Cyklerna går trögt vid bristande tillgång till folater eller B12 intracellulärt eller om defekt föreligger i något av de enzymer som deltar i cyklerna. Vid otillräcklig MS-funktion bromsas både SAM-bildningen och omvandlingen metyl-THF → THF. Metyl-THF ökar då intracellulärt och sedan i blodet. *Man kan alltså se förhöjda serumfolater vid B12-brist.* Eftersom THF är coenzym vid syntes av de puriner som ingår i DNA och RNA medför den minskade THF-bildningen nedsatt nukleinsyrabildning och därmed störd cellnybildning.

En vanlig enzymdefekt är defekt MTHFR där speciellt två mutationer i genen som kodar för apoenzymet är vanliga: C677T och A1298C. Den förstnämnda innebär att tymin ersatts av cytosin i baspar 677. Detta medför utbyte av alanin till valin i apoenzymet vilket ger ”termolabilt MTHFR”. Hos kaukasier finns denna mutation hos 12% i homozygot form, hos 40% i heterozygot form. Mutationen A1298C (adenin utbyt mot cytosin i baspar 1298) är något mindre vanlig. Homozygot form av endera av dessa mutationer eller heterozygot form av båda ger c:a 40% av normal enzymaktivitet. Som exempel på betydelsen av dessa defekter kan nämnas att hos c:a 30% av barn med neuralrörsdefekt finns båda mutationerna.

Bristmarkörerna MMA och HCy

MMA

MMA intas inte med födan, det som finns i blodet är endogent och blodets MMA-nivå är därför en bra markör för den *mitokondriella* B12-funktionen. Enzymatiska defekter i folat- eller remetyleringscyklerna ger inte MMA-stegring och *ordinär MMA-nivå utesluter inte att B12 kan behöva tillföras vid sådana defekter*, se nedan. Vid kombinerad folat- och B12-brist kan HCy ligga förhöjt men MMA normalt. Först vid tillförsel av folsyra stiger även MMA. MMA enbart bör inte användas som screeningtest gällande B12-brist. Övre ref.gränsen för MMA varierar något mellan olika lab, vanligen i intervallet 0.35 – 0.40 µmol/L. Undre ref.gränsen (c:a 0.05 µmol/L) saknar intresse och brukar inte anges i lab-svaret.

HCy

HCy är endast ett mellanled i remetyleringscykeln. Det deltar inte i uppbyggnaden av biomolekyler och erhålles således inte med födan. Liksom MMA är kroppens HCy uteslutande endogent.

HCy omsätts på fyra sätt:

1. Remetyleras till metionin i de kopplade folsyra-remetyleringscyklerna
2. Remetyleras, huvudsakligen i levern, till metionin med hjälp av enzymet BHMT med betain som metyldonator: $\text{betain} \rightarrow \text{CH}_3 + \text{dimetylglycin}$
3. Kopplas med hjälp av enzymet CBS till aminosyran serin under bildning av cystathionin som med ett annat B6-beroende enzym omvandlas vidare till aminosyran cystein.

4. Utsöndras med primärurinen i glomeruli, återresorberas i tubuli och bryts ned i tubulicellerna. Vid nedsatt njurfunktion kan HCy stiga medan kreatininhalten i serum fortfarande ligger inom referensområdet.

HCy-fördelningen i den friska (=symtomfria) populationen är snedfördelad med en svans uppåt. I svansen finns framförallt äldre men även individer med otillräcklig HCy-omsättning men som fortfarande är symtomfria. Med svansen inkluderad är övre gränsen för 95% konfidensintervall 15 $\mu\text{mol/L}$ (vissa lab något högre). På samma sätt som ett kolesterolvärde på 8 mmol/L faller inom referensområdet men ändå kan markera ökad risk för kärlsjukdom är ett HCy-värde på 15 $\mu\text{mol/L}$ visserligen inom referensområdet men kan markera ökad risk för sjukdomar av den typ som räknas upp nedan. Statistiskt baserade åtgärdsgränser på det sätt som numera finns för kolesterol kommer med tiden sannolikt även för HCy.

