

# Prehrambeni unos vitamina B12 među dobrovoljnim davateljima krvi

---

Krpan, Dajana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:983506>

Rights / Prava: [Attribution-ShareAlike 4.0 International / Imenovanje-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-02**

REPOZITORIJ

PTF OS

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

dabar  
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK**

Dajana Krpan

**PREHRAMBENI UNOS VITAMINA B<sub>12</sub> MEĐU DOBROVOLJNIM  
DAVATELJIMA KRVI**

DIPLOMSKI RAD

Osijek, srpanj 2024.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku  
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek  
Zavod za ispitivanje hrane i prehrane  
Katedra za prehranu  
Franje Kuhača 18, 31000 Osijek, Hrvatska

### Diplomski sveučilišni studij Znanost o hrani i nutricionizam

**Znanstveno područje:** Biotehničke znanosti

**Znanstveno polje:** Nutricionizam

**Nastavni predmet:** Dijetoterapija

**Tema rada** je prihvaćena na VIII. redovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2020./2021. održanoj 27. svibnja 2021.

**Mentor:** prof. dr. sc. *Ines Banjari*

**Komentor:** doc. dr. sc. *Sanja Mandić*, mag. med. biochem.

### Prehrambeni unos vitamina B<sub>12</sub> među dobrovoljnim davateljima krvi

*Dajana Krpan, 113128644*

**Sažetak:** Vitamin B<sub>12</sub> ima značajnu ulogu u sintezi DNA i neurološkoj funkciji te njegov nedostatak dovodi do hematoloških i neuropatskih poremećaja i neizravne kardiovaskularne bolesti. Sve je veći broj dokaza koji govore u prilog prehrambenog unosa vitamina B<sub>12</sub> i protektivnog učinka na oboljevanje od kolorektalnog karcinoma. Cilj istraživanja bio je analizirati prehrambeni unos ovoga vitamina u odrasloj populaciji. U istraživanju je sudjelovalo 63 dobrovoljna davatelja krvi koji su regrutirani na Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Osijek. Podatci su prikupljeni metodom intervjua. Ispitanici su ispunjavali semikvantitativni upitnik o učestalosti konzumacije namirnica koje su najvažniji prehrambeni izvori vitamina B<sub>12</sub> poput mesa, mlijeka i mliječnih proizvoda, jaja, ribe i morskih proizvoda te žitarica obogaćenih B<sub>12</sub> vitaminom. Ukupni unos vitamina B<sub>12</sub> kod ispitanika iznosio je od 1,40 µg do 55,19 µg na dan gdje su ispitanici ovog vitamina najviše unosili kroz meso i mesne prerađevine (37,5%), iz žitarica 35%, ribe i morskih plodova 13,4%, mlijeka i mliječnih proizvoda 8,2% i jaja 4,2%. Unatoč visokom unosu mesa i mesnih prerađevina, koji su potvrđeni kao najznačajniji čimbenik rizika za kolorektalni karcinom, značajan doprinos žitarica obogaćenih vitaminom B<sub>12</sub> mogao bi povoljno utjecati na pojavnost kolorektalnog karcinoma. Rezultati ovog istraživanja ukazuju na potrebu detaljnijeg istraživanja unosa vitamina B<sub>12</sub> kod opće populacije te podizanje svijesti o važnosti njegovog unosa za ljudski organizam.

**Ključne riječi:** vitamin B<sub>12</sub>; dobrovoljni davatelji krvi; prehrana; prehrambeni izvori vitamina B<sub>12</sub>

**Rad sadrži:** 45 stranica  
7 slika  
10 tablica  
1 prilog  
63 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** Hrvatski

### Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:

- |  |                 |
|--|-----------------|
| 1. izv. prof. dr. sc. <i>Mirela Lučan Čolić</i>          | Predsjednik     |
| 2. prof. dr. sc. <i>Ines Banjari</i>                     | član-mentor     |
| 3. doc. dr. sc. <i>Sanja Mandić</i> , mag. med. biochem. | član – komentor |
| 4. prof. dr. sc. <i>Ivica Strelec</i>                    | zamjena člana   |

**Datum obrane:** 12. srpnja 2024.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u** Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 18, Osijek.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

**University Josip Juraj Strossmayer in Osijek**  
**Faculty of Food Technology Osijek**  
**Department of Food and Nutrition Research**  
**Subdepartment of Nutrition**  
Franje Kuhača 18, HR-31000 Osijek, Croatia

### Graduate program Food Science and Nutrition

**Scientific area:** Biotechnical sciences

**Scientific field:** Nutrition

**Course title:** Diet therapy

**Thesis subject** was approved by the Faculty of Food Technology Council at its session no. VIII held on May 27, 2021.

**Mentor:** *Ines Banjari*, PhD, prof.

**Co-Mentor:** *Sanja Mandić*, PhD, assistant prof.

### Dietary Intake of Vitamin B<sub>12</sub> in Blood Donors

*Dajana Krpan*, 113128644

#### Summary:

Vitamin B<sub>12</sub> has an important role in the DNA synthesis and neurologic function. Its deficiency causes haematological and neuropathic disorders, and is indirectly linked to cardiovascular disease. Growing number of research shows that dietary consumption of vitamin B<sub>12</sub> could have positive effect on the occurrence of colorectal cancer. The aim of this research was to analyse its dietary consumption of vitamin B<sub>12</sub> among adults. 63 blood donors, recruited at the Department for Transfusion Medicine at the University Hospital Centre Osijek were recruited. Data was collected via interview. Participants filled in a semi-quantitative questionnaire about the frequency of consumption of the most important sources of vitamin B<sub>12</sub>, such as meat, milk and dairy products, eggs, fish and sea food, as well as cereals enriched with B<sub>12</sub> vitamin. The total intake of B<sub>12</sub> vitamin was between 1.40 to 55.19 mg per day. Participants mostly took this vitamin through meat and meat products (37.5%), cereals (35.0%), fish and sea food (13.4%), milk and dairy products (8.2%) and eggs (4.2%). Despite the high intake of meat and meat products, the high intake of cereals enriched with B<sub>12</sub> vitamin could also have beneficial influence to prevention and occurrence of colorectal colon cancer. Further research on dietary intake of vitamin B<sub>12</sub> vitamin in general population is needed, and it is necessary to increase the awareness of its importance for the human body.

**Key words:** vitamin B<sub>12</sub>; blood donors; diet; food sources of vitamin B<sub>12</sub>

**Thesis contains:** 45 pages  
7 figures  
10 tables  
1 supplements  
63 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

- |  |               |
|--|---------------|
| 1. <i>Mirela Lučan Čolić</i> PhD, associate prof | chair person  |
| 2. <i>Ines Banjari</i> , PhD, prof.              | supervisor    |
| 3. <i>Sanja Mandić</i> , PhD, assistant prof     | co-supervisor |
| 4. <i>Ivica Strelec</i> , PhD, prof.             | stand-in      |

**Defense date:** July 12, 2024

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 18, Osijek.

*Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ines Banjari na povjerenju, savjetima, utrošenom vremenu i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Jelena moja prijateljice, cimerice, kumo...Ti si bila moja mirna luka kada mi je trebao odmor i moj vjetar u leđa kada sam stala i gubila volju, hvala što si uvijek tu.*

*Zahvaljujem svome bratu i sestri koji su mi pružali podršku kroz čitavo studiranje i koji me neprestano prate na mom životnom putu.*

*Zahvaljujem svome ocu i majci što su nesebično pomagali, uvijek bili na raspolaganju kako bih mogla izvršavati svoje studentske dužnosti jer bez njih ne bih uspjela.*

*Posebno zahvaljujem svom suprugu Ivanu što je vjerovao u mene i prolazio sa mnom kroz sve dobre i loše dane te našoj kćeri Tari koja je bila moj razlog i motiv da nikad ne odustanem od snova.*

## Sadržaj

<b>1</b>	<b>UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>TEORIJSKI DIO .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>VITAMIN B<sub>12</sub> .....</b>	<b>4</b>
2.1.1	Izvori vitamina B <sub>12</sub> i preporučeni dnevni unos .....	5
2.1.2	Bioraspoloživost i stabilnost vitamina B <sub>12</sub> u ljudskom organizmu .....	7
2.1.3	Pohrana vitamina B <sub>12</sub> u organizmu.....	8
<b>2.2</b>	<b>METABOLIZAM, APSORPCIJA I IZLUČIVANJE VITAMINA B<sub>12</sub> .....</b>	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>DEFICIT VITAMINA B<sub>12</sub> .....</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>EKSPERIMENTALNI DIO .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1</b>	<b>ZADATAK.....</b>	<b>22</b>
<b>3.2</b>	<b>ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>22</b>
3.2.1	Ispitanici .....	22
3.2.2	Antropometrijska mjerenja .....	23
3.2.3	Opći upitnik .....	23
3.2.4	Procjena prehrambenog unosa vitamina B <sub>12</sub> .....	24
3.2.5	Analiza uzoraka krvi .....	24
3.2.6	Statistička obrada rezultata .....	24
<b>4</b>	<b>REZULTATI I RASPRAVA .....</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>36</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURA .....</b>	<b>39</b>
<b>7</b>	<b>PRILOZI .....</b>	<b>47</b>

## Popis oznaka, kratica i simbola

CRC	kolorektalni karcinom ili rak debelog crijeva
DNA	Deoksiribonukleinska kiselina
EFSA	Europska agencija za sigurnost hrane (eng. <i>European Food Safety Authority</i> )
IF	unutrašnji faktor
THF	tetrahidrofolat
RDA	preporučeni dnevni unos
THF	tetrahidrofolat
MCV	mean corpuscular volume
LDH	laktat-dehidrogenaza
TIBC	ukupna sposobnost vezanja željeza u tijelu (eng. <i>Total Iron Binding Capacity</i> )
LRNI	unos niži od donjeg referentnog intervala (eng. <i>Lower Reference Nutrient Intake</i> )
ALP	alkalna fosfataza
AST	aspartat- aminotransferaza
ALT	alanin- aminotransferaza
LD	laktat dehidrogenaza
GGT	gama-glutamil transferaza

## **1 UVOD**



Vitamin B<sub>12</sub> je metalo-organska komponenta topljiva u vodi koja ima značajnu ulogu u sintezi DNA i neurološkoj funkciji te njegov nedostatak dovodi do hematoloških i neuropsihijatrijskih poremećaja. Nedostatak vitamina B<sub>12</sub> uzrokuje i neizravne kardiovaskularne učinke kao što je hiperhomocisteinemija koja je važan čimbenik rizika za aterosklerozu. Povišena koncentracija homocisteina kao rezultat deficita vitamina B<sub>12</sub> i folata značajan je čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (Langan i Goodbred, 2017). Neke od kliničkih manifestacija deficita ovog vitamina su hiperpigmentacija, žutica, vitiligo, glositis, anemija, leukopenija, trombocitopenija, arefleksija, razdražljivost i dr. (Langan i Goodbred, 2017). Nalazimo ga isključivo u namirnicama životinjskog podrijetla, a količina u namirnicama se smanjuje s obzirom na termičku obradu. Njegov preporučeni dnevni unos iznosi 4 µg a u ljudskom organizmu neiskorišteni vitamin B<sub>12</sub> pohranjuje se u jetri i mišićima. Poluživot vitamina B<sub>12</sub> je od 1 do 4 godine a izlučuje se putem stolice i urina (Gille i Schmid, 2015).

Vežanje vitamina B<sub>12</sub> odvija se pomoću proteina haptokorina, unutrašnjeg faktora (IF) i transkobalamina (Gräsbeck, 2013). Parijetalne stanice želuca proizvode IF, a na njegovu proizvodnju utječu razni čimbenici poput gastrointestinalnih bolesti, upale želučane stijenke i neki lijekovi, što rezultira smanjenom apsorpcijom vitamina B<sub>12</sub> (Lachneru i sur., 2012).

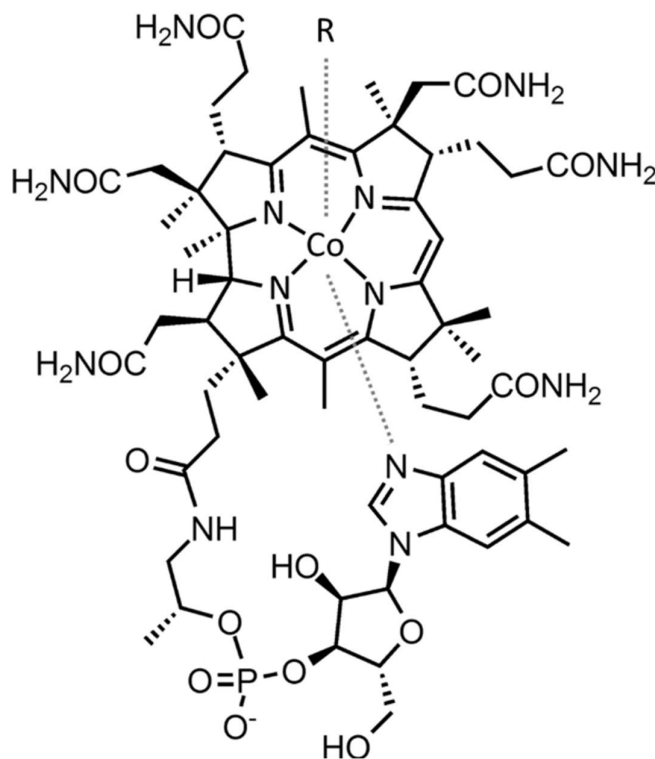
Vitamin B<sub>12</sub> sudjeluje u C-1 metabolizmu, regenerira metionin i sprječava akumulaciju homocisteina (Guéant i sur., 2013). Posljednjih godina se intenzivno istražuje uloga vitamina B<sub>12</sub> i folne kiseline na zdravlje, a neke studije ukazuju da bi mogao imati važnu zaštitnu ulogu u razvoju karcinoma debelog crijeva (CRC) jer adekvatnim unosom ovog vitamina smanjuje se razina oksidativnog stresa i citotoksični učinci (Padmanabhan i sur., 2019).

Cilj ovog rada bio je utvrditi unos vitamina B<sub>12</sub> kod dobrovoljnih davatelja krvi kroz namirnice koje uobičajeno preferiraju i konzumiraju.

## **2 TEORIJSKI DIO**

## 2.1 VITAMIN B<sub>12</sub>

Struktura vitamina B<sub>12</sub> je u usporedbi s ostalim vitaminima B skupine, najveća i najkompliciranija (**Slika 1**). U svojoj strukturi sadrži metalni ion kobalt i ima funkciju koenzima te pretvara hranu u energiju. Nalazimo ga u ljudskom organizmu u obliku metilkobalamina i 5-deoksiadenozilkobalamina. Metilkobalamin se nalazi u ljudskoj plazmi i citosolu stanica i služi kao kofaktor enzimu metionin sintazi dok 5-deoksiadenozilkobalamin služi za pretvorbu metilmalonske kiseline u jantarnu (Green i Miller, 2007). Vitamin B<sub>12</sub> djeluje kao koenzim pri prijenosu vodika i ima nekoliko metaboličkih uloga te sudjeluje u replikaciji gena, uključen je u metabolizam lipida, ugljikohidrata i proteina te ima vrlo bitnu ulogu u hemopoezi i sintezi DNA (Romain i sur., 2016). Također sudjeluje kao kofaktor u tri glavne reakcije kao što su pretvorba metilmalonske kiseline u sukcinil koenzim A, pretvorba homocisteina u metionin i pretvorba 5-metiltetrahydrofolata do tetrahydrofolata (Langan i Goodbred, 2017).



**Slika 1** Molekularna struktura vitamina B<sub>12</sub> (Froese i sur., 2018)

Posljedice deficita vitamina B<sub>12</sub> mogu biti od blagih poput umora do ozbiljnijih kao što su promjene na koži, neurološka oštećenja, makrocitna i megaloblastična anemija, leukopenija, trombocitopenija, periferna neuropatija i dr. (Langan i sur., 2017).

