

Poziom witaminy B 12 i kwasu foliowego w surowicy krwi u osób powyżej 65 roku życia

B 12 vitamin and folic acid serum levels in persons aged over 65 years

MARIA BARCIKOWSKA^{1,2}, KRZYSZTOF CZYŻEWSKI¹,
ANNA PFEFFER^{1,2}, TERESA ZAWITKOWSKA³

¹ Z Kliniki Neurologicznej AM w Warszawie

² Z Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN w Warszawie

³ Z Zakładu Medycyny Nuklearnej AM w Warszawie

STRESZCZENIE: Zbadano poziom witaminy B 12 i kwasu foliowego w surowicy krwi 25 osób z prawdopodobną chorobą Alzheimera, 33 osób z otępieniem wielozawałowym i 27 osób po 65 roku życia, bez zmian otępiennych. Jedynie u 2 pacjentów (8%) z chorobą Alzheimera stwierdzono obniżenie poziomu kobalaminy w surowicy. Średnie wartości poziomów obu witamin w grupie alzheimerowskiej i kontrolnej były podobne, a roczne leczenie substytucyjne 2 osób z niskim poziomem B 12 nie przyniosło efektu (red.).

SUMMARY: B 12 vitamin and folic acid serum levels were estimated in 25 patients with probable Alzheimer's disease, 35 patients with multi-infarct dementia, and in 27 non demented persons aged over 65. Decreased cobalamin levels was found only in 2 patients (8%) with Alzheimer's disease. Mean levels of both vitamins were similar in the Alzheimer and control groups. No discernible effects were yielded by year of substitutive treatment in the 2 persons with low B 12 levels. (Eds.)

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera/otępienie wielozawałowe/witaminy B 12/kwas foliowy

Key-words: Alzheimer's disease/ multi-infarct dementia/ B 12 vitamin/ folic acid

Poszukiwanie uleczalnych przyczyn otępienia utrudnia, z jednej strony zbyt pochopne rozpoznawanie choroby Alzheimera (ChA), a z drugiej przekonanie, że demencja jest oczekiwany i fizjologicznym następstwem procesu starzenia się. Istnieje jednak niewielka grupa pacjentów, u których można udowodnić na podstawie badań biochemicznych, że powodem otępienia są zaburzenia niedoborowe.

Do najczęstszych przyczyn w tej grupie należy awitaminoza witaminy B 12 (kobalaminy) i kwasu foliowego. Pamiętać jednak należy także o tym, że niektórzy autorzy wskazują także na możliwość występowania obniżonego stężenia kobalaminy w surowicy - w przebiegu ChA, co może mieć według nich pewne znaczenie patognomoniczne.

Malamud uważa, że przyczyną otępienia w 55% przypadków mogą być pierwotne zmiany degeneracyjne mózgu typu alzheimerowskiego: blaszki starcze i zwyrodnienie nerwowłókienkowe neuronów prowadzące w efekcie do zaniku mózgu. W około 25% przypadków demencji można uznać na podstawie danych z wywiadu i przebiegu klinicznego, że wielogniskowe uszkodzenie istoty białej i szarej mózgu, stwierdzane w tomografii komputerowej (TC) lub w badaniu magnetycznego rezonansu (MRI), spowodowane jest miażdżycą małych i dużych naczyń (Multi Infarct Dementia, MID). U około 15% pacjentów stwierdza się współistnienie obu tych procesów patologicznych.

U 8% chorych można udowodnić na podstawie badań dodatkowych, że przyczyną otępienia są zaburzenia metaboliczne (w tym niedoborowe), a także hormonalne. Z tego powodu oznaczanie stężenia witaminy B 12 i kwasu foliowego wchodzi do przyjętego zestawu badań w diagnostyce różnicowej otępienia.

BADANI

W Przychodni dla osób z ChA przy Klinice Neurologicznej AM w Warszawie przebadano 85 chorych, grupując ich według rozpoznania:

(1) 25 pacjentów z prawdopodobną ChA (średni wiek 67,4 lat),

(2) 33 chorych z MID (średni wiek 75,4 ± 8,2 lat), (3) 27 chorych z grupy kontrolnej (średni wiek 68,1 ± 8,5 lat). Byli to mieszkańcy śródmiejskiej dzielnicy Warszawy.