Övre referensgränsen för friska äldre är 21 $\mu\text{mol/L}$. Den sjunker till 12 $\mu\text{mol/L}$ vid supplementering med B1, B6 och B12 vilket kan tyda på subklinisk brist på dessa vitaminer p.g.a. sjunkande intag eller resorption med åren.

För friska välnutrierade individer gäller följande övre ref.gränser för 95% konfidensintervall för faste-HCy:

Män och kvinnor < 30 år:	9	$\mu\text{mol/L}$
Män 30 – 59 år:	12	$\mu\text{mol/L}$
Kvinnor 30 – 59 år	8	$\mu\text{mol/L}$
Män och kvinnor > 60 år:	12	$\mu\text{mol/L}$

Förenklat kan man använda 10 $\mu\text{mol/L}$ som generell övre ref.gräns.

Kring de övre ref.gränserna återfinns individer med hög konsumtion av kaffe, alkohol eller tobak och med låg fysisk aktivitet och övervikt. Intag av en proteinrik måltid höjer HCy-nivån i serum under upp till 12 timmar.

Tolkning av HCy-mätning

Om serum-HCy mäts på en icke fastande individ utan psykoneurologiska besvär och ligger under 10 $\mu\text{mol/L}$ är det troligt att HCy-omsättningen är ordinär. Det föreligger alltså ingen vävnadsbrist beträffande folsyra, B6 eller B12 och någon ytterligare mätning i serum behövs inte. Undantag finns dock:

En ev isolerad B12-brist i CNS hos en individ med psykoneurologiska symtom kan inte uteslutas med mindre även likvor-HCy ligger normalt. Om likvor-HCy inte kan mätas ges B12 *ex juvantibus*, se ”klinisk B12-brist” nedan.

Vissa enzymdefekter ger inte förhöjt fastevärde på HCy men kan ändå ha stor betydelse, se Riskgrupper nedan

Första steget i utredning av HCy-stegring är penetration av livsstil, mätning av folater i serum o/e helblod (serumnivån avspeglar de senaste dagarna folattillgång, nivån i helblod ger bättre mått på tillgången under en längre tid), B12 eller MMA i serum samt kreatinin i serum. Ev utvidgad undersökning omfattar undersökning av avvikelser i gener som kodar för de aktuella apoenzymerna.

Om HCy-mätning görs vid två tillfällen skall skillnaden mellan mätresultaten vara minst 20% för att skillnaden skall vara signifikant. Detta beror på en viss dag-till-dag-variation hos en och samma individ (upp till 15%) samt på labbets mätimprecision.

HCy-stegring i serum kan indelas i lätt (10 – 15 $\mu\text{mol/L}$), måttlig (15-30 $\mu\text{mol/L}$), intermediär (30-100 $\mu\text{mol/L}$) och uttalad (>100 $\mu\text{mol/L}$). Hos slumpmässigt utvalda till synes friska individer har c:a 10% lätt - måttlig, 1% intermediär och 0.02 % uttalad HCy-stegring.

Lätt - måttlig HCy-stegring beror vanligen på ogynnsam livsstil (hög konsumtion av kaffe, alkohol eller tobak, låg fysisk aktivitet, övervikt), nedsatt intag eller upptag av folater o/e B12, MTHFR-defekt, hypotyreos, nedsatt njurfunktion, sjukdom med ökad cellproliferation som utbredd psoriasis, inflammatorisk tarmsjukdom eller myeloproliferativ sjukdom, medicinering med vissa antiepileptika (fenytoin, primidon), vissa perorala antidiabetika (metformin), L-dopa, folsyra-antagonister (trimetoprim, metotrexat), B12-antagonister (lustgas; B12-molekylen finns men koboltatomens valenstal har ändrats och förmågan att överföra metylgrupper har förlorats. B12-molekylen finns alltså kvar och påvisas med labbets (immunologiska) test men är irreversibelt inaktiverad vilket labbet inte kan uppträcka. B12 som enda parameter efter lustgasnarkos vara särskilt missvisande, HCy skall mätas.