Vitamin B<sub>12</sub> sintetizira se isključivo pomoću mikroorganizama te ga čovjek u organizam unosi putem hrane. U organizam životinja vitamin B<sub>12</sub> dopijeva konzumiranjem trave ili zemlje koja je kontaminirana vitaminom B<sub>12</sub> ili bakterijama te meso preživača ima veću koncentraciju vitamina za razliku od drugih životinja (Gille i Schmid, 2015).

### 2.1.1 Izvori vitamina B<sub>12</sub> i preporučeni dnevni unos

Glavni izvori vitamina B<sub>12</sub> u ljudskoj prehrani su meso, mesne prerađevine, mlijeko, jaja, riba te ostali animalni proizvodi (**Tablica 1**). Pohrana vitamina B<sub>12</sub> kod životinja odvija se u jetri te se u njoj ujedno nalazi i najveća koncentracija ovog vitamina. Osim jetre vitamin B<sub>12</sub> nalazimo i u bubrezima te školjkama.

Količina B<sub>12</sub> vitamina u mesu različitih vrsta životinja varira pa se tako u mesu preživača pohranjuje više vitamina B<sub>12</sub> zbog količine kobalta koju unose putem prehrane. S druge strane biljke ne sintetiziraju ovaj vitamin te vegani i vegetarijanci imaju veći rizik za pojavu zdravstvenih problema uzrokovanih smanjenim unosom vitamina B<sub>12</sub>. Osobe koje ne konzumiraju namirnice životinjskog porijekla trebale bi unositi vitamin B<sub>12</sub> u obliku suplementacije (Zeuschner, 2013). Mlijeko i mliječni proizvodi ne sadrže veliku količinu vitamina B<sub>12</sub>, tek 0,3 do 0,4 µg/100 g, ali s obzirom na njihovu učestalost konzumaciju u prehrani ljudi značajno doprinose unosu vitamina B<sub>12</sub> u organizam. Jaje odnosno žumanjak sadrži od 0,9 do 1,4 µg/100 g vitamina B<sub>12</sub> te je unos količine kroz prehranu visok s obzirom na učestalost konzumacije ovog proizvoda. Jestive alge postaju sve popularnija namirnica a najčešće se konzumiraju sušena zelena alga *Enteromorpha sp.* i ljubičasta alga *Porphyra sp.* koje su bogate vitaminom B<sub>12</sub> u količini od 32 do 78 µg/100 g (Watanabe, 2014).

**Tablica 1** Prehrambeni izvori vitamina B<sub>12</sub> (Kožić, 2014; Frida fooddata, 2020)

Namirnice	Vitamin B <sub>12</sub> (µg/100g)	Namirnice	Vitamin B <sub>12</sub> (µg/100g)
<b>Meso i mesni proizvodi</b>			
Junetina	1,94	Teletina	1,30
Goveđa jetrica	100	Janjetina	1,90
Svinjetina	0,55	Jetrena pašteta	9,90
Šunka	0,8	Salama	1,30
Pileća jetrica	24,1	Slanina	0,65
Puretina	0,38	Kobasice	0,54
<b>Mlijeko i mliječni proizvodi</b>			
Mlijeko	0,36	Maslac	0,70
Sirevi	0,36	Majoneza	0,10
Jogurt	0,36	Vrhnje	0,20
<b>Riba i morska hrana</b>			
Pastrva	7,8	Jastog	6,30
Sardina	28	Hobotnica	36
Haringa	4,3	Skuša konzerva	7,69
Losos	3,2	Štuka	2,4
Tuna	2,8	Inćuni	3,5
Škampi	1,9	Som	2,20
Školjke	21,2	Smuđ	0,9
<b>Ostalo</b>			
Jaja	1,26		

Vegani zbog svog načina prehrane imaju veći rizik od deficita vitamina B<sub>12</sub> u organizmu s obzirom da ne konzumiraju namirnice animalnog podrijetla kao i vegetarijanci koji unatoč konzumiranju jaja i mlijeka ne zadovoljavaju dnevne potrebe vitamina B<sub>12</sub>. Danas na tržištu postoje razne vrste namirnica koje prirodno ne sadrže vitamin B<sub>12</sub> ili sadrže u malim količinama a koje su obogaćene vitaminom B<sub>12</sub> korištenjem različitih metoda. Takva vrsta proizvoda poput žitarica, povrća, fermentiranog graha, soje i dr. predstavlja dobar izvor vitamina B<sub>12</sub> kod populacije koja ne konzumira namirnice animalnog podrijetla. Također neke divlje jestive

gljive poput crne trube lat. *Cratellus Cornucopioides* koja sadrži od 1,09 do 2,65  $\mu\text{g}/100\text{ g}$  vitamina B<sub>12</sub> vrlo su popularna u vegetarijanskoj prehrani i dobar izvor B<sub>12</sub> vitamina (Watanabe, 2014). Skupina znanstvenika 2013. godine provela je veliku studiju te su prikupljali podatke o unosu mikronutrienata u različitim europskim zemljama. Rezultati studije pokazali su da je unos vitamina B<sub>12</sub> iz svakodnevne prehrane kod djece bio ispod preporučenog dnevnog unosa kao i za odrasle ali su ipak imali unos vitamina B<sub>12</sub> iznad vrijednosti (LRNI). LRNI je vrijednost unosa za koji se procjenjuje da je mala vjerojatnost da se optimalno zdravlje održi kroz dulje razdoblje (Mensink i sur., 2013).

Za odraslu populaciju preporučeni dnevni unos (RDA) vitamina B<sub>12</sub> kako bi se održavao adekvatan nivo vitamina u serumu, eritropoeza i ostale hematološke funkcije iznosi 4  $\mu\text{g}/\text{dan}$ . Za dojenčad i djecu u dobi od 7 mjeseci do 6 godina preporučeni dnevni unos je 1,5  $\mu\text{g}/\text{dan}$ , za djecu od 7 do 10 godina dnevni unos iznosi 2,5  $\mu\text{g}/\text{dan}$  dok kod adolescenata u dobi od 11 do 17 godina preporučeni dnevni unos iznosi od 3,5  $\mu\text{g}/\text{dan}$  do 4  $\mu\text{g}/\text{dan}$  (EFSA, 2019).

### 2.1.2 Bioraspoloživost i stabilnost vitamina B<sub>12</sub> u ljudskom organizmu

Povećanjem unosa vitamina B<sub>12</sub> po obroku njegova bioraspoloživost se smanjuje. U dozi od 1  $\mu\text{g}$  apsorpcija vitamina B<sub>12</sub> je 50%, u dozi od 5  $\mu\text{g}$  apsorpcija je 20%, dok je apsorpcija svega 5% u dozi od 25 mg što ukazuje na zasićenost apsorpcijskim mehanizmima (Robert i Brown, 2003). Kod zdravih ljudi bioraspoloživost vitamina B<sub>12</sub> unosom različitih namirnica iznosi za riblje meso oko 42%, ovčje meso 56%-89%, pileće meso 61%-66% dok se vitamin B<sub>12</sub> slabo apsorbira iz jaja i iznosi manje od 9 % (Watanabe, 2007). Intervencijske studije koje su provedene na laktoovovegetarijancima pokazale su poboljšanje statusa vitamina B<sub>12</sub> kod osoba koje su ovaj vitamin dugoročno unosili mlijekom i mliječnim proizvodima za razliku od osoba koje su vitamin B<sub>12</sub> unosili suplementacijom. Smatra se da su upravo mlijeko i mliječni proizvodi dobri nosači vitamina B<sub>12</sub> te doprinose njegovoj visokoj bioraspoloživosti (Mahalle i sur., 2019).

