

## **Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel des Patienten nachweisen: Praxis-Tipps zur Labordiagnostik**

Der Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel wird in der Labordiagnostik in der Regel als Parameter der ersten Wahl kostengünstig eingesetzt, hat aber eine limitierte Spezifität und Sensitivität – insbesondere bei Patienten mit Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumkonzentrationen zwischen 200 und 400 ng/l. Das Holotranscobalamin als aktives Vitamin B<sub>12</sub> besitzt eine höhere Sensitivität und Spezifität. Ein erniedrigter Holo-TC-Spiegel im Serum gilt daher als frühester Marker eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels. Funktionelle Tests wie die Messung von Homocystein und Methylmalonsäure – intrazelluläre Metabolite, die sich im Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel anreichern – können zur Verifizierung eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Defizits hilfreich sein.

### **Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel: Labordiagnostik unterstützt Diagnose<sup>1,23</sup>**

- Normbereich: Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>-Serumspiegel: 200 - 1.000 ng/l
- Serumwerte unter 200 ng/l: Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sicher
  
- Bei Serumwerten zwischen 200 und 400 ng/l: zusätzliche Messung von Holotranscobalamin (Holo-TC)
- Holo-TC-Serumwerte < 35 pmol/l: Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sicher
  
- Bei Holo-TC-Serumwerten zwischen 36 und 55 pmol/l: Messung von Methylmalonsäure (MMA) und/oder Homocystein. MMA und Homocystein häufen sich als intrazelluläre Metabolite von Vitamin-B<sub>12</sub>-abhängigen Reaktionen im Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel an.
- Bei MMA-Serumspiegeln > 300 nmol/l bzw. > 0,4 µmol/l und Homocystein-Serumspiegeln > 10 µmol/l: intrazellulärer manifester Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel

### **Diagnose Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel: Das gilt es zu berücksichtigen**

Der Biofaktor Vitamin B<sub>12</sub> wird im Darmlumen des distalen Ileums an den Intrinsic Faktor IF gebunden und über spezielle Rezeptoren der Darmschleimhaut resorbiert. Im Plasma erfolgt anschließend die Bindung eines Teils von Vitamin B<sub>12</sub> an Transcobalamin zu Holotranscobalamin (Holo-TC). Der größte Anteil von 70 bis 90 % wird jedoch an Haptocorrin gebunden – ein biologischer inaktiver Komplex, da nur Leberzellen und keine anderen Körperzellen über Rezeptoren zur Resorption verfügen. Ausschließlich Holo-TC kann als metabolisch aktive Form von Vitamin B<sub>12</sub> von allen Zellen über entsprechende Rezeptoren aufgenommen werden.

Bei der Bestimmung des Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub> wird nicht zwischen der metabolisch aktiven und inaktiven Form differenziert. Die alleinige Messung dieses Laborparameter gibt im sogenannten „Graubereich“ zwischen 200 und 400 ng/l daher keinen eindeutigen Hinweis, ob Holo-TC als alleinige metabolisch aktive Form von Vitamin B<sub>12</sub> in ausreichender Menge zur Verfügung steht. Es empfiehlt sich dann die zusätzliche Messung von Holo-TC im Serum.

Auch beim Holo-TC gibt es allerdings einen Graubereich zwischen 35 und 55 pmol/l, in dem ein eventueller Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel durch Bestimmung

weiterer Laborparameter – Homocystein und Methyl-Malonsäure (MMA) – diagnostisch abzuklären ist. Vitamin B<sub>12</sub> ist einer der Kofaktoren im Methionin-/Homocystein-Stoffwechsel; im intrazellulärem Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel steigen die Konzentrationen an Homocystein und MMA an (Messwerte siehe Kasten).

Aufgrund dieser physiologischen Zusammenhänge wird deutlich, dass die Messung von Holo-TC, Homocystein und MMA eine höhere Sensitivität und Spezifität hat als die alleinige Messung von Gesamt-Vitamin-B<sub>12</sub>:

- Holo-TC gilt als frühester Laborparameter eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangels.
- Erniedrigtes Holo-TC allein zeigt bereits die Entleerung der Vitamin-B<sub>12</sub>-Speicher.
- In Kombination mit erhöhtem MMA und Homocystein ist Holo-TC ein Indikator für einen metabolisch manifesten Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel. Dabei können klinische Symptome noch fehlen.
- Homocysteinwerte oberhalb 10 µmol/l können ebenfalls für einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel sprechen. Allerdings kann auch ein Mangel an Folsäure und Vitamin B<sub>6</sub> zu einer Hyperhomocysteinämie führen.
- Da die ersten klinischen Anzeichen eines Vitamin-B<sub>12</sub>-Defizits unspezifisch sind, ist bei insbesondere bei Risikopatienten wie Senioren, Herz-Kreislaufpatienten oder Diabetikern ein regelmäßiges Screening zu empfehlen.

#### **Zu beachten:**

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist die Aussagekraft der Vitamin-B<sub>12</sub>- und Holo-TC-Serumspiegel nur eingeschränkt möglich. Der Verdacht auf einen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel wird bei diesen Patienten über eine Verminderung von MMA im Serum nach Cobalamingabe diagnostiziert. Das heißt, bei Niereninsuffizienz wird die Messung von MMA vor und nach der Therapie mit Vitamin B<sub>12</sub> empfohlen.

„Bleibt der Vitamin-B<sub>12</sub>-Status weiterhin unklar, ist aufgrund der guten Verträglichkeit eine Supplementierung ratsam, deren Erfolg klinisch und anhand der Laborparameter verifiziert werden kann“, betont Prof. Karlheinz Reiners, Neurologe und Mitglied des wissenschaftlichen Beirates der GfB.

Fundierte und praxisnahe Informationen zur Labordiagnostik weiterer Biofaktoren finden Sie hier.

Lesen Sie auch das Review:

J. Frank, K. Kisters, OA. Stirban, S. Lorkowski, M. Wallert, S. Egert, MC. Podszun, JA. Pettersen, S. Venturelli, HG. Classen, J. Golombek.:

The role of biofactors in the prevention and treatment of age-related diseases. *Biofactors* 2021, 47: 522-550, IF 6.113

<https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/biof.1728>

#### **Literatur:**

<sup>1</sup> Reiners K: Vitaminkrankheiten. In: Hoffmann GF, Grau AJ (Hrsg): Stoffwechselerkrankungen in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 2004; 163-176

<sup>2</sup> Reiners K: Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel. Neurologische Langzeitschäden verhindern. *Nervenheilkunde* 2017; 7: 2-7

<sup>3</sup> Zum Beispiel [www.ganzimmun.de](http://www.ganzimmun.de). Die Referenzwerte können abhängig vom Labor leicht variieren.