

# UPDATE ON VITAMIN B12 AND/OR FOLATE DEPLETION OR DEFICIENCY

**Prof.ssa Fabrizia Bamonti**

Biochimica Clinica

Laboratorio di "Biochimica Clinica, Fattori nutrizionali e Nutraceutica"

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche ed Odontoiatriche, Facoltà di Medicina e Chirurgia

Università degli Studi di Milano

Unità Operativa di Ematologia e CTMO, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Depletion or deficiency in our diet of certain group B vitamins, in particular cobalamin and/or folate, result in moderate hyperhomocysteinemia (hyperHcy). Adequate Folates, along with vit.B12, levels are necessary for cellular metabolism. Insufficient "folate status" (serum and erythrocyte concentrations) can result in the pathogenesis of several disorders in humans including anemia, birth defects, psychiatric disorders, and cancer. Naturally occurring food folates are usually polyglutamates. Folic Acid, the synthetic form, is monoglutamate and is found in enriched food products and supplements. An early diagnosis of cobalamin deficiency is crucial because of the latent megaloblastic anemia (which can be obscured by high folate intake) and possible, sometimes irreversible, neuronal cell damage. Recently, holotranscobalamin (HoloTC, or active B12), the transcobalamin II-cobalamin complex, representing the biologically active form of the vitamin (about 10-30% of total serum B12), is recognised by ubiquitous specific membrane receptors and could have high diagnostic value as marker of inadequate absorption. Several mechanisms (decreased dietary intake, reduced absorption, diminished hepatic uptake, increased urinary excretion) may explain vitamin deficiency in population, from pregnancy to old age. Based on our and other authors' studies, the evaluation of "homocysteine status" should include the assessment of Hcy, folate (S- and Ery-), vit. B12, HoloTC concentrations. Finally, we hope all clinicians will realize the importance of an early diagnosis and adequate treatment of vitamin deficiency in seemingly healthy subjects: an important contribute to the preventive public health.

### SCHEMA METABOLICO

**Folato/i**  
termine generica per indicare tutti i composti della famiglia dei pteroilglutammati:  
**VITAMERI = CONDIZIONE CON ATTIVITÀ VITAMINICA ED ANTIOSSIDANTE**  
**azioni essenziali per un normale metabolismo**  
- strutturalmente correlati e metabolicamente interconvertibili  
- indispensabili per la sintesi di:  
- nucleotidi purinici e pirimidinici  
- metionina dall'omocisteina

**Fabbisogno giornaliero**  
per adulti sani è di circa **200 µg**.  
Durante la gravidanza il fabbisogno raddoppia (**dieta attinge dalle riserve materne per il proprio sviluppo**)  
**RUOLO IMPORTANTISSIMO** nella **PRIME FASI dello SVILUPPO EMBRIONALE** una carenza nelle donne nelle prime fasi di gravidanza (1°-29° giorno dal concepimento) → **rischio malformazioni** (difetti tubo neurale, anencefalia, spina bifida, labiodentalici)

**VITAMINA B12 E FOLATO**  
• vitamine fotosensibili e idrosolubili  
• non sintetizzate dagli organismi ma assunte con la dieta + assorbite a livello intestinale (B12: ileo, folato: tenue)  
**fattori indispensabili per:**  
> metabolismo dei composti monocarbonilici  
> processi di proliferazione e differenziazione cellulare  
> eritropoiesi  
> sviluppo e mantenimento della guaina mielinica dei neuroni  
> sintesi dei neurotrasmettitori  
**HANNO VIE METABOLICHE CORRELATE**

**Vitamina B12**  
l'organismo umano è totalmente dipendente dai prodotti di derivazione animale introdotti dalla dieta (i microrganismi rappresentano la principale fonte di cobalamina nella catena alimentare)  
**Fabbisogno giornaliero per adulti:** 2-3 µg/die  
**dieta bilanciata ne contiene quantità abbondanti: riserve, se intatte, sufficienti per anni**

**OMEOSTASI VITAMINA B12**  
- **status normale:** B<sub>12</sub> deriva da dieta e/o depositi organici  
- **obbligazione al consumo:** dieta vegana e/o vegetariana, gastroenterici, malassorbimento gastro-intestinario  
**TURNOVER LENTO:** dopo 3-6 anni  
↓  
danni neurologici irreversibili anche in presenza di Folato nella norma

Fabrizia Bamonti  
MI 2013

### Folati

**TURNOVER RAPIDO**

**sierico (s-fol)**

- riflette la quantità circolante
- risente dei fattori quali dieta, alcool, trattamenti farmacologici

**intraeritrocitario (ery-fol)**

- presente all'interno degli eritrociti, dove non viene metabolizzato ma accumulato
- riflette le reali scorte organiche di folato: non risente immediatamente di fattori quali dieta, alcool, trattamenti farmacologici
- indica uno **stato nutrizionale a lungo termine** (3-4 mesi)

**Importanti antiossidanti**

**OMEOSTASI del FOLATO**

- **status normale**  
- Fol deriva da dieta e/o depositi organici  
**MA** a causa del suo **TURNOVER RAPIDO**
- **durante prime fasi di carenza** (tra i pasti)  
- Fol deriva da Fol extracellulare (circolo enteroepatico) ed è immediatamente utilizzabile
- **carenza prolungata**  
- ↓ progressivo **Fol sierico**  
- parallelo ↓ **Fol depositi epatici**  
- **recupero di scorte di Fol tramite "via di salvataggio"** da tessuti periferici non proliferanti metabolicamente inattivi (es. RBC)

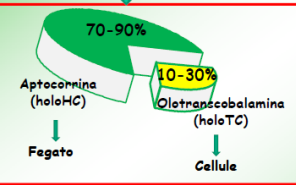
**FOLATO (naturale) ≠ ACIDO FOLICO (sintetico)**

Fabrizia Bamonti  
MI 2013

## Vit B<sub>12</sub> totale, HoloHC, HoloTC in circolo

### Vitamina B<sub>12</sub> e proteine di trasporto

- **fattore intrinseco (FI)**
- **tre transcobalamine (TCI, TCII, TCIII)**
- **A livello sierico la B<sub>12</sub> totale che viene dosata è quella che circola legata a:**
  - TCI e TCIII = **oloaptocorrine (HoloHC)**
  - TCII = **olotranscobalamina (HoloTC) o B<sub>12</sub> attiva**



**HoloHC** = complessi Cbl-TCI e Cbl-TCIII (80%) = **proteine di deposito**: si attaccano ai recettori specifici di superfici cellulari del fegato e del reticolo endoteliale. Si riempiono e si svuotano molto lentamente. **VITA MEDIA: 2 settimane**  
**Quando non si assorbe più B<sub>12</sub>, passano da 3 a 6 anni prima che i livelli sierici della B<sub>12</sub> totale scendano sotto i 200 pg/mL.**

**HoloTC** = complesso Cbl-TCII (20%) = **importante proteina di trasporto**, che ha i recettori specifici su tutte le cellule che sintetizzano DNA. **VITA MEDIA: solo 6 minuti**  
 Livelli sierici di HoloTC si abbassano molto rapidamente se assorbimento di B<sub>12</sub> è inadeguato. Bassi livelli di HoloTC spiegano che, **nelle prime fasi di deplezione di B<sub>12</sub>, adeguate quantità di vitamina non sono più portate nelle cellule che sintetizzano DNA.**

**HoloTC = indicatore molto più attendibile della B<sub>12</sub> totale quando livelli subottimali di vitamina normalizzano dopo supplementazione**

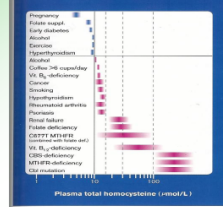
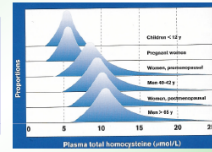
Fabrizio Bonatti  
MT 2013

## IPEROMOCISTEINEMIA

nota "marker" di rischio cardiovascolare

Ogni laboratorio deve determinare il proprio **INTERVALLO DI RIFERIMENTO** (2,5%-97,5% della distribuzione nella popolazione generale) **anche sulla base della metodica utilizzata**

- ✓ **5-15 µmol/L**
- ✓ **cut-off: <10 µmol/L**  
**<12,5 µmol/L se >65 anni**
- ✓ **definizione di iperomocisteinemia:**
  - moderata (12,5-30 µmol/L)
  - intermedia (30-100 µmol/L)
  - severa (>100 µmol/L)



### FATTORI che INFLUENZANO I LIVELLI di Hcy

- ✓ **sesto ed età** (stato ormonale, malassorbimento e diminuita funzionalità renale)
- ✓ **gravidanza**
- ✓ **stile di vita** (fumo, consumo di alcol e caffè, stato nutrizionale inadeguato)
- ✓ **fattori genetici** (difetti enzimatici)
- ✓ **farmaci** (antidolorifici, ipolipemizzanti, anti-idioma)
- ✓ **disordini gastrointestinali** (atrofia gastrica, celiachia, morbo di Crohn)
- ✓ **funzionalità renale compromessa**
- ✓ **ipotiroidismo**

Fabrizio Bonatti  
MT 2013