Apsorpcija vitamina B<sub>12</sub> u ljudskom organizmu složen je proces u kojem se oslobođeni vitamin B<sub>12</sub> iz proteina hrane veže za protein haptokorin u želucu čija je uloga vezanje vitamina B<sub>12</sub> iz sline. Proteolizom kompleksa haptokorina i vitamina B<sub>12</sub> pankreasnim proteazama u duodenumu oslobađa se vitamin B<sub>12</sub> te se veže za intrinzični faktor odnosno želučani protein u proksimalnom ileumu (Mahalle i sur., 2019).

Kompleks IF-a i vitamina B<sub>12</sub> ulazi u stanice sluznice ileuma endocitozom pomoću receptora stoga bioraspoloživost ovog vitamina ovisi o gastrointestinalnom sustavu. (Watanabe, 2007). Intrinzični faktor se u prisustvu kalcija veže za intestinalni receptor čime se omogućava apsorpcija vitamina B<sub>12</sub> kroz sluznicu u krvotok (Vuk, 2016). Preradom mesa i mlijeka a posebno termičkom obradom namirnica dolazi do izrazitog gubitka vitamina B<sub>12</sub>. S druge strane sirovo meso u usporedbi sa kuhanim mesom ima manju koncentraciju ovog vitamina, radi vlage i gubitka lipida tijekom kuhanja (Gille i Schmid, 2015).

### 2.1.3 Pohrana vitamina B<sub>12</sub> u organizmu

Kod normalnog prehranbenog unosa, vitamin B<sub>12</sub> brzo se akumulira iz pohranjenih rezervi u jetri (oko 60% ukupnih rezervi) i mišića (oko 30% ukupnih rezervi). S obzirom na svakodnevni unos ovog vitamina tjelesne rezerve variraju pa se kod zdrave osobe u jetri pohranjuje oko 1 µg/g tkiva jetre dok su srednje vrijednosti ukupnih tjelesnih rezervi od 2 do 3 mg (Kožić, 2014). Jetra i mišići nisu jedini organi koji služe za pohranu vitamina B<sub>12</sub>, on se također pohranjuje i u ostalim organima u količini 20-30 µg u hipofizi, bubrezima, srcu, slezeni i mozgu. Upravo način na koji se pohranjuje kao i poluživot vitamina B<sub>12</sub> koji iznosi 350-400 dana u ljudskom organizmu osigurava njegovu dostupnost i opskrbu u uvjetima deprivacije (Kožić, 2014).

**Tablica 2** Kobalamini u ljudskoj plazmi (Combs, 2008)

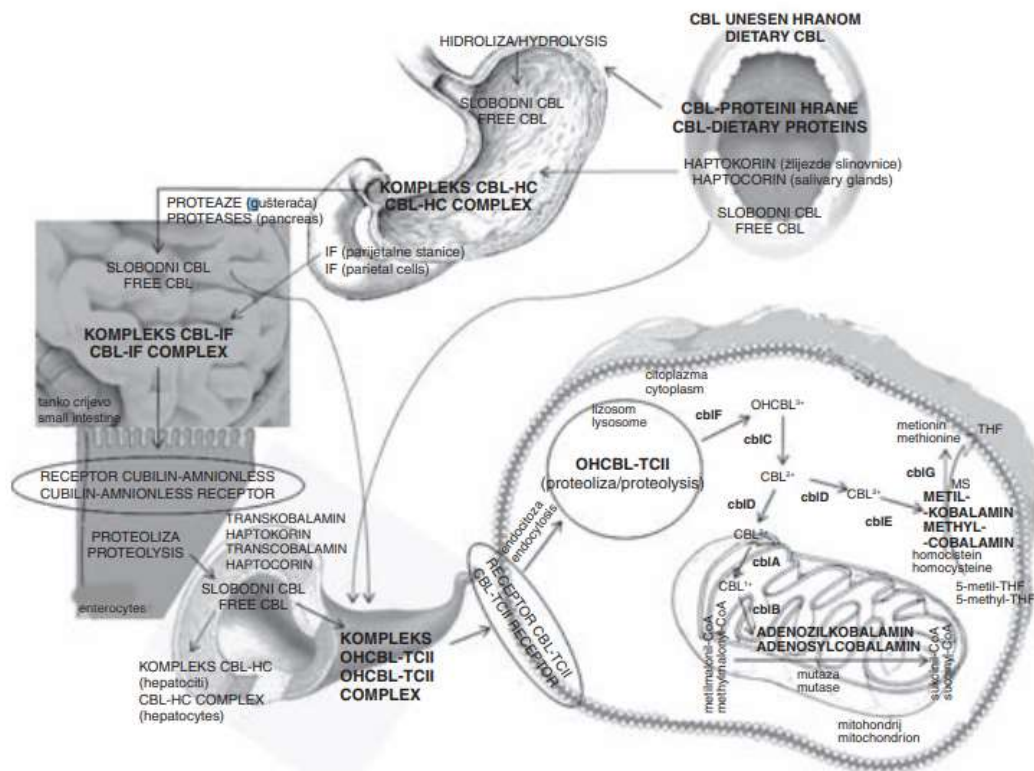
Kobalamin	Raspon [pmol/L]
Ukupni kobalamini	173-545
Metilkobalamin	135-427
Adenzilkobalamin	2-77
Cijanokobalamin	2-48
Hidroksikobalamin	5-67

Metilkobalamin je oblik vitamina vezan na haptokorin i dominantni je oblik vitamina B<sub>12</sub> u ljudskoj plazmi (60-80% ukupnog vitamina B<sub>12</sub>). Kod životinja i ljudi u krvnoj plazmi te u tkivima dominantni oblik je adenzilkobalamin (kod čovjeka oko 60-70 % ukupnog vitamina u jetri te oko 50% ukupnog vitamina u ostalim tkivima) koji je u jednakim količinama kao i metilkobalamin vezan za transkobalamin (**Tablica 2**). Koncentracije u krvnoj plazmi variraju ovisno o vrsti sisavaca (Combs, 2008).

## 2.2 METABOLIZAM, APSORPCIJA I IZLUČIVANJE VITAMINA B<sub>12</sub>

U ljudskom organizmu vitamin B<sub>12</sub> sudjeluje u dva metabolička procesa i to kao kofaktor dvama enzimima: citoplazmatskoj metionin sintazi i mitohondrijskoj metilmalonil-CoA mutazi (Green i Miller, 2022). Apsorpcija počinje u ustima nakon unosa hrane koja sadrži vitamin B<sub>12</sub> te tako vezan na bjelančevine hrane odlazi u želudac a slobodni odnosno ne vezani se apsorbira kroz sluzničnu membranu (**Slika 2**). Djelovanjem pepsina na bjelančevine hrane dolazi do oslobađanja kobalamina koji se veže na prijenosnu bjelančevinu glikoprotein haptokorin (HC) ili transkobalamin I, odnosno R- vezač kojoj pogoduje kiseli medij za vezanje kobalamina. Kompleks kobalamin-HC dolaskom u tanko crijevo izložen je djelovanju proteolitičkih enzima gušterače i alkalnog medija koji mu omogućavaju odvajanje od HC-a i vezanje za želučani glikoprotein, intrinzični faktor (IF) kojeg još nazivamo i S- vezač (Juras i sur., 2011). Kompleks kobalamin-IF putuje do distalnog ileuma te se veže za kompleks receptora, prelazi u citoplazmu enterocita a zatim se procesom proteolize iz kompleksa oslobađa kobalamin koji u slobodnom obliku prelazi u cirkulaciju. Oko 80 % kobalamina veže se za HC dok se 20 % veže za neglikoziranu bjelančevinu transkobalamin II (TC) koja se u cirkulaciji većinom nalazi u apo-obliku tj. kao slobodni transkobalamin . Vitamin B<sub>12</sub> vezan za TC prenosi se u tijelu do svih stanica, dok se vezan za HC prenosi samo do jetrenih stanica. Transkobalamin vezan za kobalamin zove se Holo-TC i u stanice ulazi nakon vezanja za receptor kubulin i TC-Cbl te ulazi u stanične lizosome endocitozom. Unutarstanični metabolizam kobalamina ima sedam koraka do stvaranje kofaktora adenzilkobalamina i metilkobalamina gdje je najviše kobalamina unutar stanice u obliku adenzilkobalamina zatim hidrokskobalamina a metilkobalamina je najmanje (Juras i sur., 2011).