Intermediär HCy-stegring beror oftast på folatbrist med eller utan avvikande MTHFR, måttlig brist på B12 eller uttalad njurinsufficiens.

Uttalad HCy-stegring beror oftast på homozygot CBS-defekt eller uttalad B12-brist.

Nomenklatur betr B12- och folatbrist

B12 har alltså två funktioner, en i mitokondrierna och en i cytoplasman. För den mitokondriella funktionen är B12 ensam ansvarig, för den cytoplasmatiske funktionen behövs även folsyra och några enzymer. Vid genetiskt betingade defekter i apoenzymet i MTHFR måste såväl coenzymet (B2) som substratet (metylen-THF) ligga högre än vid normalt fungerande MTHFR. Men dessutom kan krävas högre aktivitet än vanligt för ME för adekvat SAM-bildning, d.v.s. B12-tillgången kan behöva vara högre än när MTHFR fungerar normalt. Den förhöjda HCy-nivån vid defekt CBS behandlas med extra tillförsel av B6, B12, folsyra och betain samt metioninfattig kost.

Det är tydligt att B12- och folathalterna i serum jämfört med ett matematiskt konstruerat ”referensområde” inte generellt kan användas för bedömning av optimal vävnadshalt hos den enskilda individen.

Begreppet ***klinisk B12-brist*** innebär att en individ har symtom förenliga med B12-brist och förbättras med B12-tillförsel oavsett om MMA o/e HCy i serum är förhöjda eller ej. Motsvarande resonemang finns ej för folsyra som lättare passerar blodhjärnbarriären.

Begreppet ***B12-brist*** används då stegring av MMA o/e HCy *och* låg B12-nivå (i relation till åldern) föreligger samtidigt. Undre ref.gränsen för S-B12 är c:a 110 pmol/L för en ung individ, 275 pmol/L för en gammal.

Begreppet **folatbrist** används på analogt sätt. Undre ref.gränsen vid normalt fungerande enzymer är 6 nmol/L oavsett ålder men vid (genetiskt bestämda) enzymdefekter, se nedan, måste nivån vara högre

Begreppet **funktionell brist på B12 o/e folsyra** används då nivåerna av dessa vitaminer i serum ligger inom ref.områdena men HCy i serum är förhöjt som tecken på otillräcklig mängd för optimerade bioprocesser i vävnaderna. Beror som regel på genetisk betingade avvikelser i apoenzymerna i MTHFR, MS, CBS. Serumfolat skall vid dessa enzymdefekter vara >15 nmol/L. Någon motsvarande undre gräns för B12 är ej satt.

B12 kräver p g a sin storlek en aktiv transportmekanism in i likvor. Denna mekanism är känslig för tungmetaller (kvicksilver, bly, kadmium) och några testade organiska lösningsmedel. Vid exposition för dessa tungmetaller och lösningsmedel försvåras B12-transporten över blodhjärnbarriären med **isolerad B12-brist i CNS** som följd. Denna kan konstateras med mätning av likvor-HCy men eftersom denna provtagning är förbehållen sjukhusen handläggs denna B12-brist i praktiken oftast så att B12 ges *ex juvantibus* och en ev förändrad symtombild får avgöra om det rör sig om en klinisk B12-brist. Hittills har isolerad B12-brist i CNS (utan samtidigt påvisbara avvikelser för B12 eller bristmarkörer i serum) påvisats vid kroniskt trötthetssyndrom med fibromyalgi.

Man kan finna B12-nivå under referensområdet men HCy inom ref.området hos friska individer med genetiskt betingad låg halt haptokorriner i blodet. Funktionell B12-brist föreligger i så fall inte och om inga bristsymtom föreligger behöver lab-värdet inte behandlas.