METODY

Każdy chory był najpierw badany neurologicznie, a następnie oceniano u niego stopień zaawansowania zaburzeń otępiennych, posługując się skalą "Mini Mental State" (MMS) Folsteinów z 1975 roku. Skalę tę wybrano jako najczęściej używaną w literaturze, a także najprostszą w użyciu dla lekarza, tym samym też możliwą do porównania z wynikami innych autorów. Prawdopodobne przyżyciowe rozpoznanie choroby Alzheimera polega na wykluczeniu wszystkich innych możliwych przyczyn otępienia na podstawie wywiadu i badań dodatkowych. Rozpoznanie demencji wielozawałowej (MID) opierano na powszechnie przyjętych kryteriach Hachinskiego i wynikach TC.

W przedziale od 5 do 20 punktów w MMS mieściło się 80% pacjentów z ChA, przy normie 25 do 30 punktów. Wśród chorych, u których rozpoznano otępienie wielozawałowe, 90% uzyskało liczbę punktów MMS między 15 a 25 punktów. Chorych bez cech demencji oceniono od 25 do 30 punktów.

Stężenie witaminy B 12 i kwasu foliowego oznaczano w surowicy krwi jednocześnie, używając zestawu "Micromedic B-12/Folate Comostat II". Stosowano metodę radioimmunokompetencyjną. Witamina B 12 była znakowa-

na ⁵⁷Co, a kwas foliowy ¹²⁵J. Wstępnie uwalniano oznaczane substancje, denaturując białka roztworem wodorotlenku sodu z zawartością cjanu potasu (pH 12-13). Czynnikiem specyficznym wiążącym dla witaminy B 12 był oczyszczony świński czynnik wewnętrzny, a dla kwasu foliowego beta-laktoglobulina - związane z mikrokrystaliczną celulozą. Fazę związaną od wolnej oddzielono przez wirowanie, aspirowano odsącz, a pozostały osad (faza związana) mierzono w liczniku scyntylacyjnym. Z odpowiednich krzywych odczytywano zawartość ilościową witaminy B 12 i kwasu foliowego w surowicy krwi. Czułość metody wynosi dla witaminy B 12 20 pg/ml, a dla kwasu foliowego 0,15 ug. Norma dla kobalaminy mieści się w zakresie od 225 do 1000 pg/ml, a dla kwasu foliowego od 2 do 19,7 ug/ml. Uzyskane wyniki opracowano statystycznie, posługując się testem korelacyjnym Pearsona.

WYNIKI

Statystyczna ocena danych wykazała tylko jedną znamioną (przy wysokim współczynniku istotności $p < 0,001$) zależność. Była to zależność ujemna. W grupie chorych z MID udowodniono w grupie kobiet, że wraz ze wzrostem poziomu witaminy B 12 we krwi, obniża się wartość liczbowa testu MMS.

W wyniku badań poza opisaną powyżej nie stwierdzono innej statystycznie znamiennej zależności między stężeniem witaminy B 12 i kwasu foliowego a rozpoznaniem klinicznym, wiekiem chorych, a także liczbą punktów uzyskanych w MMS w żadnej z badanych grup.

Uzyskano następujące wyniki oznaczeń stężeń kobalaminy w badanych grupach. Obniżenie wartości notowano w 3 przypadkach bez cech otępienia, w 1 przypadku w grupie MID i w 2 przypadkach ChA (razem u 6 kobiet). Wartości powyżej normy stwierdzono w 4 przypadkach w grupie kontrolnej i po 3 wśród chorych z ChA i MID.

W 2 przypadkach ChA zanotowano obniżone stężenia witaminy B 12. Pomimo podjętej próby leczenia substytucyjnego, po roku, liczba punktów w MMS obniżyła się u tych chorych

Tablica 1. Wyniki rocznej kuracji substytucyjnej witaminą B 12 u dwóch pacjentów z ChA, u których stwierdzono najniższe wartości stężeń kobalaminy w surowicy

Lp.	Wiek (lata)		Poziom B 12 (pg/ml)	MMS (liczba pkt.)
1	a	71	250	23
	b	72	300	14
2	a	64	191	19
	b	65	400	17

a -pierwsze oznaczenie

b -poziom witaminy B 12 w surowicy krwi po roku, po przebytej kuracji

wyraźnie, pomimo normalizacji poziomu kobalaminy w surowicy (tabl. 1).

W grupie osób z ChA zaobserwowano 1 przypadek obniżenia poziomu kwasu foliowego. Nie stwierdzono podwyższonych wartości stężenia kwasu foliowego w badanych grupach.

