

Vitamin B12 og hjernen

fokus på pasienter med nevroutviklingsforstyrrelser

Sigrun Hope

Overlege, PhD

Avd for Nevrohabilitering Oslo Universit
etssykehus Norment senter for forskning
på mentale lidelser, Universitetet i Oslo

Vitamin B12 viktig for utviklingshemming

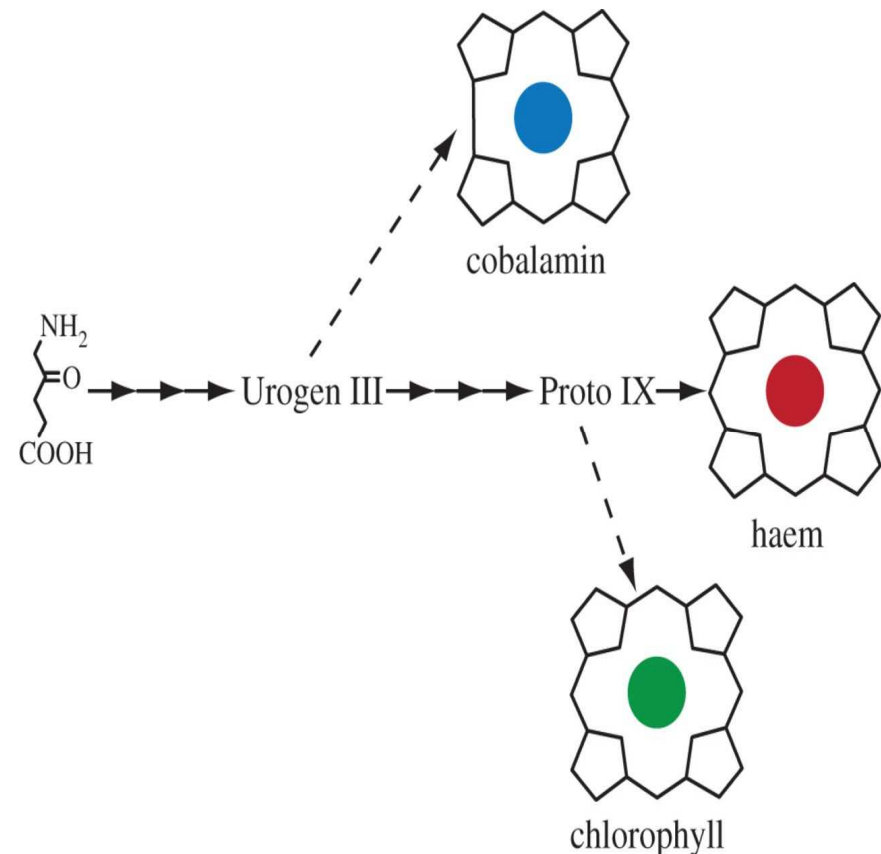
- Treatable intellectual Disability
- Arvelige mangler på vitamin B12: behandlingsbare årsaker til utviklingshemming
- Intracellulær vitamin B12- mangel gir ikke nødvendigvis lavt serumnivå av vitamin B12
- Arvelig mangel på intracellulær vitamin B12 gir vidt spekter av symptomer
 - Utviklingshemming, neurologiske symptomer som nevropati, ataxi, og psykisk lidelse
- symptomdebut kan være fra nyfødt til voksen [[48-51](#)].
- Vitamin B12 må omdannes til metylcobalamin eller adenosylcobalamin for å bli aktivt.
- Behandling med metyl vitB12 har nettopp blitt vist å bedre autistiske symptomer [[10](#), [11](#)]
- Metylfolat bedret og motorisk funksjon hos barn [[12](#)].
- Lavt nivå av metylcobalamin ble funnet i postmortem studier av ASD [[13](#)]

Er det områder i hjernen der vitamin B12 er spesielt viktig ?