Vid högre åldrar är B12-transporten över blodhjärnbarriären trög och en vanlig tillämpad nedre gräns för serum-B12 är för äldre 275 pmol/L medan den för 20-åringar oftast sätts till 110 pmol/L.

Effekter av B12- o/e folatbrist

1. Toxiska effekter av HCy. HCy-stegring medför i artärväggarna proliferation av endotelceller och förtjockning av intiman. Detta ger förträngning av artärlumen och HCy-stegring är en oberoende riskfaktor för kärlsjukdom. HCy har även en toxisk effekt på artärens endotelceller så att de inte förmår relaxera vid exposition för NO (kvävoxid) som frisättes vid behov av kärlvidgning. I CNS aktiverar HCy glutamat-NMDA-receptorer vilket leder till ökat inflöde av kalciumjoner i nervcellerna. Detta har flera effekter, bl.a. kan calciumökningen initiera apoptos ("programmerad celledöd"). I prospektiva studier har man funnit att HCy >11 µmol/L hänger samman med successivt fortskridande degeneration av vissa delar av CNS.
2. Nedsatt SAM-nivå vilket påverkar celltillväxt, celldifferentiering och cellfunktion: försämrad metylering av fosfolipider (inklusive t.ex. sfingomyelin), proteiner (inklusive de proteiner som ingår i DNA och RNA), polysackarider, katekolaminer (adrenalin, noradrenalin), serotonin, dopamin, acetylcholin.
3. Nedsatt intracellulär nivå av metyl-THF kan bero på brist på både folsyra och B12.

Resultatet blir nedsatt synteshastighet av baser som ingår i DNA och RNA. Detta märks framförallt på celler som delar sig snabbt. I benmärgen nybildas varje dygn 300 miljarder röda blodkroppar och lika många neutrofila granulocyter. Perniciös anemi, numera kallad makrocytär anemi, var den först upptäckta bristsjukdomen. Den beskrevs av Addison i mitten av 1800-talet. Han beskrev även psykoneurologiska besvär hos de drabbade som han trodde de berodde på anemin. Tron att psykoneurologiska besvär till följd av dessa vitaminbrister alltid beledsagades av makrocytär anemi levde kvar till 1980-talet då Lindenbaum beskrev psykoneurologiska bristsymtom utan samtidig anemi. Den snabba celldelningen i tarmslemhinnan samt hos foster och barn kan även bli lidande. B12-brist hos barn är inte ovanligt och särskilt barn till mödrar som är veganer är en riskgrupp.

Kliniska manifestationer av B12- o/e folatbrist

Arteriell kärlsjukdom, trombotisk sjukdom i artärer och vener, anemi med eller utan makrocytos, neutropeni, trombocytopeni, infertilitet, pre-eklampsi (blodtrycksstörning och äggvita i urinen under graviditet, kan obehandlad övergå i det livshotande tillståndet eklampsi), spontanaborter, abruptio placentae (lossning av moderkakan), placentainfarkter, missbildningar som gomspalt, neuralrörsdefekt eller fotmissbildningar, intrauterin fosterdöd, för tidig födsel, barn som är små för åldern eller uppvisar ”failure to thrive”, kognitiva störningar, irritabilitet, trötthet, minnes- och koncentrationssvårigheter, konfusion, yrsel, demens av såväl multiinfarkt- som Alzheimerstyp, asteni, depression, psykos (inklusive psykos efter större doser lustgas), munsveda med synliga slemhinneförändringar på framförallt tungan som är röd, brännande och har en slätglansig yta (”atrofisk glossit”), symtom från de långa nervbanorna med besvär i extremiteterna av stickningar, domningar, sveda, värk, klåda och i fötterna en ”vichyvattenkänsla” eller en känsla att gå på kuddar.

I vissa fall, framförallt vad gäller graviditetskomplikationer och fostermisbildningar, har sambandet med funktionella vitaminbrister fastställts först i retrospektiva studier då remetyleringscykeln belastas med tillförsel av en stor dos metionin (100 mg metionin per kg kroppsvikt) och HCy sedan mäts efter 4 – 6 timmar.