OMÓWIENIE

Paradoksalny, chociaż wysoce znamieny statystycznie wynik ujemnej korelacji poziomu kobalaminy w surowicy kobiet z otępieniem wielozawałowym można wyjaśnić faktem, że kobiety częściej poszukiwały pomocy lekarskiej, zaniepokojone zaburzeniami pamięci. Częściej też tym samym były leczone witaminami z grupy B.

Przedstawione wyniki świadczą o tym, że wśród 85 chorych w wieku starszym, mieszkających w śródmiejskich dzielnicach Warszawy, nie stwierdzono ani jednego przypadku pierwotnego niedoborowego zespołu awitaminozy B 12 i kwasu foliowego. Wydaje się to zaskakujące w porównaniu ze znanymi obserwacjami innych autorów.

W populacji ośrodków geriatrycznych procent chorych demonstrujących tego typu zaburzenia oceniano na od 7% do 10%, a nawet 15%. Powodem takiego stanu może być fakt częstego podawania chorym witamin z grupy B. Świadczy o tym wyraźnie podwyższony poziom kobalaminy w surowicy krwi aż u 10 badanych osobników. Dwu chorych (8%) z ChA miało obniżone stężenie B 12 w surowicy (w tym jeden na pograniczu normy). Jest to procent zbliżony do przytaczanych w literaturze. Istnieje

je także inna grupa badań, których wyniki są odmienne. Freeman opisuje, że żaden z jego 18 chorych z ChA nie wykazywał niskiego stężenia witaminy B 12, kwasu foliowego w surowicy.

Z badań Hectora wynika, że niedobór witaminy B 12 nie prowadzi do otępienia, a według Burnsa jest mało prawdopodobne, aby obniżenie poziomu witaminy B 12 bez współwystępującej niedokrwistości powodowało otępienie. Elsborg sugerował, że pierwotne jest pojawienie się demencji, a spadek stężenia kobalaminy jest wynikiem degradacji umysłowej, powodującej utratę łaknienia, a także z czasem niemożność przygotowania właściwych posiłków. Rola kobalaminy jako koenzymu reakcji przenoszenia rodników jednowęglowych jest dość istotna w metabolizmie DNA. Bierze ona udział w syntezie zasad purynowych i pirymidynowych, tworzących łańcuch DNA, poprzez wpływ na przemianę aminokwasów takich jak: histydyna, seryna, glicyna i metionina. Witamina B 12 także bierze udział w przemianie fosfolipidów, a wśród nich w biosyntezie choline. Znaczenie acetylocholine jest, jak wiadomo, kluczowe w procesach zapamiętywania. Kwas foliowy spełnia podobną funkcję, będąc koenzymem w reakcjach przenoszenia rodników jednowęglowych, odgrywa więc rolę w syntezie DNA, a także uczestniczy w biosyntezie choline. Zwrócono także uwagę na fakt, że niskiemu stężeniu B 12 towarzyszy wysoki poziom oksydazy monoaminy B (MAO-B) w płytkach krwi. Wydaje się, że w przypadkach ChA o późnym początku istnieje związek po-

między wysokim poziomem MAO-B a spadkiem stężenia kobalaminy.

Wydaje się, że spadek stężenia witaminy B 12 i kwasu foliowego u osób z ChA może być przejawem uogólnionego i bardziej złożonego zaburzenia metabolizmu cun, nie do końca jednak jeszcze zdefiniowanego i wymagającego badań.

Pomimo tego, że wśród badanej populacji chorych nie stwierdzono przypadku otępienia spowodowanego niedoborem kobalaminy lub kwasu foliowego, badania takie wydają się być potrzebne, ponieważ mogą wyłonić pojedyncze

nawet przypadki chorych z otępieniem, u których leczenie substytucyjne może spowodować poprawę kliniczną.

WNIOSKI

Wyniki naszych wstępnych badań mogą być podsumowane następująco:

1. W grupie osób z prawdopodobną chorobą Alzheimera obniżenie poziomu kobalaminy w surowicy zaobserwowano u 8% chorych.
2. Przeciętny poziom witaminy B 12 i kwasu foliowego w surowicy u chorych z ChA i OW nie różni się od grupy kontrolnej.

*Adres: Dr Maria Barcikowska, Klinika Neurologiczna AM,
ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa*