

B12 – VAŽNE MEDICINSKE ČINJENICE O AKTIVNIM I NEAKTIVNIM OBLICIMA U SASTAVU

Nije svejedno koji oblik vitamina B12 uzeti

Vitamin B12 naziv je za skupinu hemijski sličnih spojeva u čijem središtu se nalazi kobalt. Drugi naziv za ovaj vitamin je kobalamin. Vitamin B12 u sastavu dodataka prehrani ili lijekova nikada ne dolazi u hemijski čistom obliku, već uvijek u obliku u čijoj je strukturi za kobalt vezana neka kompleksna funkcionalna grupa ili ligand (1). Zavisno od tog za kobalt vezanog liganda, razlikuju se sljedeći oblici vitamina B12 (1,2):

- Cijanokobalamin (za kobalt je vezana cijano grupa)
- Hidroksikobalamin (za kobalt je vezana hidroksi grupa)
- Metilkobalamin (za kobalt je vezana metil grupa), zove se još i mekobalamin (3)
- Adenzilkobalamin (za kobalt je vezana adenzil grupa).

Prirodni izvori u hrani sadrže metilkobalamin, adenzilkobalamin i hidroksikobalamin (1). U namirnicama životinjskog porijekla vitamin B12 se nalazi pretežno u obliku adenzil- i hidroksokobalamina, dok se u mlijeku i mliječnim proizvodima, uz navedene, nalazi i u obliku metilkobalamina (4). Ljudi nisu sposobni da sintetišu korinsku jezgru koja je osnova strukture B12 vitamina te su u potpunosti ovisni o unošenju vitamina B12 iz hrane (5).

OBLICI VITAMINA B12 (6)

PRIRODNI OBLICI

(normalno prisutni u hrani i u tijelu)

HIDROKSIKOBALAMIN (parenteralni oblici)

BIOAKTIVNI KOENZIMI

(učestvuju u metaboličkim reakcijama):
METILKOBALAMIN ILI MEKOBALAMIN
ADENOZILKOBALAMIN

SINTETSKI OBLICI

Bez biološke funkcije

CIJANOKOBALAMIN

Neefikasan bez konverzije, brzo se izlučuje, opasnost od niskotoksičnog potencijala cijanida u sastavu

U suplementima se tipično nalaze metilkobalamin i cijanokobalamin (7). Cijanokobalamin je sintetska forma vitamina B12 i ne nalazi se u prirodi (7,8). Smatra se najstabilnijom formom vitamina B12 zbog liganda cijano skupine koja posjeduje najveću prijemčivost za kobalt(9). Zbog toga se cijanokobalamin predstavlja kao najstabilnija forma vitamina B12 na visokim temperaturama (9).

Hidroksikobalamin je oblik vitamina B12 koji se uglavnom nalazi u parenteralnim formama, rijetko u peroralnim (9).

Bez obzira na oblike koji se nalaze u suplementima, postoje samo dvije forme ovog vitamina koje su aktivne u tijelu, a to su metilkobalamin i adenzilcobalamin (8). Neaktivni oblici vitamina B12, uneseni u organizam iz eksternih izvora, suplemenata ili lijekova, u organizmu se moraju pretvoriti u aktivne oblike: metilkobalamin i adenzilcobalamin (4). **Pretvaranje iz neaktivnih u aktivne forme je neophodno da bi vitamin B12 bio metabolički aktivan (10). Metilkobalamin i adenzilcobalamin su neophodni za hematopoezu, metabolizam neurona, sintezu DNK i RNK te metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina, odnosno sve za organizam važne funkcije vitamina B12 (11).**