Framförallt på grund av den ökade risken för graviditetskomplikationer, fosterskador och Alzheimerdemens vid funktionell brist på B12 o/e folsyra har man i många länder börjat berika födoämnen med folsyra. Av samma skäl torde det så småningom bli vanligt med extra tillskott av B12 till vissa grupper, i första hand äldre personer samt fertila kvinnor som är veganer. Hos äldre är folatbrist vanligast, hos veganer B12-brist. En risk med enbart folattillskott är att blodbildningen kan förbli normal trots B12-brist som ger psykoneurologiska symtom som uppmärksammas alltför sent för att vara reversibla.

Alzheimerdemens kostar mycket. I Sverige har vi i dag 200 000 individer med denna sjukdom. Om man kan uppskjuta insjuknandet med 1 år hos 10% av de som börjar visa lätta demenstecken blir besparingen lika stor som hela kostnaden för alla cancersjukdomar. I en del studier har man visat att en begynnande Alzheimerdemens kan botas eller i varje fall hejdas om tillförsel av folsyra och ev B12 påbörjas inom ett år efter symtomdebut.

Kunskapen att funktionell brist på folsyra o/e B12 kan ge påtagliga psykoneurologiska störningar trots normal blodbild är nu 20 år gammal och har i huvudsak trängt igenom i läkarkåren. *Kunskapen om isolerad B12-brist i CNS är 10 år gammal och är fortfarande*

mycket bristfälligt spridd. Der förekommer dagligen att läkaren bedömer en patients B12-status enbart utifrån en B12- eller MMA-mätning.

Riskgrupper

Autoimmuna sjukdomar som diabetes typ I, reumatoid artrit, vitiligo och autoimmun thyreoideasjukdom går med ökad risk för autoimmunitet även gentemot parietalceller och IF. Resektion av magsäckens övre delar eller distala ileum kan vara deletärt för B12-upptaget. Inflammatorisk tarmsjukdom ger minskad resorption och dessutom större behov av dessa vitaminer. Obehandlad celiaki ger tillbakabildat tarmludd med minskad resorberande yta i tarmen. Veganer/vegetarianer har lägre B12-nivåer än individer med normal kost, särskilt kan det ökade behovet vid graviditet och amning då B12 överföres till fostret ge bristsymtom både hos moder och foster. Malnutrition är en generell risk för brister. Hjärtkärlsjukdom, trombos i artärer eller vener, tidigare graviditetskomplikationer och infertilitet kan vara resultatet av klinisk brist på dessa vitaminer. Vid ökad cellomsättning är behovet av DNA- och RNA-syntes ökad: utbredd psoriasis, inflamm tarmsjukdom, hemolytisk anemi, myeloproliferativa sjukdomar (någon stamcell i benmärgen har muterat så att tillväxtkontrollen förlorats och motsvarande blodkropp ökar i antal: röda blodkroppar → polycytemi; trombocyter → trombocytomi; granulocyter → kronisk myeloisk leukemi) Vissa mediciner: protonpumpshämmare, metformin, fenytoin, primidon, metotrexat, trimetoprim minskar upptag eller biotillgänglighet.

Hur ofta bör HCy kontrolleras?

Viss konsensus råder: Symtomfria individer i riskgrupperna: Vart tredje år. Vid normalt HCy men anamnes på graviditetskomplikationer eller hjärtkärlsjukdom eller hereditet för eller begynnande tecken på demenssjukdom göres metioninbelastning en gång. Hos individer som har bristsymtom och uppvisar HCy-stegring: en gång för att ställa diagnos och en gång för att följa behandlingseffekten.

Hur sker supplementering?

Viss konsensus råder om följande:

Folat-supplementering sker med hög dos under några få dagar, sedan 600 ug/dag (5 mg en gång/vecka).