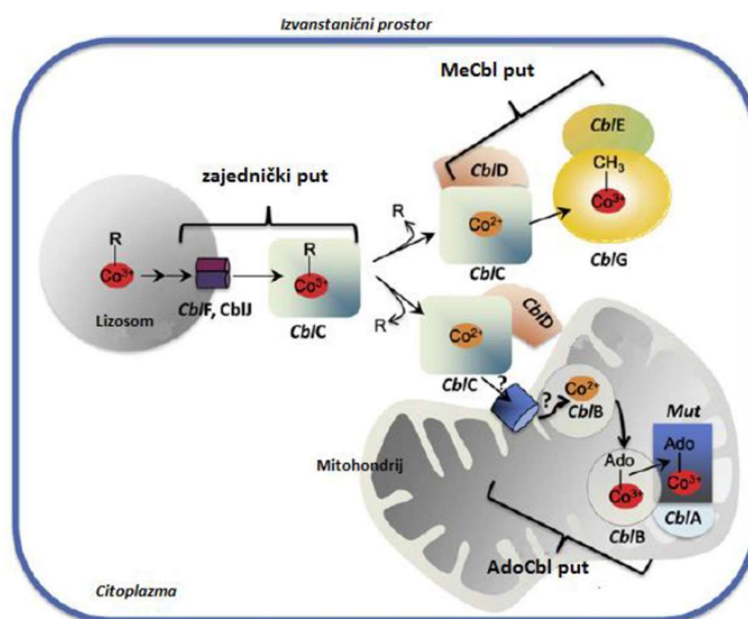
CBL – kobalamin, KOMPLEKS CBL-HC– kobalamin vezan za haptokorin, IF – intrinzični faktor, KOMPLEKS CBL-IF– kobalamin vezan za intrinzični faktor, KOMPLEKS OHCBL-TCII– hidroksokobalamin vezan za transkobalamin II, RECEPTOR CBL-TCII– receptor za kompleks kobalamina-transkobalamina II, MS – metionin sintaza, THF – tetrahidrofolat, 5-metil-THF– 5-metiltetrahidrofolat.

**Slika 2** Transport i metabolizam vitamina B<sub>12</sub> (Juras i sur., 2011)

U ljudskom organizmu vitamin B<sub>12</sub> sudjeluje u dva metabolička procesa i to kao kofaktor dvama enzimima: citoplazmatskoj metionin sintazi i mitohondrijskoj metilmalonil-CoA mutazi. S folnom kiselinom sudjeluje u sintezi DNA i metabolizmu proliferirajućih stanica (Green i Miller, 2007).

Unutarstanični put vitamina B<sub>12</sub> dijeli se na zajednički put, put metilkobalamina (MeCbl) i put 5'deoksiadenozilkobalamina (**Slika 3**). Vitamin B<sub>12</sub> za enzim metilmalonil-CoA koji katalizira metilmalonil CoA u sukcinil CoA, potreban je u obliku adenosilkobalamina. Za metilaciju homocisteina u metionin B<sub>12</sub> se nalazi u obliku metilkobalamina i ova reakcija se odvija u citoplazmi. Metilacija je katalizirana metionin sintazom dok je metionin potreban za adekvatnu sintezu proteina i kao prekursor za održavanje metilacijske sposobnosti preko sinteze S-adenozilmetionina. Za normalnu sintezu DNA potrebna je reakcija katalizirana

metionin sintazom. Pri sintezi metionina metilna skupina se prebacuje na homocistein te se putem folatnog derivata metiltetrahydrofolata (metilTHF) donira stvarajući tetrahydrofolat (THF). Prilikom konverzije serina u glicin THF se pretvara u metilentetrahydrofolat (metilenTHF) transferom jednog ugljika. Metilen THF se može ponovo prevesti u metilTHF i služi kao izvor ugljika za novu sintezu timidilata iz deoksiuridilata kako bi došlo do replikacije DNA (Gueant i sur., 2013.). Unatoč tome što sudjeluje u samo dva procesa u ljudskom tijelu u slučaju teškog deficita dolazi do megaloblastične anemije te periferalne i centralne neuropatije, stoga je izuzetno važan za funkcioniranje cijelog ljudskog organizma (Gräsbeck, 2013).



**Slika 3** Shematski prikaz metaboličkog puta vitamina B<sub>12</sub>, proteini koji sudjeluju u metaboličkom putu označeni sa CblA, CblB, CblC, CblD, CblE, CblF, CblJ i CblG za metionin sintazu, i Mut za metilmalonil-CoA mutazu (Kožić, 2014)

Neapsorbirani vitamin B<sub>12</sub> iz organizma se izlučuje putem stolice a dolazi iz hrane i žuči, odumrlih stanica, želučanog i intestinalnog sekrete te putem produkcije bakterija koje su prirodno prisutne u debelom crijevu. Međutim, kada je vitamin prisutan u velikim količinama u plazmi npr. nakon injekcije, tada se izlučuje i putem urina. Smatra se da je dnevni gubitak B<sub>12</sub> vitamina kod odraslih zdravih osoba oko 1,4 µg do 5,1 µg (O'Leary i Samman, 2011).

Vitamin B<sub>12</sub> ima važnu ulogu u sintezi DNA gdje prilikom deficita ovoga vitamina vode defektnoj sintezi DNA i pojavi megaloblastične anemije, regeneraciji metionina i održavanju

sinteze proteina i metilacijskog kapaciteta, izbjegavanju akumulacije homocisteina koji pridonosi vaskularnoj degradaciji, trombozi, degenerativnim bolestima poput koronarne arterijske bolesti, moždanog udara, Alzheimerove bolesti i osteoporoze (Guéant i sur., 2013).

Metode koje se koriste za mjerenje apsorpcije vitamina B<sub>12</sub> su Schillingov test, test apsorpcije kobalamina iz žumanjka jajeta, CobaSorb test, te test B<sub>12</sub> obilježen <sup>14</sup>C.

### 1. Schillingov test

Ovaj test se radi za procjenu apsorpcije vitamina B<sub>12</sub> ali test je koristan samo kod procjene perniciozne anemije te se danas koristi rijetko. Mjeri se apsorpcija slobodnog vitamina B<sub>12</sub> obilježenog pomoću radioaktivne tvari te se u organizam unosi oralno. Nakon 1 do 6 sati parenteralno se unosi vitamin B<sub>12</sub> od 1000 µg te na taj način jetra smanjuje preuzimanje obilježenog vitamina B<sub>12</sub>. Obilježeni vitamin se skuplja 24 sata izlučivanjem kroz mokraću te se mjeri njegov ukupni postotak. Ukoliko je postotak primjenjene doze vitamina B<sub>12</sub> ≥ 9 % radi se o normalnoj apsorpciji vitamina B<sub>12</sub>, ako je funkcija bubrega normalna a postotak vitamina B<sub>12</sub> <5% radi se o smanjenoj apsorpciji. Ovaj test ne mjeri apsorpciju za bjelančevine vezanog vitamina B<sub>12</sub> te ne može otkriti neuravnoteženo oslobađanje ovog vitamina iz hrane (Vuk, 2016).

### 2. Test apsorpcije kobalamina iz žumanjka jajeta

Modificiran Schillingov test gdje je označeni vitamin B<sub>12</sub> pomješšan sa žumanjkom iz jajeta, albuminom ili piletinom. Nedostaci su mu što je označeni vitamin B<sub>12</sub> radioaktivan i troškovi su visoki.

### 3. Coba Sorb test

Jedan od napouzdanijih testova za određivanje malapsorpcije vitamina B<sub>12</sub> koji se koristi u dijagnostičke i istraživačke svrhe. Temelji se na analizi cijanokobalamina koji se prevodi kao holotranskobalamin (holoTC) u serumu prije i nakon uzimanja oralno tri doze po 9 µg neradioaktivnog vitamina B<sub>12</sub> u razdoblju od 24h. Mjeri se porast vitamina B<sub>12</sub> u serumskom holoTC (Brito i sur., 2018).