Iako se cijanokobalamin zbog ekonomičnosti više primjenjivao u sastavu farmaceutskih preparata, danas se, zbog svojih prednosti za zdravlje, sve više primjenjuje metilkobalamin (12). Nakon što cijanokobalamin dospije u organizam, iz naprimjer nekog eksternog peroralnog farmaceutskog oblika, organizam ga odmah pretvara u metilkobalamin jer je u cijano obliku neiskoristiv. Metilkobalamin je, za razliku od cijanokobalamina, iskoristiv odmah po uzimanju bez potrebe za konverzijom jer je metilkobalamin sam od sebe aktivna forma (1). ***Nakon peroralne primjene apsorpcija cijanokobalamina je i inače izuzetno niska, a naročito u slučaju da postoji bilo koji problem sa želučanom sluznicom zbog čega nedostaje unutrašnji ili intrinsic faktor. Da bi se cijanokobalamin pretvorio u aktivnu formu metilkobalamin potrebno je vrijeme, više od 48 sati, a i tada se samo mala količina cijanokobalamina pretvara u aktivnu formu (9).***

U strukturi cijanokobalamina za kobalt je vezan ligand - cijano grupa. Iako se količina cijanida u sastavu cijanokobalamina smatra toksikološki beznačajnom, ljudi moraju ukloniti i detoksificirati molekulu cijanida, reducirati kobalamin u upotrebljivo +1 oksidacijsko stanje, a zatim enzimski pretvoriti kobalamin u jedan od dva metabolički aktivna koenzimska oblika, metilkobalamin ili mekobalamin i adenzilcobalamin.

Neadekvatna prehrana, defekti enzima i patološke promjene na tkivima mogu da doprinesu smanjenoj sposobnosti organizma da ostvari sintezu aktivnih oblika vitamina B12 iz cijanokobalamina (5).



Put transformacije neaktivnog oblika vitamina B12, cijanokobalamina, u aktivni oblik metilkobalamin ili mekobalamin (9)



Metilkobalamin je koenzim, u organizmu potreban za folat-ovisnu metilaciju, pri čemu uz pomoć metionin sintaze, nastaje metionin. Metionin sintaza ima ulogu u sintezi aminokiseline metionin iz homocisteina, a ovaj biohemijski proces se odvija u citosolu ćelije. Pogoršana funkcija metionin sintaze može uzrokovati nakupljanje homocisteina, čije su povišene količine u organizmu bitan faktor razvoja kardiovaskularnih bolesti. Također, nedostatak vitamina B12 ometa funkciju metionin sintaze što uzrokuje smanjenje količine tetrahidrofolata, a nakupljanje 5-metiltetrahidrofolata. Zbog smanjene količine tetrahidrofolata, stvara se i manje 5,10-metilentetrahidrofolata, koji je potreban za pretvorbu deoksiuridin monofosfata u deoksitimidin monofosfat, reakciju bitnu u sintezi DNA (13).

Kao koenzim, metilkobalamin ispoljava spektar aktivnosti i kliničke efekte koji nisu vidljivi sa drugim oblicima vitamina B12 koji nemaju koenzimsku ulogu (kao što je cijanokobalamin) (5):

- Oblik vitamina B12 koenzima, metilkobalamin ili mekobalamin, uspješno se primjenjuje u terapiji određenih vrsta anemija i ima prednosti u poređenju sa oralnom suplementacijom biološki neaktivnih formi B12 vitamina. Administracija metilkobalamina rezultira u potpunoj normalizaciji kod nekih poremećaja krvi i hematopoeze (5).
- Metilkobalamin u dozi od 500 mcg 3x/dan u trajanju od 4 mjeseca je doveo do poboljšanja somatskih i autonomnih simptoma (parestezije, peckanje, utrnulost, gubitak osjeta i grč mišića) te regresije znakova dijabetičke neuropatije (refleksi, osjet vibracija, slabost donjeg motornog neurona i osjetljivost na bol). Metilkobalamin je odlično podnošljiv bez pojave neželjenih efekata (5).
- Metilkobalamin, sam kao i u kombiniranoj terapiji sa kortikosteroidima, nakon 1 do 3 sedmice rezultira slično kao i monoterapija kortikosteroidima u liječenju Belove paralize, kada je riječ o oporavku funkcije n. facialisa, kao i poboljšanju skora na House-Breckmann skali (5).



Terapijska doza metilkobalamina iznosi minimalno 1500 mcg dnevno do maksimalne preporučene terapijske doze, 6000 mcg na dan. Nema dokaza o signifikantnoj terapijskoj prednosti doza većih od maksimalnih preporučenih terapijskih (5).

Nema dokaza o boljim terapijskim učincima vitamina B12 u parenteralnim oblicima (5). Podnošljivost metilkobalamina ili mekobalamina je odlična bez toksičnih efekata (5). Pored toga, ne postoji razlog za sumnju da se metilkobalamin ne bi mogao primjenjivati i u toku trudnoće (5).

CIJANOKOBALAMIN VS METILKOBALAMIN (9)

| | METILKOBALAMIN | CIJANOKOBALAMIN |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Porijeklo | Prirodno | Sintetsko |
| Hemijski oblik | Aktivna forma | Neaktivna forma |
| Metabolizam | Forma direktno aktivna po uzimanju | Neophodna konverzija u aktivnu formu za što je potrebno 48 sati; neophodna detoksifikacija cijano grupe |
| Ekskrecija | Duže vrijeme zadržavanja u tijelu, može se primjenjivati kod oboljenja jetre ili/i bubrega | Brža eliminacija, ne preporučuje se |
| Sigurnost | Siguran kada se uporedi sa drugim oblicima | Najmanji stepen sigurnosti u odnosu na ostale oblike |
| Efikasnost | Efikan u poređenju sa drugim oblicima | Najmanji stepen efikasnosti u odnosu na ostale oblike |
| Komercijalna dostupnost | Ekonomski skuplji Viša cijena | Ekonomski vrlo dostupan Niska cijena |

Primjena metilkobalamina ili mekobalamina obezbjeđuje biohemijsku i terapijsku prednost u odnosu na ostale neaktivne forme vitamina B12 (cijanokobalamin i hidroskobalamin) te je prvi izbor za korekciju manjka vitamina B12, kao i za liječenje određenih terapijskih stanja kod kojih metilkobalamin pokazuje terapijski učinak (5).

Reference:

1. Vitamin B12 Forms [Internet]. [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.b12-vitamin.com/forms/>
2. Fizikalno-kemijska svojstva | Definicija hrane [Internet]. [cited 2022 Apr 18]. Available from: <https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-b12/fizikalno-kemijska-svojstva/>
3. Methylcobalamin | C63H92CoN13O14P - PubChem [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Methylcobalamin#section=Wikipedia>
4. Izvori | Definicija hrane [Internet]. [cited 2022 Apr 18]. Available from: <https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-b12/izvori/>
5. Kelly G. The Coenzyme Forms of Vitamin B12: Toward an Understanding of their Therapeutic Potential. *Alternative Medicine Review*. 1997;2(6):13.
6. Vitamin B12 - An Overview [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://www.b12-vitamin.com/overview/>
7. Methylcobalamin vs. Cyanocobalamin [Internet]. Healthline. 2020 [cited 2022 Apr 12]. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/methylcobalamin-vs-cyanocobalamin>
8. Active form of vitamin B12. 2022 Apr 14 [cited 2022 Apr 18]; Available from: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5226/rr/764190>
9. METHYLCOBALAMIN – A BETTER OPTION THAN CYANOCOBALAMIN? – Dr Sanjayagrawal [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://drsanjayagrawal.in/methylcobalamin-a-better-option-than-cyanocobalamin-3/>
10. Metabolizam | Definicija hrane [Internet]. [cited 2022 Apr 18]. Available from: <https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-b12/metabolizam/>
11. Andrés E, Zulfiqar AA, Vogel T, Kaltenbach G. State of art of oral vitamin B12 (cobalamin) treatment in Biermer's disease (pernicious anemia). *Trends in Medicine*. 2018 Jan 1;18.
12. Vitamin B12 - Cyanocobalamin Versus Methylcobalamin [Internet]. [cited 2022 Apr 18]. Available from: <https://www.justvitamins.co.uk/blog/cyanocobalamin-versus-methylcobalamin/>
13. Funkcije | Definicija hrane [Internet]. [cited 2022 Apr 19]. Available from: <https://definicijahrane.hr/definicija/hranjive-tvari/vitamini/vitamin-b12/funkcije/>