

ЕФЕКТИ НА ВИТАМИН В12 ДЕФИЦИТ ИЛИ НЕДОСТАТЪЧНОСТ ВЪРХУ БРЕМЕННОСТТА

В МОДЕРНИТЕ ХРАНИТЕЛНИ РЕЖИМИ ПРОДУКТИТЕ ОТ ЖИВОТИНСКИ ПРОИЗХОД ЧЕСТО СА ОГРАНИЧЕНИ. Това предопределя по-широко разпространение на витамин В12 дефицит или недостатъчност сред населението. На витамин В12 се отделя по-малко внимание и той се използва като суплемент по време на бременност и кърмене значително по-рядко, отколкото широко препоръчваните и приемани добавки на фолиева киселина. Въпреки натрупаните множество литературни данни за увеличаваната се честота на витамин В12 дефицит или недостатъчност той остава недооценен, особено при бременни жени и техните новородени деца.

Метаболизъм на витамин В12

Витамин В12, известен още като кобаламин, е най-сложно устроеният измежду всички представители от групата В витамини. Представлява хетероциклено съединение – коренов пръстен, наподобяващ порфириновия пръстен на хема, но е координационно свързан с кобалт, а не с желязо. Витамин В12 не се синтезира в животински организми, гъби или растения, а единствено от микроорганизми в присъствие на кобалт. Въпреки че чревната флора у човек може да синтезира витамин В12, хората не са в състояние да го усвояват, тъй като мястото му на синтез е дебелото черво, а мястото му на абсорбция е в тънките черва. Така в човешкия организъм витамин В12 се набавя основно чрез храна от животински произход (месо, риба, черен дроб, мляко и млечни продукти) или посредством хранителни добавки^[5]. В храната витамин В12 е свързан с протеини, известни като R-протеини, които се разграждат в стомаха от пепсин. Свободният витамин В12 се свързва с гликопротеина хаптокорин, секретирани от слюнката. В тънките черва панкреатичните протеази спомагат освобождаването на витамина от хап-

Въведение

Повратна точка в живота на жената е бременността, по време на която настъпват множество биологични, физиологични, емоционални и социални промени. Адекватното и разнообразно хранене по време на бременност е от изключително значение за нормалното ѝ протичане, оптималното развитие на плода и намаления риск от вродени аномалии^[1]. Хранителен режим, осигуряващ достатъчен енергиен внос и прием на белтъци, въглехидрати и мазнини, но дефицитен откъм микронутриенти, към които спадат и различни видове витамини, може да има негативни последици както за бременната жена, така и за развиващия се

плод^[2]. Добре известен е фактът, че фолиевата киселина е абсолютно необходима за нормалния растеж на майчините тъкани и за нормалното изграждане и функциониране на нервната система на плода. Освен нормални нива на фолиева киселина, важни и определящи за намаляване риска от неблагоприятни последици за бременността са и адекватните нива на витамин В12. Субоптимални нива на витамин В12 по време на бременност се свързват с риск от множество дефекти на невралната тръба, забавен интраутеринен растеж, прееклампсия, преждевременно раждане, раждане на новородено с ниско за гестационната възраст тегло и др.^[3,4]



g-р **Моника Тодорова Тошкова**,
доц. g-р **Даниела
Иванова Герова, гм**,
проф. **Бистра Цанева
Галунска, гф**

¹Катедра по Клинична
лаборатория,
Факултет по
медицина, МУ-Варна

²Катедра по
Биохимия, молекулярна
медицина и
нутригеномика,
Фармацевтичен
факултет, МУ-Варна

