

Carenza di vitamina B12

SINTESI

La vitamina B12 può essere assunta solo tramite l'alimentazione. La sostituzione con estratti di alghe (spirulina) o di funghi, apprezzata dai vegani, è quasi inefficace, poiché la forma di vitamina B12 presente in queste piante non può esplicare alcun effetto nel metabolismo umano.

La carenza di vitamina B12 è frequente, soprattutto in diversi gruppi a rischio: donne in gravidanza, vegani, persone con malattie gastro-intestinali, persone anziane, persone con HIV, alcolisti, tossicodipendenti, persone esposte al protossido d'azoto.

Meno del 20% dei pazienti con carenza di vitamina B12 soffre di anemia. I sintomi neurologici sono molto più frequenti → in caso di sintomi neurologici non spiegati, pensare sempre a una carenza di vitamina B12.

La misurazione di oltrocobalamina (HoloTc) migliora l'identificazione precoce di una carenza di vitamina B12. Il livello di vitamina B12 rimane a lungo nell'intervallo normale, anche se le cellule dell'organismo presentano già una carenza. Per valori di HoloTC < 50 pmol/l è opportuno determinare anche omocisteina, acido metilmalonico (MMA) e acido folico.

Gli autoanticorpi contro il fattore intrinseco (IF) e contro le cellule parietali gastriche non sono raramente rilevabili nei pazienti con carenza di vitamina B12. Questi sono importanti anche per la diagnostica di laboratorio: la vitamina B12 può risultare falsamente bassa se tali anticorpi sono presenti nel siero.

La vitamina B12 è poco tossica. Raccomandazione: proseguire la terapia finché tutti i sintomi associati alla vitamina B12 non siano risolti, anche se i valori di vitamina B12 si sono normalizzati.

Si raccomanda di integrare una sostituzione di vitamina B12 con folato e vitamina B6, in particolare nei pazienti anziani.

IMPORTANZA

La carenza di vitamina B12 è molto diffusa. I gruppi a rischio di carenza di vitamina B12 sono, oltre ai vegani e ai neonati allattati da madri vegane, le persone che seguono una dieta strettamente vegetariana, i pazienti anziani, le persone con malattie gastro-intestinali che comportano un assorbimento compromesso della vitamina B12 (gastrite atrofica cronica, autoanticorpi contro il fattore intrinseco (IF) e/o contro le cellule parietali gastriche, morbo di Crohn, celiachia, interventi di bypass gastrico), persone in terapia con farmaci (metformina, antiacidi o inibitori della pompa protonica), persone con HIV, alcolisti, tossicodipendenti, persone che inalano protossido d'azoto.

INTRODUZIONE

La vitamina B12 (cobalamina) può essere sintetizzata solo da batteri. Né le piante né gli animali ne sono capaci; l'essere umano non fa eccezione. Dipendiamo dall'apporto di questa vitamina tramite l'alimentazione. Alcuni microrganismi che vivono in simbiosi con animali, per esempio nel rumine dei ruminanti, producono vitamina B12. Essa si ritrova quindi nell'alimentazione, ad esempio in carne, pesce, latte, latticini e uova. Nel mondo occidentale, la vitamina B12 viene spesso aggiunta agli alimenti o assunta con preparati vitaminici. In un'alimentazione strettamente vegana, la vitamina B12 spesso manca quasi completamente.

Una carenza di vitamina B12 si manifesta clinicamente con stanchezza, debolezza, pallore e soprattutto con diversi sintomi neurologici e neuropsichiatrici. Questi ultimi sono causati da danni al sistema nervoso, come demielinizzazione e morte di cellule nervose nel sistema nervoso centrale e periferico. Un'anemia è presente solo nel 20% dei pazienti con carenza di vitamina B12. [1]

IMPORTANZA

Lo sviluppo di una carenza di vitamina B12 è, eccetto nel neonato, un processo di lunga durata. Questa evoluzione viene suddivisa in quattro stadi, riportati nella tabella 1.

Stadio 1	Subclinico. Il consumo supera l'apporto di vitamina B12. <u>Laboratorio:</u> La vitamina B12 è ancora nell'intervallo normale, HoloTC diminuisce progressivamente.
Stadio 2	Subclinico. <u>Laboratorio:</u> HoloTC è ridotta.
Stadio 3	Primi segni clinici. Stanchezza, debolezza, disturbi della concentrazione. <u>Laboratorio:</u> granulociti ipersegmentati. Omocisteina e acido metilmalonico (MMA) sono aumentati. HoloTC è ridotta e nel 50% dei pazienti anche la vitamina B12 è ridotta.
Stadio 4	Clinicamente manifesto. Alterazioni neurologiche, quali formicolii, sensazioni di intorpidimento, debolezza muscolare, difficoltà cognitive, sintomi psichici, demenza. <u>Laboratorio:</u> carenza di vitamina B12, HoloTC bassa, MMA e omocisteina aumentate, anemia macrocitica. I danni neurologici possono essere irreversibili, anche se vitamina B12, vitamina B6 e folato vengono sostituiti (vedi sotto).

Tabella 1: Quattro stadi dello sviluppo di una carenza di vitamina B12, valori di laboratorio e clinica.

La prevalenza di una carenza di vitamina B12 ancora subclinica (Stadi I e II) è nettamente più elevata rispetto a quanto ipotizzato in passato. Questa constatazione è stata resa possibile da un miglioramento continuo delle determinazioni di vitamina B12 e HoloTC nel laboratorio di routine.

IL PERCORSO DELLA VITAMINA B12 (COBALAMINA) DALL'ALIMENTAZIONE ALLA CELLULA

La vitamina B12 introdotta con l'alimentazione viene inizialmente legata nello stomaco alla proteina di trasporto aptocorrina (detta anche transcobalamina I), in modo da attraversare lo stomaco senza danneggiarsi. Nell'intestino tenue prossimale, viene liberata dall'aptocorrina tramite peptidasi pancreatiche e complessata con IF proveniente dalla mucosa gastrica. Gli enterociti dell'ileo effettuano pinocitosi del complesso vitamina B12/IF. Nei lisosomi degli enterociti, la vitamina B12 viene nuovamente liberata dal complesso e assorbita, a livello della membrana basale cellulare, nei capillari subendoteliali. Nel sangue, la vitamina B12 è legata a proteine di trasporto. La parte maggiore si lega all'aptocorrina e solo circa il 20% si lega alla transcobalamina II, formando il complesso HoloTC.

Solo come complesso HoloTC la vitamina B12 può essere assorbita dalle cellule dell'organismo ed esercitare il suo effetto biologico. La parte maggiore, legata all'aptocorrina, è biologicamente inattiva, ma rappresenta una riserva di vitamina B12.

LabPoint offre il profilo VITB12HOLO, che prevede la misurazione dell' HoloTC quando il livello di vitamina B12 è inferiore a 300 pmol/l.

	Valore di riferimento	Valore ottimale
Vitamina B12	145 – 569 pmol/l	> 300 pmol/l
HoloTC	> 37.5 pmol/l	> 50 pmol/l
MMA	< 271 nmol/l	
Omocisteina	< 12 µmol/l	< 10 µmol/l