- Mangel på vitamin B12 i svangerskap fører til hydrocefalus, forsinket lukking av fjerde ventrikkel
 - behandelbar (ref O,Dell og Whitely 1951)
 - En pasient med metylmalonsyre i urin og høy homocystein i blod: hydrocefalus som symptom (ref 2013)
 - Familie med kombinert chiari-malformasjon og vitamin B12 mangel
 - 5-10 metylentetrahydrofolat reduktase: alvorlig, assosiert med hydrocefalus
- Kasustikk også beskrevet lillehjerneaffeksjon, observert på MR – caput, som bedret seg ved tilskudd av vitamin B12
- Mangel på vitamin B12 hos voksne er assosiert med nevrokognitiv nedsatt funksjon
- Hvor blir vitamin B12 tatt opp hos fosteret ?
- Radiomerket vitamin B12 til gravide mus: (ref studie 1968)
- Nesten alle vev i fosteret fikk høyere konsentrasjon enn morens
- Høyt opptak i tarmlumen i tarmen
- I Binyrebark, jmf cortisol
- I Thyroidea
- Hjernen:
- Hypofyse pars intermedia og pars distalis (anterior hypofyse) (jmf veksthormon, prolaktin, kjønnshormoner)
- Choroid plexus (csf)
- Og area postrema (på grensen til 4 ventrikkel)

Kjennetegn vitamin B12

- Vitamin B12 er et vannløselig vitamin
- Består av en organisk ring som kalles [porfyrin](#)
- I midten er det et kobolt -atom
 - Og kalles cobalamin
- Strukturell likhet med
 - klorofyll (som inneholder magnesium)
 - heme (som i hemoglobin) som har jern-atom
 - finnes i oksygenbindene proteiner som [hemoglobin](#), [myoglobin](#) og [cytochromer](#),
 - (beskrevet en pasient som ble bedre av porfyri av vitamin B12)
- Vannløselig vitamin



Vitamin B12 er viktig for epigenetikk /metylering

- Forsøk ga vitamin B12 i tre mnd til eldre personer:
- Resultat:
- Nivået av vitamin B12 korrelerte med metyleringsgraden på 425 DNA regioner
 - Folsyre korrelerte med 173 regioner
 - Og homocysteine 11 regioner
 - Referanse:
 - The effects of long-term daily folic acid and vitamin B12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. Kok and Dhonukshe-Rutten et al