Ключови думи

Витамин В12
дефицит,
бременност,
метималонова
киселина,
хомоцистеин

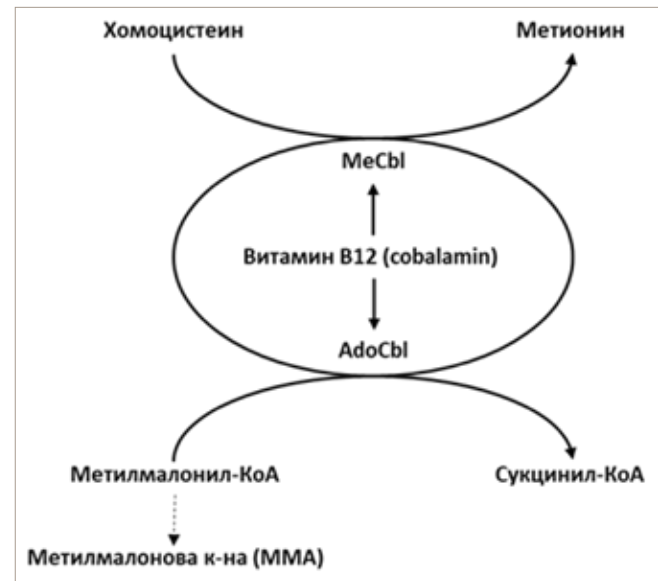
токорин, след което той се свързва с друг белтък, наречен вътрешен фактор (IF), секретирани от париеталните стомашни клетки. Комплексът витамин В12-IF се свързва със специфичен рецептор кубилин, разположен по апикалната повърхност на клетките от дисталния илеум, и се поема от тях посредством рецептор-медицирана ендоцитоза. След навлизане в клетката витамин В12 се освобождава от IF. Веднъж попаднал в плазмата, кобаламин има две възможности за по-нататъшния си транспорт – или да се свърже с хаптокорин, който да го транспортира до черния дроб или да се свърже с транскобаламин (холотранскобаламин, holo-TC)^[5]. Холотранскобаламин е единствената активна форма на витамин В12, която може да достигне до всички тъкани и клетки и да навлезе в тях посредством рецептор-медицирана ендоцитоза^[6]. Друг механизъм на усвояване на кобаламин е чрез дифузия в епителните клетки на илеум, когато той е в големи количества, например след прием на хранителни добавки с витамин В12. Holo-TC е единствената фракция от приетия с храната витамин В12, която е бионалична и отговорна за системното му разпределение в тъканите. Серумните нива на holo-TC се използват като маркер за биоактивен витамин В12, въпреки че представляват само 6% до 20% от общия серумен витамин В12^[7]. Останалите 70-80% от витамин се транспортират чрез белтъка хаптокорин. Комплексът витамин В12-хаптокорин е с все още неизяснени функции. Предполага се, че това е формата, под която витамин В12 се връща към черния дроб, превръща се в инертни във функционално отношение метаболити и се екскретират през жлъчката^[8,9].

Физиологичните коензимни форми

на кобаламин в клетките са метилкобаламин (MeCbl) и 5'-адеинозилкобаламин (AdoCbl). MeCbl е кофактор на ензима метионин-синтаза, важен за процеса на реметиране на хомоцистеин в метионин. Метионин е незаменима аминокиселина, универсален донор на метилови групи (едновъглеродни отломки). Намаленият прием на витамин В12 води до повишени нива на хомоцистеин и затруднена ДНК синтеза и ДНК метилиране. AdoCbl е кофактор на ензима метилмалонил-мутаза, който е отговорен за превръщането на метилмалонил-КоА в сукцинил-КоА, метаболит от цикъла на Кребс, важен както за енергийния метаболизъм на клетката, така и за биосинтезата на хем. Така при дефицит на витамин В12 се наблюдават и повишени нива на метилмалоновата киселина (Methylmalonic Acid, MMA)^[9].

Определяне статуса на витамин В12

Според *Сампос* и съавтори съвременният подход за оценка статуса на витамин В12 включва четири циркулиращи биомаркера^[10]. Два от тях са директни – тотален (общ) серумен витамин В12 и активен серумен витамин В12, оценяван чрез нивата на holo-TC. Другите два биомаркера са метаболитни – метилмалонива киселина (ММА) и хомоцистеин (tHcy). Първоначално въведен и широко използван в клинично-лабораторната практика е общият или тотален серумен витамин В12. Ограничението на този маркер следва от това, че той оценява едновременно както активния (свързан с транскобаламин), така и неактивния (свързан с хаптокорин) витамин В12. Така той се явява като ненадежден биомаркер



Фигура 1:

Коензимни форми на витамин В12 (MeCbl – метилкобаламин AdoCbl – 5'-адеинозилкобаламин)

за оценка на вътреклетъчните нива на витамина. Освен това нивата на тоталния витамин В12 се влияят неспецифично от променената експресия на белтъка хаптокорин при различни патологични и физиологични състояния (чернодробни, аутоимунни и онкологични заболявания, бременност), както и от голям брой аналитични интерференции^[10]. За разлика от тоталния витамин В12, серумният holo-TC (или т.нар. активен витамин В12) отразява оптимално нивата на витамина в клетката.

И при определянето на holo-TC са известни някои недостатъци – полиморфизъм на транскобаламина, аналитични интерференции, както и суплементиране с витамин В12^[11]. За оценка на витамин В12 статуса самостоятелното определяне на метаболитните биомаркери само по себе си също не е достатъчно. Нивата на метаболитния параметър хомоцистеин (tHcy) зависят както от дефицита на витамин В12, така и от дефицита на фолиева киселина (Фиг. 2).



Фигура 2: Роля на фолиева киселина и витамин В12 за нивата на хомоцистеин

От друга страна серумната концентрация на tHcy се влияе от редица неспецифични фактори – тиреоидна дисфункция, възраст, пол, намалена гломерулна филтрация^[12].

Вторият метаболитен параметър, MMA, не се влияе от хранителния прием на други микронутриенти и е един от най-специфичните маркери за оценка на витамин В12 статуса при всички възрастови групи, но в случай на запазена бъбречна функция.

Може да се обобщи, че поради неспецифично повлияване на посочените биомаркери от различни предвидими и непредвидими фактори, за адекватна оценка на статуса на витамин В12 се препоръчва използването на комбинация от поне два от тях^[13].

Най-честата комбинация е измерването на серумните концентрации на тоталния витамин В12 с последващо проследяване нивата на MMA^[14]. За определяне на т.нар. функционален В12 дефицит някои автори препоръчват използване на съвкупност от критерии, базирани на концентрацията на тотален серумен витамин В12 <148 pmol/L или в границите от 148 до 258 pmol/L и MMA >0.30 μmol/L, или tHcy >13 pmol/L при жени и tHcy >15 pmol/L при мъже^[15].

Витамин В12 дефицит и бременност

Недостигът на витамин В12 е сериозен здравен и обществен проблем. Тъй като витаминът заема централна роля в процесите на неврална миелинизация и развитие на мозъка, адекватните концентрации по време на бременност са от първостепенно значение за протичане на нормални растеж и развитие на плода. Новородени от майки без дефицит на витамин В12 имат достатъчно запаси от витамина за първите няколко месеца след раждането. Когато нивата по време на бременност са нормални, дефицитът преди 4-месечна възраст е рядко явление^[16]. Недостигът на витамин В12 е свързан с повишен риск от редица неблагоприятни перинатални усложнения – невромускулни нарушения, унесеност, в редки случаи церебрална атрофия, трудности при храненето, нарушения в растежа и развитието или анемия^[17,18]. Вероятно най-сериозната последица от дефицита на витамина по време на неонаталния период е нарушение в развитието и функцията на нервната система^[19,20].

Неврологични и когнитивни нарушения при деца

Новородени от жени без клинични прояви, но с диагностициран функционален дефицит на витамин В12, имат повишен риск от нарушено развитие на мозъка и дефекти на невралната тръба, които могат да бъдат необратими^[18,21]. В допълнение към неврологичната симптоматика, новородените могат да имат и други симптоми като хипотония, хепатоспленомегалия, анорексия, диария, наличие на необичайна пигментация по кожата и рядка коса. Най-често срещаната причина за дефицит на витамин В12 при новородени и кърмачета е фактът, че майките спазват строга вегетарианска диета и са с недостатъчни тъканни запаси на витамина по време на бременност и кърмене^[22]. Наличие на витамин В12 дефицит в ранна детска възраст е установен при деца, кърмени от майки на веганска, вегетарианска или лакто-ово-вегетарианска диета. Бляк съобщава за изоставане в развитието и т.нар. „синдром на детски тремор“, наблюдаван при деца от четири до единадесет месечна възраст, родени от майки вегетарианки в Индия, както и за случаи на деца от САЩ и Европа, на възраст от 6 до 10 месеца, със забавени двигателни умения, летаргия, раздразнителност и забавяне в развитието, кърмени от майки вегани или вегетарианки^[20]. Направено проучване в Холандия демонстрира, че деца до 1-годишна възраст, хранени с макроботиотични храни, имат забавено двигателно, речево и езиково развитие в сравнение с тези с включено месо в диетата. При последващо наблюдение за първите шест години от живота същите деца са показали по-лошо представяне при провеждане на когнитивни тестове, независимо от текущия си витамин В12 статус в сравнение с деца, хранени пълноценно и разнообразно^[23]. Някои проучвания доказ-

ват, че дори в случаите с корекция на витаминния дефицит в ранните етапи от живота на децата, последните е възможно да покажат данни за постоянни и дългосрочни неврологични и когнитивни увреждания, включително разгразнителност, анорексия, регресия в развитието и лош интелектуален прогрес^[16,23].

В тази връзка надеждно определяне на функционален витамин В12 дефицит по време на бременност е наложително и истинско предизвикателство. Дефицитът на витамин В12 корелира отрицателно с нивата на двата метаболитни параметъра – tHcy и MMA. Хиперхомоцистеинемията е доказано свързана с по-висок риск от многобройни и неблагоприятни последици за бременността, включително раждане на новородено, малко за гестационната възраст или вътрематочно забавяне на растежа, ниско тегло при раждане, индуцирана от бременността хипертония, дефекти на невралната тръба и преждевременно раждане^[24,25]. Редица проучвания са изследвали връзката между майчиния и фетален витамин В12, а няколко са оценили и доказателствата за функционален дефицит, използвайки биомаркерите tHcy и MMA. Проучванията показват наличие на силна положителна връзка между концентрациите в майчиното и феталното кръвообращение^[26,27]. Нивата на tHcy при раждане са силно зависими от нивата на майчиния и фетален витамин В12, а не от тези на фолиева киселина^[28,29]. Логична причина за посочения факт е широко разпространената по време на бременност фолиева добавка. Концентрациите на плазмената MMA, като маркер за функционална активност на витамин В12, са също показателно свързани с тези на витамин В12 при майките и новородените. Някол-

ко проучвания посочват преходно висока MMA в плазмата и урината на новородени до 6 месеца, но остава недоизяснен фактът дали това състояние се дължи на ниско ниво на витамин В12, или е свързано с аналитични проблеми при определянето на MMA^[16,30]. По-високата екскреция на MMA или tHcy при кърмените деца в сравнение с новородени, хранени с адаптирани млека, обогатени с витамини, предоставя аргумент за насърчаване на кърмещите майки да поддържат високи нива на кобаламин чрез диетата си или хранителни добавки. Този факт е от първостепенно значение за майките на макробиотични диети, тъй като строгата вегетарианска храна е свързана с повишен риск от развитие на дефицит на витамин В12.

Метаболитни нарушения при децата

Освен с неврологични и когнитивни нарушения, дефицитът на витамин В12, установен при бременни жени, се асоциира и с развитие на метаболитни нарушения при децата им. При проучване, проведено в Индия, се доказва положителна връзка между ниските майчини нива на витамин В12 и развитието на инсулинова резистентност, установена при техните деца на 6-годишна възраст^[28]. Нисък майчин витамин В12, измерен двукратно (през 18 и 28 г.с.), прогнозира по-висок индекс на инсулинова резистентност (НОМА-R) при поколението. Децата на майки с комбинация от високи концентрации на фолиева киселина, ниски концентрации на витамин В12 (<150 pmol/l), повишена MMA (>0.26 μmol/l) и tHcy (>10 μmol/l) са с установена висока инсулинова резистентност, въпреки че имат нормален индекс на телесната маса (BMI) на 6-годишна възраст. Като вероятна причина се приема съществуването на вътре-

маточен дисбаланс между двата свързани микронутриента – витамин В12 и фолиева киселина. Най-висок НОМА-R е установен при деца, чиито майки са имали най-ниски серумни концентрации на витамин В12 и най-високи измервания за фолиева киселина. При липса на приети насоки относно интерпретацията на стойностите на витамин В12, измерени по време на бременност, не може да се определи точно реалната степен на дефицит, но намерените високи нива на MMA и tHcy потвърждават дефицит/недостатъчност в по-голямата част от жените, включени в проучването^[31]. Новородените в Индия, които са средно със 700 g по-леки, имат повече подкожна мастна тъкан, повече интраабдоминална мастна тъкан и по-високи концентрации на хормоните инсулин и лептин, измерени в кръв от пъпа връв, в сравнение с европейските. Комбинацията от нарушен въглехидратен метаболизъм, свързан с диета с високо съдържание на въглехидрати и фолиева киселина и ниско съдържание на протеини и витамин В12 при бременни жени са фактори, водещи до последващо увеличаване честотата на захарен диабет, установен при техните деца, което е може би едно от обясненията за наблюдаваната диабетна епидемия сред индийското население^[32].

Друго проучване, проведено в Амстердам, предоставя доказателства за връзка между храненето на майките в ранните етапи на бременността и възможността за програмиране на кардио-метаболитното здраве на потомството^[33]. Изследвани са нива на витамин В12 и фолиева киселина в ранна бременност (13^{-ма} г.с.) и е установена връзка с рисков фактори, открити при потомството по-късно на 5-6-годиш-

на възраст: ниските майчини нива на фолиева киселина се обвързват с по-висок BMI, а ниските концентрации на витамин В12 – с повишена сърдечна честота при децата. Установените факти предполагат, че ниските витаминни нива в началото на бременността предопределят променена телесна вегетативна регулация при децата и допринасят за повишен риск от развитие на метаболитни и сърдечно-съдови заболявания на по-късен етап от живота.

Метаболитни нарушения при бременните жени

Освен с неблагоприятни последици за новороденото, недостигът на витамин В12 се свързва и с различни метаболитни нарушения при бременните жени – хиперхомоцистеинемия, инсулинова резистентност, дефектен синтез на невротрансмитери и мастни киселини. Няколко проучвания установяват интригуваща връзка между дефицита на витамин В12 по време на бременност и развитието на затлъстяване и гестационен захарен диабет (GDM)^[20,34,35]. Бременните жени с най-ниска концентрация на серумен витамин В12 и фолева киселина, измерени през 28^{-ма} г.с., са с най-висок BMI, а тези с най-високи концентрации на кобаламин и фолат – съответно с най-нисък BMI. Независимо свързани с нивата на витамин В12 са и други лабораторни параметри, свързани със затлъстяването – HOMA-R, глюкоза, триглицериди, HDL-холестерол, LDL-холестерол^[35]. При бременни жени с дефицит на витамин В12, дефиниран като концентрация на тотален В12 <200 pg/ml (или 148 pmol/l), рискът от развитие на GDM е повишен в сравнение с тези с достатъчност на витамина^[36]. Получените резултати поставят въпроса за причинно-следствената връзка – дали дефицитът на витамин В12

води до затлъстяване или затлъстяването е причина за намаляване на концентрациите на витамин В12 в периода на бременността^[36]. Витамин В12 играе основна роля в синтеза на ДНК, протеини и липиди. Заедно с фолевата киселина, витамин В12 е важен кофактор при синтеза на аминокиселината метионин от хомоцистеин^[37]. На митохондриално ниво, по време на окислението на мастните киселини, витамин В12 участва като коензим при превръщането на метилмалонил-КоА в суццинил-КоА. При дефицит/недостатъчност на витамина, процесът се потиска, а метаболизмът се пренасочва към увеличена липогенеза^[38]. Дефицитът на витамин В12 в човешките адипоцити променя тъканно специфични микро-РНК, водещи до неблагоприятен метаболитен фенотип и прекомерно натрупване на липиди^[39]. Следователно, бременни жени с дефицит или недостатъчност на витамин В12 са по-склонни към затлъстяване, инсулинова резистентност и едновременно с това – изложени на риск от развитие на GDM. Литературни данни сочат, че затлъстяването при жени, планиращи бременност, може да доведе до значително намаляване на циркулиращите концентрации на различни микронутриенти, необходими за нормалното протичане на бременността и развитието на плода^[35,40]. При бременни жени с наднормено тегло е установен повишен риск от развитие на редица малформации на плода, включително дефекти на невралната тръба и сърдечно-съдови аномалии^[40]. Стига се до въпроса дали съществува възможност подобни усложнения на бременността да се медуират от ниски нива на витамин В12 и фолева киселина, за които е известно, че участват в посочените фетални патологии^[40]. При потвърждаване на тези хипоте-

зи, най-адекватно би било за жени с наднормено тегло, планиращи забременяване, да се изисква прием на допълнителни витаминни добавки, включващи не само фолева киселина, но и витамин В12.

Заключение

Проучените литературни данни сочат, че адекватният майчин витамин В12 статус е от изключително значение за нормалното протичане на бременността и раждането. Витамин В12 обуславя нормалното протичане на невралната миелинизация, мозъчното развитие и растежа на плода и детето. Дефицитът му води до развитие на редица неблагоприятни последици както за бременните жени, така и за техните новородени. Широко разпространената практика да се приемат мултивитаминни препарати с ниски концентрации на витамин В12 от бременните жени, както и неадекватното определяне на статуса му чрез изследване единствено на тоталния витамин В12, водят до висока честота на недиагностициран функционален дефицит на витамин В12, би довело до намаляване на риска от появата на различни усложнения по време на бременност, чието предотвратяване трябва да бъде основна цел и задача на съвременната превантивна медицина. ■

книгопис:

На разположение в редакцията.