### 4. Test B<sub>12</sub> obilježen <sup>14</sup>C

Ovaj test radi na principu da je vitamin B<sub>12</sub> obilježen ugljikom <sup>14</sup>C (C<sup>14</sup>-B<sub>12</sub>) koji se sintetizira opskrbom supstrata obilježenog <sup>14</sup>C genetski modificiranim sojem *Salmonella enterica* koji zatim sintetizira jednim <sup>14</sup>C obilježeni vitamin B<sub>12</sub> u dimetilbenzimidazolskom dijelu molekule.

Nakon oralne konzumacije  $^{14}\text{C-B}_{12}$  obogaćeni ugljik u uzorcima krvi, urina i stolice mjeri se preko akceleratorne masene spektroskopije.

Dosadašnje metode za povećanje apsorpcije  $\text{B}_{12}$  vitamina nisu se pokazale previše učinkovite te se traži rješenje za njihovo poboljšanje. Jedno od rješenja kako poboljšati apsorpciju je upotreba  $\text{B}_{12}$  vitamina vezanih za transportne proteine uključujući IF, konjugate proteina  $\text{B}_{12}$  ili peptide. Upotreba natrij salkaprozata (SNAC) smatra se učinkovita kod osoba koje imaju želučane probleme jer se poboljšava apsorpcija pasivnom difuzijom. Kao pojačivači apsorpcije spominju se i oralni pripravci u kombinaciji  $\text{B}_{12}$  vitamina sa 8-amino kaprilatima ili amino derivatima, smjesa kemijskih oblika cijanokobalamina, adenosilkobalamina, hidroskobalamina, metilkobalamina u jednakim omjerima, kombinacija  $\text{B}_{12}$  vitamina sa D-sorbitolom,  $\text{B}_{12}$  vitamin vezan na glikoproteine i dr. (Brito, 2018).

Osim toga, danas se primjenjuju i neka alternativna rješenja za pojačanje apsorpcije kroz prirodno obogaćivanje pića fermentacijom ili probioticima (Brito, 2018).

### 2.3 DEFICIT VITAMINA B<sub>12</sub>

Kod deficita vitamina B<sub>12</sub> najčešći simptomi su megaloblastična anemija koja karakterizira pojavu nesazrelih i disfunkcionalnih krvnih stanica megaloblasta koji se nalaze u koštanoj srži. Simptomi deficita vitamina B<sub>12</sub> u organizmu manifestiraju se kroz različite simptome koji uključuju krvožilni, probavni i živčani sustav (**Tablica 3**).

**Tablica 3** Manifestacija manjka vitamina B<sub>12</sub> (Kirin, 2016)

KRVOTVORNI SUSTAV	PROBAVNI SUSTAV	ŽIVČANI SUSTAV
bljedoća, malaksalost	gladak, crven jezik	distalne i simetrične parestezije
vertoglavica	gubitak apetita	osjetna ataksija
subikterus	proljev	poremećaji sfinktera
palpacije	gubitak tjelesne mase	optička neuropatija
splenomegalija		osjet vibracije i položaja

Jedan od simptoma su problemi s gastrointestinalnim traktom ili upalom jezika te neuropsihijatrijski simptomi (Graells i sur., 2009). Vjeruje se da i prije očitavanja deficita ovog vitamina u krvnoj slici može doći do neuroloških poremećaja (McCaddon, 2013). Zajedno uz vitamin B<sub>12</sub> važnu ulogu ima i folat čiji nedostatak također djeluje na organizam kao i vitamin B<sub>12</sub> te su ova dva vitamina s razlogom pod povećalom istraživača. Anemija nastala kao uzrok deficita vitamina B<sub>12</sub> može se korigirati uzimanjem folne kiseline dok anemiju nastalu nedostatkom folata nije moguće korigirati unosom vitamina B<sub>12</sub>. Prema tome može se zaključiti da je megaloblastična anemija rezultat poremećaja u metabolizmu folata (Nemet, 2000). Deficit vitamina B<sub>12</sub> kod vegetarijanaca i vegana može biti prikriven radi njihove prehrane bogate folnom kiselinom (**Tablica 4**) koja ovaj vitamin može maskirati dok se ne pojave zdravstveni problemi te se kod takvog načina prehrane preporuča konzumiranje dodataka koji sadrže ovaj vitamin ili namirnice obogaćene vitaminom B<sub>12</sub> (Watanabe, 2014).

**Tablica 4** Gradijent vitamina B<sub>12</sub> koji se nalazi u hrani u različitim vrstama prehrane, u rasponu od ništa u veganskoj prehrani do visoko u prehrani svejeda, bez unosa dodataka prehrani ili obogaćene hrane (adaptirano prema Niklewicz i sur., 2022)

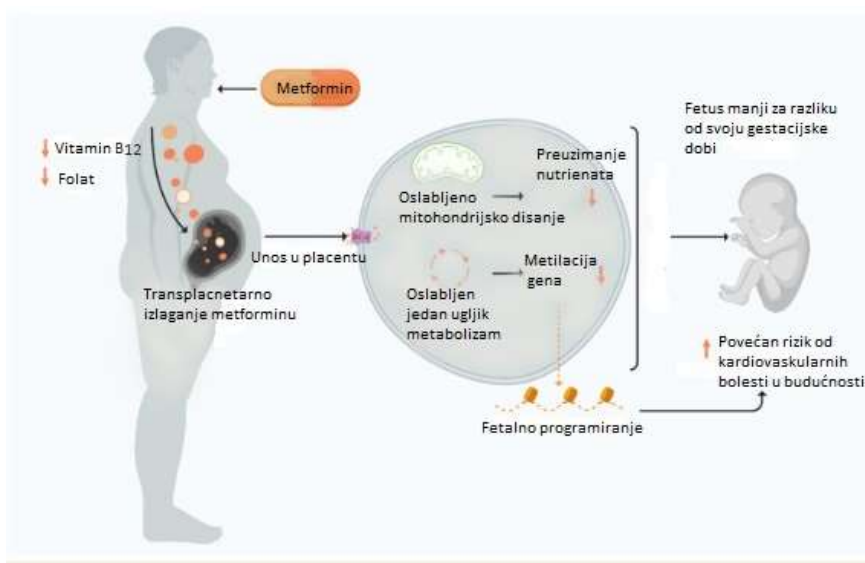
	Vegan	Lakto-vegetarijanci	Ovo-vegetarijanci	Lakto-ovovegetarijanci	Peskatarijanci	Fleksitarijanac	Svejedi
Voće, povrće, mahunarke i orašasti plo	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Mliječni proizvodi	⊘	✓	⊘	✓	✓	✓	✓
Jaja	⊘	⊘	✓	✓	✓	✓	✓
Riba i plodovi mora	⊘	⊘	⊘	⊘	✓	✓	✓
Meso	⊘	⊘	⊘	⊘	⊘	✓	✓
Vitamin B <sub>12</sub> koji se nalazi u prehrani *							
Održivost vitamina B <sub>12</sub> kroz prehranu							

Legenda: ⊘ = Izbjegava se u prehrani    ✓ = povremena konzumacija u prehrani    ✓ = konzumacija u prehrani

Znakovi deficita su depresija, smanjena koncentracija, zbunjenost i umor dok kod neuroloških komplikacija može doći do gubitka osjeta, hipotenzije i mišićne slabosti. Brojna istraživanja dokazala su povezanost niskog unosa vitamina B<sub>12</sub> sa kardiovaskularnim bolestima i dijabetesom a povezuje ga se i sa kognitivnim oštećenjima, demencijom, moždanim udarom, neurološkim poremećajima te Alzhemerovom bolesti (Sobczyńska-Malefora, 2021).

Još jedna autoimuna neurodegenerativna bolest živčanog sustava koja se povezuje sa deficitom B<sub>12</sub> vitamina je multipla skleroza pa ne čudi veliki interes u kontekstu rane dijagnostike i liječenja ovog degenerativnog stanja (Sobczyńska-Malefora, 2021).