Kilder til vitamin B12

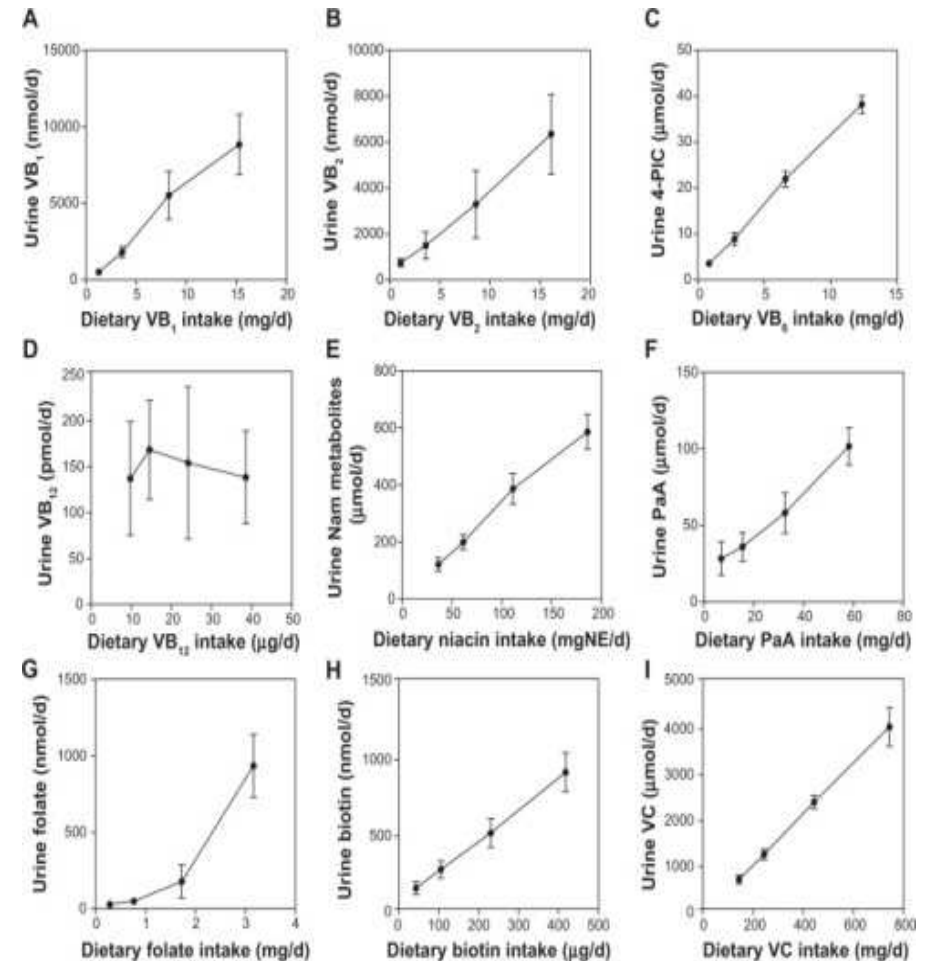
- Vitamin B12 lages av bakterier og arker (archae)
- Finnes i animalske produkter, kjøtt, melk, egg, fisk
- Men:
 - Finnes også i alger
 - Klamaeth algae product increases serum B12 og senker homocystein (ref Baroni 2009
 - En del mikroalger kan omdanne pseudocobalamin til aktiv vitamin B12
 - Vitamin B12 i drikkevann ? (pga bakterieproduksjon)
 - men ikke i vann som bruker revers osmose – Gupta et al 2016)
 - Finnes også i enkelte planter (Havtorn, Nori=tang), Soyabønne fermentert mat, sjøgress, kimchi.
 - Studie: serumivå av vitamin var like høyt hos de som fikk mye av B12 via vegetabiliske produkter som de som fikk kun fra animalske produkter

Hva regulerer vitamin B12 ?

- Arv og Miljø
- Kosthold
 - Mangel på animalsk mat
- Gener: varianter som påvirker opptak av vitaminet, frakten i blodet, omdannelsen til aktive varianter: påvirker serumnivået:
 - CD320, (transcobalaminreseptor) ,TCN2, (transcobalamin) ,ABCD4, (omdannelse til aktiv vitamin B12) ,MMAA, (metylmalonsyre) ,MMACHC, FOLR3, (folatreseptor) ,TCN1,FUT6, FUT2, CUBN, CLYBL,MUT, MTHFR (metylentetrahydrofolat reduktase)
 - » Ref Grarup et al, Dansk studie, 2013

Vitamin B12: utskillelse i urin: lite påvirket av inntak

- Vitamin B12 er vannløselig
- Derfor antatt at for høye nivåer er frie til å bli utskilt fra nyrene N
- Ny studie fant at økt inntak av vitamin B12 og folsyre førte til kun en liten endring i utskillelse .
- B12 var mindre “water soluble” enn de andre B-vitaminene i studien.
 - (studie av barn Tsuji et al 2011, Fukuwara 2009, Shibata et al 2014)



Høyt nivå av vitamin B12

hvilke tilstander er det assosiert med

- Ofte høyt ved innleggelse i sykehus i Norge
- Kreft
- Leversykdom
- Nyresvikt
- Hematologiske sykdommer
- Generell dødelighet hos pasienter med dårlig ernæring og uten kosttilskudd på sykehus

- Anoreksi

Hva har tidligere studier av vitamin hos autister funnet ?