B12-supplementering sker med *induktionsbehandling* med 2 mg/dag p.o. i 2-4 veckor, eller 1 mg parenteralt dagligen i 1-2 veckor. Vid psykoneurologiska symtom kan induktionsbehandlingen behöva utsträckas och den får fortgå tills besvären avtagit till komfortabel nivå eller tills det bedöms att de neurologiska skadorna är irreversibla.

Vid uttalade bristsymtom påbörjas behandlingen utan att invänta HCy-resultatet från lab. Vid uttalad makrocytär anemi kan erytrocytkoncentrat behöva ges i det akuta skedet. Ett ev sternalpunktat skall ha utförts innan transfusionen ges, den mängd B12 som finns i det tillförda blodet kan vara tillräckligt för att mycket snabbt normalisera en ev megaloblastisk benmärg.

Underhållsbehandling sker vanligen med 1 mg B12/dag p.o. eller med utglesade injektioner. *Hur* glest avgörs i samråd med patienten. I de flesta fall räcker en inj/månad men det finns fall där 1 mg B12 har måst ges som injektion varje vecka för att personen skall ha ordinär mental kapacitet. Det råder tämligen stor konsensus vad gäller värdet av patientens egen uppfattning om erforderlig behandling för psykoneurologisk besvärsfrihet.

Enstaka patienter upplever klart bättre effekt av inj av 10 mg B12 än av 1 mg. Mekanismen är inte helt klar eftersom redan 1 mg mättar blodets TC och överskottet utsöndras med urinen.

Möjligen kan den högre B12-toppen i serum vid injektion av stor dos ge en övergående SAM-stegring i CNS med åtföljande ökning av transmittersubstanser. För B12-behandling gäller som för all medikamentell behandling att lägsta *effektiva* dos eftersträvas. Psykoneurologiska test som är jämförelsevis SAM-känsliga är under utveckling.

Ev negativa effekter av långtidsbehandling med jämförelsevis höga doser B12 har inte noterats men denna typ av behandling har inte varit aktuell mer än några få år. Någon akut toxicitet av mycket höga B12-doser har inte noterats. Personer som inandats brandrök får snabbt en viss andel cyano-hemoglobin i blodet som inte kan transportera syre. Cyanogruppen överföres till B12 om hydroxy-B12 ges som antidot. Man ger därvid vanligen 2.5 g hydroxy-B12 motsvarande 2500 inj á 1 mg utan biverkningar.

Labben har provtagningsanvisningar, samma som labbet använde då referensområdet fastställdes.

B12: Prov tas i serumrör. Måltid och tid på dagen påverkar ej. Skyddas helst för ljus. Centrifugeras i vanlig ordning.

Folater: För serumfolat tas fasteprov i serumrör. För blodfolat tas provet i EDTA-rör när som helst på dagen. Måltid påverkar ej. Skyddas helst för ljus. Centrifugeras i vanlig ordning

HCy: Tas i serum- eller plasmarör. Serum-HCy stiger med c:a 10% i timmen i rumstemp efter provtagningen p.g.a. läckage från blodkropparna och provet bör därför centrifugeras så snart som möjligt. Läckaget blir långsammare om provet tas i isvatten och några lab förordar EDTA-plasma för minimalt läckage. Däremot har lättare måltid, stas och kroppsläge mindre inverkan på mätresultatet än dag-till-dag-variationen.

MMA: Tas i serumrör. Måltid och tid på dagen påverkar ej. Provet skyddas för ljus. Centrifugeras i vanlig ordning.

Några vanliga feltolkningar

HCy under den övre ref.gränsen på c:a 15 $\mu\text{mol/L}$ tolkas ofta som acceptabel nivå.

Man missar då subklinisk brist på B12 o/e folater som har betydelse för hjärt-kärlsjukdomar och graviditetskomplikationer.

B12 o/e MMA inom referensområdena tolkas ofta så att funktionell B12-brist inte kan föreligga

Serumnivåerna av B12, MMA och HCy inom referensområdena tokas ofta så att klinisk B12-brist inklusive isolerad B12-brist i CNS inte kan föreligga