Osobe oboljele od dijabetesa tip 2 i trudnice sa gestacijskim dijabetesom mogu razviti deficit vitamina B<sub>12</sub> i primjenom lijeka metformina koji se koristi za kontrolu glukoze u krvi. Neravnoteža metabolizma vitamina B<sub>12</sub> izazvana metforminom koji snižava aktivnost folata i vitamina B<sub>12</sub> može dovesti do poremećaja ekspresije gena, inhibirati rast placente i fetusa, dovesti do spontanih pobačaja, anomalije ploda, preeklampsije, niske porođajne mase ploda, prijevremenog rođenja te neonatalne smrti (Owen i sur., 2021). Svakodnevnim unosom metformina u organizam trudnice (**Slika 4**) može doći do oštećenja C1 metabolizma i mitohondrijskog disanja te posljedično dovesti do ograničenog rasta placente i fetusa. Ovakvo stanje povećava rizik od prijevremenog porođaja djeteta te povećava rizik oboljenja djeteta od kardiovaskularnih bolesti u odrasloj dobi (Owen i sur., 2021).



**Slika 4** Mehanizam učinka metformina na posteljicu i fetus  
(prilagođeno prema Owen i sur., 2021)

U predkliničkim studijama provedenim na miševima niska razina vitamina B<sub>12</sub> povećava nakupljanje lipida u adipocitima i uzrokuje dislipidemiju. Dislipidemija je ključni faktor rizika za aterosklerozu i kardiovaskularne bolesti te se smatra da su niski unos B<sub>12</sub> i dislipidemija usko povezani. Niska razina B<sub>12</sub> vitamina povezana je sa povišenom razinom lipoproteina niske

gustoće (LDL kolesterol), ukupnog kolesterola i lipoproteina visoke gustoće (HDL kolesterol) iz kojeg se posljedično mogu razviti metabolički poremećaji kao što su pretilost, inzulinska rezistencija, dijabetes tip 2 i kardiovaskularne bolesti (Boachie, 2020). Neke od preporuka osobama koje ne konzumiraju namirnice životinjskog podrijetla su uzimanje dodataka prehrani koji sadrže vitamin B<sub>12</sub>, konzumacija obogaćene hrane ali i kontrola krvne slike svakih 3-6 mjeseci kako bi se na vrijeme ustanovilo odstupanje i količina vitamina B<sub>12</sub> (Niklewicz i sur.,2022).

Deficit vitamina B<sub>12</sub> karakterizira se preko sustava stupnjevanja pa tako imamo:

- Stadij 0 - serumska koncentracija je snižena,
- Stadij 1 - serumska koncentracija je snižena te metaboličke abnormalnosti, visoka vrijednost testa supresije, povišena vrijednost metilmalonične kiseline i homocisteina,
- Stadij 2 - pojava subkliničkih abnormalnosti, pojava blagih hematoloških i neuroloških promjena bez anemije
- Stadij 3 - izraženi blagi klinički hematološki i neurološki poremećaji (Nemet, 2000).

Deficit vitamina B<sub>12</sub> u populaciji se javlja većinom u 0, 1 i 2 stadiju gdje ne dolazi do izraženih simptoma i poremećaja. Tako su ovom deficitu najviše izložena dojenčad zbog majčinog mlijeka koje ne sadrži veliku količinu B<sub>12</sub>, starije osobe zbog slabije apsorpcije ovog vitamina uslijed degenerativnih promjena probavnog sustava te djeca, vegani i vegetarijanci zbog prehrane siromašne životinjskim proteinima (Rush i sur., 2014). Deficit vitamina B<sub>12</sub> također može nastati uslijed povećanih potreba organizma za tim vitaminom a to su stanja poput trudnoće, hipertireoze i tumora (Ünal i sur., 2015). Jedno od obilježja anemije je smanjeno stvaranje eritrocita zbog poremećaja u sazrijevanju dok su za pomoć u sazrijevanju jezgre potrebni vitamin B<sub>12</sub> i folna kiselina. Za sazrijevanje hemoglobina u citoplazmi potrebno je željezo te ako nema vitamina B<sub>12</sub>, folata i željeza razvit će se anemija (Ünal i sur., 2015).

Dobrovoljni davatelji krvi imaju veći rizik za deficit željeza, vitamina B<sub>12</sub> i folataosobito ako je doniranje krvi učestalo. Gubitak željeza, vitamina B<sub>12</sub> i folata brzo se metabolizira i nadoknađuje kod zdravih osoba, međutim problem predstavlja neadekvatna prehrana kod koje se zalihevitamina i minerala u organizmu sporije obnavljaju i nadoknađuju (Shah i sur., 2015).

Kalus i suradnici (2008) navode kako je kod dobrovoljnih davatelja krvi koji uživaju u cigaretama uočena smanjena apsorpcija folne kiseline i vitamina B<sub>6</sub> djelovanjem nikotina. Dobrovoljni davatelji krvi koji su imali česte konzumacije alkohola imali su znatno veće razine



vitamina B<sub>6</sub> jer alkohol povećava apsorpciju vitamina B<sub>6</sub> iz hrane. S druge strane žene koje su koristile kontracepciju imale su smanjenu razinu vitamina B<sub>12</sub> u organizmu. Preporuka dobrovoljnim davateljima krvi je nadoknada željeza, vitamina i minerala kroz adekvatnu prehranu a često se savjetuje i suplementacija (Kalus i sur., 2008).

Kod makrocitne anemije dijagnoza se postavlja mjerenjem količine vitamina B<sub>12</sub> u serumu čije su vrijednosti ispod 148 pmol/l. Pri mjerenju koncentracije vitamina u serumu može se koristiti mikrobiološki test gdje su mikroorganizmi u izravnom odnosu s koncentracijom vitamina B<sub>12</sub>. Laboratorijske pretrage otkrivaju sliku anemije uz povišene vrijednosti prosječne vrijednosti eritrocita (MCV) od 100-150 fl, retikulocitopenije, leukopenije i trombocitopenije dok citološki razmaz periferne krvi pokazuje povećanje megalocita (**Tablica 5**). Biokemijske pretrage otkrivaju povišene vrijednosti enzima laktat-dehidrogenaze (LDH), te indirektnog bilirubina, željeza i feritina uz sniženu koncentraciju haptoglobina (Vrhovec i sur., 2008).

**Tablica 5** Laboratorijske pretrage (Kirin, 2016)

HEMATOLOŠKE PRETRAGE	CITOLOŠKI RAZMAZ KRVI	BIOKEMIJSKE PRETRAGE
↑ MCV	megalociti	↑ LDH
↓ retikulociti	anizocitoza	↑ indirektni bilirubin
↓ neutrofili	poikilocitoza	↑ Fe, feritin
↓ trombociti		↓ haptoglobin

Neki od čimbenika rizika za razvoj deficita vitamina B<sub>12</sub>, neovisno o stadiju su:

- malapsorpcija vitamina B<sub>12</sub> uzrokovana gastritisom ili lijekovima za povišenje pH želuca, inhibitori protonskih pumpi,
- autoimune bolesti kao što su perniciozna anemija i Sjogrenov sindrom,
- smanjivanje funkcije želuca operacijama ili resekcija tankog crijeva
- kronični alkoholizam, starije osobe, vegetarijanska i veganska prehrana,
- kronična upala gušterače, Chronova bolest, Whippleova bolest, celijakija, crijevni limfomi,
- lijekovi poput metmorfina, antacida, H<sub>2</sub>- blokatori, antibiotici itd.,
- nedostatak transkobalamina II, genetski poremećaji (Lachner i sur., 2012).



### **3 EKSPERIMENTALNI DIO**

#### 3.1 ZADATAK

Istraživanje je imalo za cilj utvrditi prehrambeni unos vitamina B<sub>12</sub> među dobrovoljnim davateljima krvi.