ANALITICA DI LABORATORIO RACCOMANDATA PER CONFERMARE UNA CARENZA DI VITAMINA B12

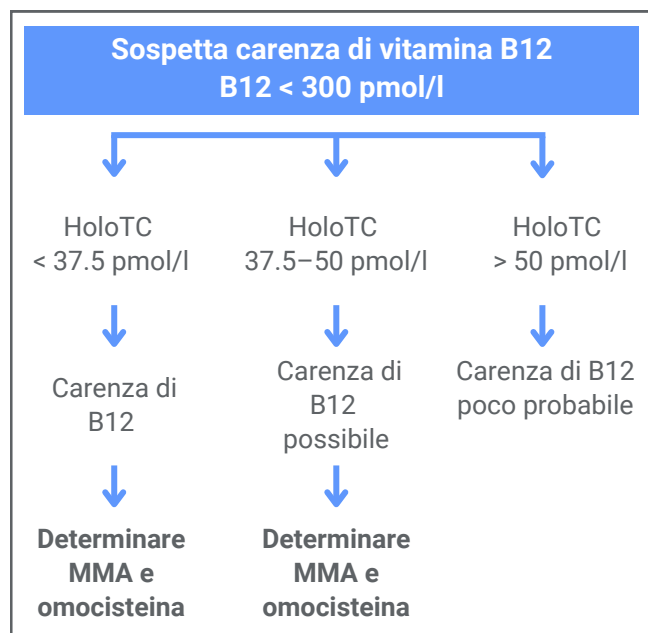


Figura 1: Albero decisionale con HoloTC in caso di sospetta carenza di vitamina B12.

Per LabPoint, l'intervallo di riferimento della vitamina B12 è tra 145 e 569 pmol/l, con un intervallo ottimale > 300 pmol/l. Per valori <145 pmol/l, una carenza di vitamina B12 è manifesta e una sostituzione è necessaria; tuttavia, è opportuno determinare anche HoloTC, poiché la carenza di vitamina B12 a livello cellulare può essere nettamente più marcata di quanto suggerito dal solo valore misurato di vitamina B12. La carenza di vitamina B12, che si manifesta tramite un valore di B12 basso (<145 pmol/l), un valore di B12 al limite (tra 145 e 300 pmol/l) e/o un quadro clinico corrispondente, dovrebbe essere completata con HoloTC secondo lo schema sopra riportato (Figura 1).

In caso di carenza manifesta di vitamina B12 (Figura 1, ramo a sinistra), la determinazione di MMA e omocisteina è utile per monitorare la terapia sostitutiva. Nella zona limite di HoloTC (Figura 1, al centro), la determinazione di MMA e omocisteina è utile per quantificare gli effetti biochimici della carenza.

Per valori di vitamina B12 < 300 pmol/l e HoloTC > 50 pmol/l, una carenza di vitamina B12 è improbabile (Figura 1, ramo a destra); una sostituzione di vitamina B12 è quindi nella maggior parte dei casi inutile. Con soli valori di vitamina B12 superiori a 300 pmol/l, può essere presente una carenza funzionale di vitamina B12 se HoloTC è inferiore a 50 pmol/l.

QUANTI PAZIENTI CON UN VALORE NORMALE DI VITAMINA B12 TRA 145 E 300 PMOL/L PRESENTANO UNA CARENZA FUNZIONALE DI VITAMINA B12?

Per chiarire questa domanda, 2000 campioni archiviati e anonimizzati con un valore misurato di vitamina B12 sono stati testati per HoloTC (Figura 2) [2].

È emerso che il 52% dei partecipanti presentava valori normali di vitamina B12 e di HoloTC (vitamina B12 > 145 pmol/l).

Il 21% dei partecipanti presentava sia una vitamina B12 bassa sia una HoloTC bassa, il che indica la presenza di una carenza manifesta di vitamina B12.

Il 25% dei partecipanti presentava valori di vitamina B12 compresi tra 145 e 300 pmol/l (nell'intervallo di riferimento), ma valori di HoloTC < 37.5 pmol/l. Ciò suggerisce una carenza funzionale di vitamina B12, nonostante i valori di vitamina B12 siano normali.

In questi partecipanti, le cellule non potevano assorbire una quantità sufficiente di vitamina B12 attiva.

Il 2% dei valori rientrava nella zona limite della vitamina B12, ma presentava una HoloTC elevata, probabilmente attribuibile al trattamento.

VITAMINA B12 E HOLOTC

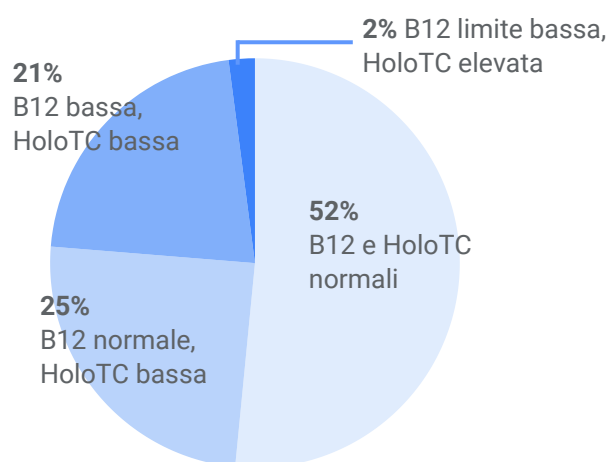


Figura 2: Valori di vitamina B12 e HoloTC in 2000 partecipanti non selezionati [2]

DIAGNOSTICA AGGIUNTIVA UTILE: ACIDO METILMALONICO (MMA), OMOCISTEINA E FOLATO

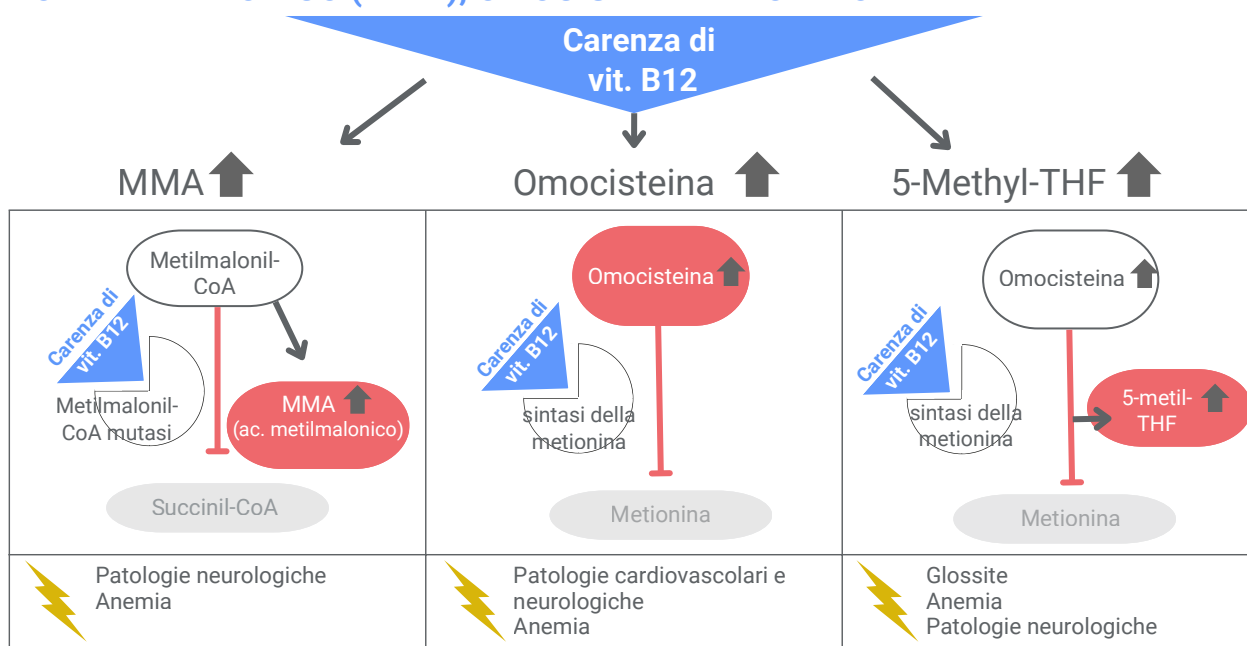


Figura 3: Effetti di una carenza di vitamina B12 sui tre principali pathway metabolici. Motivazione della misurazione di MMA e omocisteina in caso di carenza di vitamina B12 e durante la terapia sostitutiva.

Nei pazienti con un livello di vitamina B12 tra 145 e 300 pmol/l è opportuno includere MMA e omocisteina nella diagnostica. Il motivo risiede nelle funzioni della vitamina B12 nel metabolismo cellulare. Tre processi biochimici essenziali non possono avvenire senza vitamina B12:

1. La carenza di vitamina B12 aumenta l'acido metilmalonico (MMA). L'enzima metilmalonil-CoA mutasi, che catalizza l'isomerizzazione del metilmalonil-CoA in succinil-CoA, richiede vitamina B12 come cofattore. Pertanto, MMA è elevata in caso di deficit di vitamina B12, mentre la formazione di succinil-CoA è ridotta. Poiché il succinil-CoA è essenziale per la sintesi dell'eme, la sua carenza contribuisce in modo rilevante all'anemia tipica dei deficit di vitamina B12. Inoltre, livelli elevati di MMA causano una mielinizzazione difettosa. (Figura 3, sinistra)

2. La carenza di vitamina B12 aumenta l'omocisteina. L'enzima sintasi della metionina, che catalizza la trasformazione dell'amminoacido omocisteina in amminoacido metionina, richiede vitamina B12 come cofattore. Se la vitamina B12 manca, questo passaggio non può avvenire. Di conseguenza, il livello di omocisteina aumenta (→ omocistinemia, omocistinuria). Ciò favorisce l'insorgenza di malattie cardiovascolari e neurologiche, nonché l'anemia. (Figura 3, centro)

Attenzione: valori isolatamente elevati di omocisteina possono avere anche altre cause, come carenza di vitamina B6 o di acido folico, disturbi della funzione renale, ipotiroidismo o omocistinemia familiare. La degradazione dell'omocisteina attraverso altri pathway è supportata dalla vitamina B6.

3. La carenza di vitamina B12 porta a una carenza funzionale di folato: una carenza di vitamina B12 porta a una carenza di folato nella cellula, anche se con l'alimentazione viene assunto folato in quantità sufficiente. L'acido folico, sotto forma di tetraidrofolato (5-metil-THF), partecipa a diversi processi che prevedono il trasferimento di gruppi metile, tra cui la sintesi di acidi nucleici. La sintasi della metionina menzionata al punto 2 necessita di 5-metil-THF per il trasferimento del gruppo metile dall'omocisteina, producendo metionina. In caso di carenza di vitamina B12, l'acido folico metilato (5-metil-THF) rimane "bloccato" (cosiddetta trappola del folato). Anche se l'apporto di acido folico tramite l'alimentazione è sufficiente, ciò comporta una carenza funzionale di acido folico. Le conseguenze sono glossite, anemia e disturbi neurologici. (Figura 3, destra)

Conclusione:

- 1. Livelli elevati di omocisteina e MMA confermano una carenza di vitamina B12.**
- 2. Una carenza funzionale di acido folico può essere corretta tramite apporto di vitamina B12.**

VITAMINA B12 E DEMENZA

Già ai tempi di Thomas Addison era noto che i sintomi neurologici potevano far parte del quadro clinico di una carenza di vitamina B12.

Oggi la sostituzione di vitamina B12 viene utilizzata nei pazienti con sintomi neurologici nell'ambito di una chemioterapia. Anche pazienti con sintomi dello spettro autistico, ALS o segni di demenza vengono trattati con sostituzione di B12. Miglioramenti evidenti della sintomatologia si osservano soprattutto nei pazienti con demenza ancora lieve, ma non in quelli con sintomatologia avanzata. Uno studio rappresentativo condotto su oltre 300 partecipanti di età superiore ai 70 anni, sostituiti per 24 mesi con vitamina B12 e folato, ha mostrato concentrazioni di folato e vitamina B12 nel sangue aumentate di due-tre volte. Immagini RMN dopo la sostituzione hanno evidenziato una forte riduzione dell'atrofia della sostanza grigia rispetto alle immagini RMN effettuate prima della sostituzione; in alcuni punti lo spessore della corteccia è addirittura aumentato, il che indica che un'atrofia già esistente può essere in parte reversibile. [3] Ulteriori studi hanno mostrato un miglioramento delle capacità cognitive dopo sostituzione con folato e vitamina B12. A causa della complessità dei meccanismi biochimici, al momento non è possibile affermare con certezza se la sostituzione con vitamina B12, il folato o la riduzione di omocisteina e MMA indotta dalla sostituzione siano determinanti per il miglioramento dello stato neurologico. [3]