- Tidligere studier av vitamin B12 ved autisme og nevroutviklingsforstyrrelser er små og få
- De har fokusert på vitamin B12 mangel
- Resultat: Tegn til lave nivåer av vitamin B12 in ND
- Svakheter/mangler:
- Kun to studier fra vestlige land: ingen fant lavt nivå. En studie: 18% hadde høyt nivå.
- Ingen studier har sammenlignet voksne pasienter
- Ingen studier har sammenlignet med en gruppe pasienter som har lignende sosiodemografiske kjennetegn
- Ingen har fokusert på forekomst av høye nivåer
- Ingen har kontrollert for konfunderende faktorer som lever og nyrefunksjon, inflammasjon
- Vanskelig å få friske barn som kontroller

Studie av gravide mødre:

- **Metode:**

- N= 1200 gravide :
- Registrerte bruk av vitamintilskudd (vitamin B12 og folsyre)

- **Resultat:**

- Gravide personer med høyt serumnivå av vitamin B12 (over 536 pmol/l) (referansenivå 150-650) hadde 2.5 ganger økt risiko for å få barn med autisme.
- Økt folsyre :også 2.5 risiko for å få et barn med autisme.
- Den høyeste risikoen var assosiert med høyt nivå av både vitamin B12 og folsyre. De som hadde nivå over 90% persentilen hadde 13 ganger økt risiko for autisme hos barnet (HR 13.7, 95% CI 6.5, 28.9)

- **Diskusjon:**

- B12 er viktig for DNA metylering (epigenetikk)
- Viktig for metylering [48] cellulær vekst og differensierg[49]
- Mødrenes høye vitamin B12 ved fødsel var assosiert med lav metylering av insulin-like growth factor (IGF-2) [50]
- Dyreforsøk viser at lang tid med høy folsyre endrer avkommets atferd
- Angst lignende atferd med ultrasonic vokaliseringer hos museunge (linked to autism in mouse models), og and hyperaktivitet .[42]

Vitamin B12-nivåer i schizofreni

- Schizofreni: en del likhetstrekk sosiodemografisk og genetisk
- Mange studier og metaanalyse:
 - Lav folsyre og normal vitamin vitamin B12 [42][43, 44].
 - I en studie var det lav folsyre og høy vitamin B12 men den høye vitamin B12 ble ikke kommentert [45]
- Postmortem hjerner schizofreni og autisme: begge hadde lavt nivå av vitamin B12 [13]

Hypotese

- Pasienter med utviklingshemming har ikke lave nivåer av vitamin B12
- Pasienter med nevrotviklingsforstyrrelser vil ofte ha høyt nivå av vitamin B12.
- Gjennomsnittsnivå vil være likt som hos friske kontrollpersoner og likt som hos schizofrenipasienter

metode

- Pasienter som var i klinisk behandling ble invitert til å delta i BUPGen-studien (n= 700)
- Journal-studie. De som hadde fått målt vitamin B12 er med i studien (n= 222)
- Hovedsakelig pasienter fra Nevrohabilitering på Ullevål, fra Kapellveien senter for autisme, og noen fra Sogn, Trondheim og Ahus.
- Friske kontroller var invitert til å delta via NORMENT- studie. Friske kontroller var ned til 12 år
- Schizofreni-pasienter ble innkludert via kliniske avdelinger i Oslo-regionen
- For å kunne sammenligne med barn, så fikk vi data fra 117000 personer som hadde tatt blodprøve i Vestfold fylke. Alle fikk da regnet ut en skåre alder, og kjønnsjustert, slik at vi kunne gjøre en sammenligning uavhengig av alder.

Resultater:

Table 1 Descriptives

		N	Mean	Standard deviation
Age, years	Neurodevelopmental Disorder	222	17 *	11
	Schizophrenia	414	30*	9
	Healthy controls	498	30*	10
Female Gender	Neurodevelopmental Disorder	222	27%	,44
	Schizophrenia	414	44%*	,50
	Healthy controls	498	44%*	,50
Folic Acid mmol/L (nutrion)	Neurodevelopmental Disorder	165	20	10
	Schizophrenia	315	16*	8
	Healthy controls	412	18*	7
Hemoglobin (hematology)	Neurodevelopmental Disorder	192	13,5*	1,5
	Schizophrenia	377	14,3	1,4
	Healthy controls	445	14,1*	1,2
ALT (liver function)	Neurodevelopmental Disorder	186	23	15
	Schizophrenia	414	33*	33
	Healthy controls	444	25	18
Creatinine_(kidney/muscle)	Neurodevelopmental Disorder	175	55	20,47
	Schizophrenia	393	73*	13,36
	Healthy controls	444	76*	13,92
Leukocytes (inflammation)	Neurodevelopmental Disorder	180	6,5	2,2
	Schizophrenia	379	6,4	2.0
	Healthy controls	445	6,1*	1,5

ase; ALT: alanine aminotransferase;