Dati del UFSP mostrano che in Svizzera ogni anno vengono registrati oltre 30'000 nuovi casi di demenza. Un'analisi dettagliata dello stato della vitamina B12 nei pazienti anziani, eventualmente con una sostituzione di vitamina B12, acido folico e vitamina B6, permetterebbe nelle fasi iniziali della malattia un approccio terapeutico efficace ed economico.

Conclusione: una sostituzione con vitamina B12 dovrebbe sempre essere ottimizzata con folato e vitamina B6.

TERAPIA DI UNA CARENZA DI VITAMINA B12

La sostituzione, oltre a una modifica dell'alimentazione, è l'unica opzione terapeutica in caso di carenza di vitamina B12. La sostituzione è sotto la responsabilità del medico curante; occorre tuttavia considerare l'automedicazione da parte dei pazienti. In presenza di sintomi neurologici tipici (stanchezza, indolenza, parestesie a mani e piedi, crampi muscolari, atassia, difficoltà di concentrazione, disturbi di reperimento delle parole) possono essere indicate iniezioni intramuscolari (i.m.) di idrossicobalamina. Una normalizzazione biochimica di vitamina B12 e HoloTC non è un'indicazione per interrompere la sostituzione; è anzi più opportuno interromperla solo quando la sintomatologia è migliorata in modo significativo. [3]

Esistono innumerevoli preparati orali da banco per la sostituzione di vitamina B12, in parte associati ad acido folico. Sono utili le compresse sublinguali per pazienti con malattie gastro-intestinali, poiché la parte maggiore della vitamina viene assorbita direttamente tramite la mucosa orale nel sangue, bypassando il tratto gastro-intestinale. Si possono ottenere livelli di vitamina B12 simili a quelli con iniezioni i.m., tuttavia il processo richiede molto più tempo. [4] Tuttavia, una revisione Cochrane ha classificato le prove come "deboli". [5]

I sovradosaggi sono rari ma descritti in caso di automedicazione non controllata: sono tipiche eruzioni cutanee di tipo acneico.

Autrici:

Questo articolo è stato redatto per LabPoint da Sig.ra **Dr. phil. nat. Brigitte Fierz, specialista di laboratorio, FAMH Chimica clinica, LabPoint** e Sig.ra **PD Dr. med. vet. Carine Gennari-Moser, consulente scientifica LabPoint** sulla base di conoscenze scientifiche attuali e di un'accurata ricerca.

Traduzione e revisione terminologica specialistica:

La versione italiana è stata tradotta, revisionata e verificata dal punto di vista terminologico dalla Sig.ra **Paola Jelmini, FAMH in chimica clinica, LabPoint**.

Conflitto d'interessi: le autrici dichiarano di non avere conflitti d'interesse in relazione al presente articolo.

© LabPoint SA – Tutti i diritti riservati.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfenbüttel B.H.R., Wouters H.J.C.M. et al. (2019) The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. Mayo Clin Inn Qual Out 2019; 3:200-21<https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>
2. Fierz W.M. Dati propri non pubblicati 2010
3. Smith A.D., Smith S.M. et al. (2010) Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Trial. Plos Online 5: e12244 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>)
4. Elangovan E., Baruteau J. (2022) Inherited and acquired Vitamin B12 deficiencies: which administration route to choose for supplementation? Front. Pharmacol. 13:972468
doi: 10.3389/fphar.2022:972468
5. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y et al. (2025) Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD004655.
doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3.