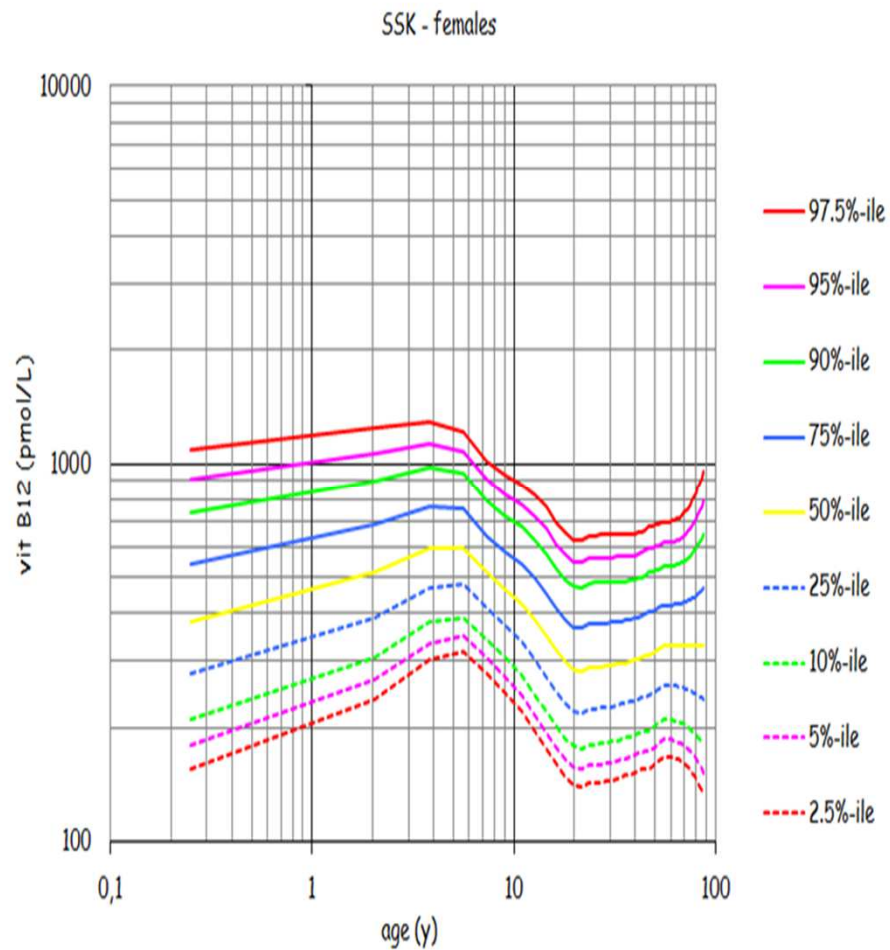
Hva var nivået av vitamin B12

Vitamin B12 serumnivåer i forskjellige diagnosekategorier av Nevroutviklingsforstyrrelser

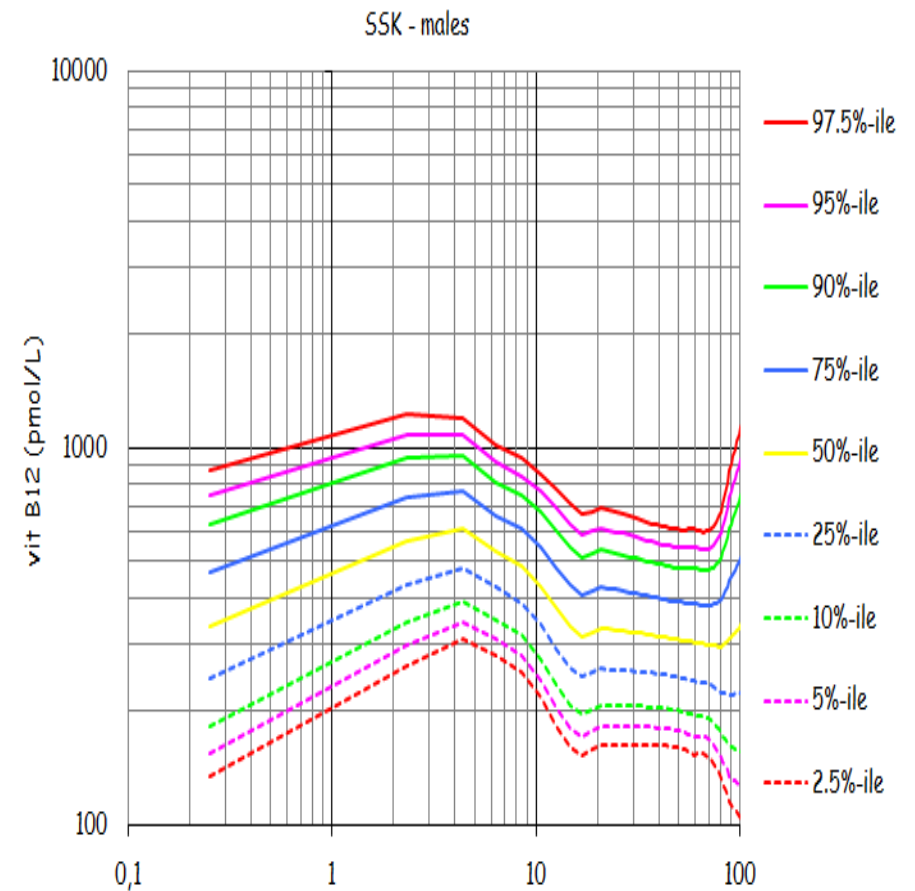
<i>Diagnostic category</i>	<i>N</i>	<i>Z-score</i>	<i>vitamin B12</i>
Infantile Autism	28	,16 (1,21)	561 (263)
Atypical autism	32	,04 (1,22)	437 (250)
Asperger's disease	62	,26 (1,08)	420 (172)
Pervasive Neurodevelopmental Delay NOS	40	,19 (.83)	437(162)
Language disorders	20	,26 (1,23)	549 (223)
Mixed delay of specific abilities and ND NOS	27	,36 (1,10)	521 (295)
Intellectual Disability	15	1,03 (1,10)	503 (182)

Vitamin B12 nivåer hos fastlegepasientene

Kvinner



Menn



	Diagnose gruppe	Serum vitamin B12 Mean (SD)	Vitamin B12 Z-score Mean (SD)
Barn under 12 år	Neurodevelopmental Disorder n=72	628(260)	,22 (1,12)
	Reference population		0.0 (1.0)
Ungdommer 12 -18	Neurodevelopmental Disorder n=77	416(170)	,27 (1,04)
	Schizophrenia n=14	344 (145)	,08 (1,14)*
	Healthy controls n=61	375(150)	,14 (0.96)
	Reference population		,00 (1,00)*
Voksne fra og med 19 år	Neurodevelopmental Disorder n=73	397(172)	,41 (1,16)
	Schizophrenia n=401	334 (137)**	-,02 (1,03)**
	Healthy controls n=429	335 (126)**	,04 (0,92)**
	Reference population		,00(1,00)**
Kombinert aldersgruppe	Neurodevelopmental Disorder n=222	478 (227)	,30 (1,11)
	Schizophrenia n=415	334 (137)**	-,01 (1,11)**
	Healthy controls n=489	340(129)**	,05 (0,93)**
	Reference population n=117634		,00 (1,0)**

Resultater oppsummert:

1. Gjennomsnittlig nivå av Vitamin B12, (justert for alder og kjønn i hht til referansepopulasjonen i Vestfold) var høyere hos pasienter med nevroutviklingsforstyrrelser enn hos friske personer ($p=0.004$),
2. Var også høyere enn hos schizofreni-pasientene ($p=0.0003$), og enn referanse-populasjonen ($p=0.0007$).
3. 18 % av pasientene hadde vitamin B12 over 650 mmol/l, som er den vanlige øvre referanse-grense
 1. Andel med høyt nivå var høyere enn i schizofrenigruppen (2%), friske kontroller(2%) og i referanse populasjonen (2.5%) .
4. Vitamin B12 var signifikant høyere etter at vi hadde kontrollert for mulige konfunderende faktorer: alder, kjønn, hemoglobin, folsyrenivå, kreatinin, ALAT, antall leukocytter ($p=0.008$).
5. Vitamin B12 var høyere hos pasienter som hadde hatt et tap av ($p<0.05$).

Diskusjon av funn i vår studie

- Viktigste funn: høyt nivå av vitamin B12 gjennomsnittlig.
- Studien støttes av nylig presentert studie av at høyt serumnivå i graviditet øker risiko for autisme
- Studien støttes av at høye nivåer er funnet i en rekke sykdommer, selv hos personer som ikke har tatt vitamin B12.
- Høy B12 over referansegrense: 5% hadde fått kreft-diagnose innen et år
- Feilkilder ?
- Skyldes dette at pasienter med utviklingsforstyrrelser spiser vesentlig annerledes enn friske personer og pasienter med schizofreni ?
 - Kontrollert for nivå av folsyre
 - Vitamintabletter om inneholder vitamin B12 i Norge, inneholder også folsyre
 - Vi har notert hvilke medisiner pasientene brukte og de fikk ikke vitamin B12-tabletter

Mulige patologiske mekanismer bak høyt nivå av vitamin B12

- Antistoffer mot vitamin B12: vanlig ved høy B12
- Antistoffer mot folsyre –reseptor (ser ut til å kunne gi økt B12 i en studie)
- Intracellulær B12-mangel ?
 - En kasustikk av to pasienter med CBL-C mangel er beskrevet å ha høy vitamin B12 i serum
- Oksidativt stress / apnøe?
- Vitamin B12 beskytter mot oksidativt stress
- Hos friske personer: høyt nivå av vitamin B12 i cerebrospinalvæske korrelerer med lavt nivå av antioksidant.
- Mus som blir utsatt for nattlig oksygenmangel (søvnapnø)
 - Får høyt nivå av vitamin B12
 - kobolt øker 100 ganger i hvit substans i hjernen
 - Mus som utsettes for anaerobe exercise: kobolt forsvinner fra milten
 - En enkelt voldsom fysisk aktivitet så sank kobolt i milten og forsvant fra hjernestamme
- Mangel på Cystin ?
 - Cystin er lavt hos pasienter med autisme
 - Cystin er viktig for antioksidant glutathion, og B12 er en viktig kofaktor i glutathion-pathways.
 - Hos bakterier: mangel på cystein får bakterier til å øke sin vitamin-B12 utskillelse
 - Klinisk inntrykk:
 - Mangel på cystin er veldig vanlig blant pasienter som undersøkes med metabolsk skreening

Oppsummert

Hjernen og vitamin B12

- Høyt nivå av vitamin B12 i svangerskap har vært vist å gi økt risiko for autisme hos barnet
- Museforsøk: vitamin B12 tas opp mye i binyrebark, hypofyse, thyroidea, choroid plexus.
- Våre upubliserte data: Pasienter med nevroutviklingsforstyrrelser ofte har høyt nivå av vitamin B12
- Ved høyt nivå av vitamin B12 Vær observant vedr mulige komorbide sykdommer
- Somatisk sykdom:
 - Kreft, lever, nyre, hematologi
 - Søvnapnø
 - Anoreksi
 - Hydrocephalus,
 - hypofyse, binyrebark, thyroidea

Takk for oppmerksomheten