#### 3.2 ISPITANICI I METODE

Rezultati izdvojeni za potrebe ovog diplomskog rada dio su velikog istraživanja koje se provodi u većem broju kliničkih centara u Hrvatskoj (Osijek, Zagreb, Rijeka i Zadar) o ispitivanju utjecaja vitamina B<sub>12</sub> i željeza na rizik i progresiju kolorektalnog karcinoma.

Segment ovog dijela istraživanja je pod nadležnosti Etičkog povjerenstva KBC-a Osijek, za što je ishodovana suglasnost istoga (Broj odluke: R2-8262/2020, datum: 31. 8. 2020.).

##### 3.2.1 Ispitanici

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 63 dobrovoljnih davatelja krvi koji su regrutirani na Kliničkom zavodu za transfuzijsku medicinu KBC-a Osijek. Postupak informiranog pristanka i prikupljanje podataka provedeno je direktnim intervjuiranjem. Regrutacija ispitanika je provedena u periodu od 7. do 21. srpnja 2021. godine.

Prilikom odabira ispitanika korišteni su slijedeći kriteriji.

Uključivi kriteriji:

- Oba spola
- 40 do 80 godina starosti
- Indeks tjelesne mase do 35 kg/m<sup>2</sup>
- Prehrana koja uključuje konzumaciju i animalnih i biljnih skupina hrane (omnivorska)
- Hrvatsko govorno područje
- Potpisana suglasnost za sudjelovanje u istraživanju

Isključivi kriteriji:

- Dijagnoza dijabetesa tipa 1 ili tipa 2
- Terapija antacidima (Gastal i sl)
- Kronična primjena nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (ibuprofen, voltaren)
- Mlađi od 40 godina
- Stariji od 80 godina

- Redovita uporaba dodataka prehrani koji sadrže željezo, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin D i/ili kalcij
- Indeks tjelesne mase veći od 35 kg/m<sup>2</sup>
- Prehrana koja isključuje konzumaciju mesa (npr. veganska, vegetarijanska ili laktoovovegetarijanska)
- Nerazumijevanje hrvatskog jezika i pisma
- Nije potpisana suglasnost za sudjelovanje u istraživanju
- Osim navedenih kriterija, ukoliko su dobrovoljni davatelji krvi na bilo koje pitanje u upitniku za davatelje dali odgovor DA, bili su isključeni iz istraživanja.

#### 3.2.2 Antropometrijska mjerenja

Ispitanicima je izmjerena tjelesna masa, visina te obujam struka pomoću vage i centimetarske vrpce te se iz dobivenih podataka izračunavao BMI za svaku osobu. Svi ispitanici su svrstani u kategorije stanja uhranjenosti prema **tablici 6**.

**Tablica 6** Kategorije stanja uhranjenosti s obzirom na izračunati indeks tjelesne mase  
(World Obesity, 2023)

Kategorija BMI-a	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Pothranjenost	≤18,5
Normalna tjelesna masa	18,5 – 24,9
Povećana tjelesna masa	25,0 – 29,9
Pretilost	≥30

#### 3.2.3 Opći upitnik

Pitanja su obuhvatila opće karakteristike (dob, spol, obrazovanje, socio-ekonomske karakteristike, komorbiditeti, korištenje lijekova ili dodataka prehrani) te pitanja o općim prehrambenim navikama poput broja obroka u danu, preskakanje obroka, preferencija slane i ljute hrane, pušenje, konzumacija alkohola i samoprocjena fizičke aktivnosti.

#### 3.2.4 Procjena prehrambenog unosa vitamina B<sub>12</sub>

Za potrebe procjene prehrambenog unosa vitamina B<sub>12</sub> korišten je semikvantitativan upitnik o učestalosti konzumacije hrane koja je dobar prehrambeni izvor vitamina B<sub>12</sub>. Namirnice koje su navedene u upitniku kao dobar izvor vitamina B<sub>12</sub> su meso, riba, jaja, mlijeko i mliječni proizvodi te obogaćene žitarice. Upitnik sadrži ukupno 31 namirnicu za koju je bila ponuđena sljedeća učestalost konzumiranja: 2 i više puta na dan, jednom dnevno, 3-5 puta tjedno, 2-3 puta tjedno, jednom tjedno, 2-3 puta mjesečno, jednom mjesečno i rjeđe.

Upitnici su obrađeni pomoću računalnog programa NutriPro koji koristi nacionalne tablice o sastavu namirnica i pića za izračun (Kaić-Rak i Antolić, 1990).

#### 3.2.5 Analiza uzoraka krvi

Analizom krvnog seruma dobivene su količine vitamina B<sub>12</sub> za svakog ispitanika te je urađena kompletna krvna slika kako bi se dobio uvid u ostale parametre i procijenilo opće zdravstveno stanje pacijenata. Kompletna krvna slika rađena je na hematološkom brojaču Sysmex XN-2000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) dok su sve biokemijske analize rađene na Beckman Coulter AU 480 biokemijskom analizatoru (Beckman Coulter, Inc., Brea, USA). C reaktivni protein (CRP), feritin i transferin rađeni su imunoturbidimetrijskom metodom, dok se saturacija transferina određivala računski iz željeza i ukupne sposobnosti vezanja željeza u tijelu (TIBC). Svi ostali parametri (bilirubin, kreatinin, glukoza, enzimi (ALP, AST, ALT, LD, GGT), elektroliti) rađeni su spektrofotometrijski.

#### 3.2.6 Statistička obrada rezultata

Rezultati su obrađeni primjenom tabličnog alata (MS Office Excel, inačica 2016) i programom Statistica (Statsoft, inačica 13.3).

Rezultati su prikazani apsolutnim i relativnim frekvencijama te kao srednja vrijednost i standardna devijacija odnosno medijan i interkvartilni raspon.

## **4 REZULTATI I RASPRAVA**



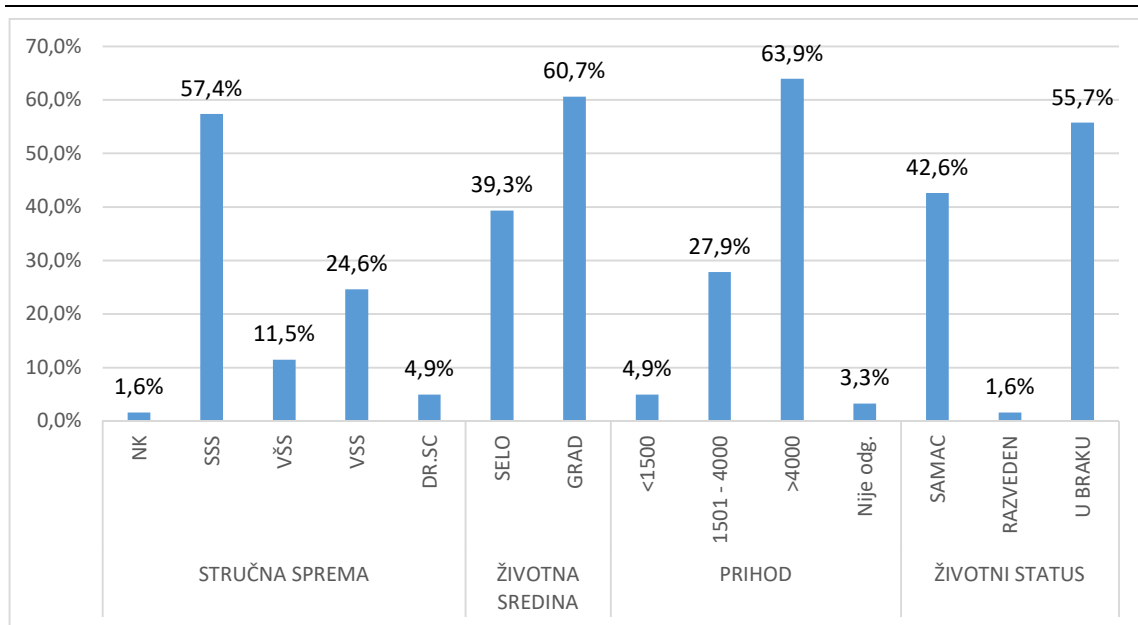
U istraživanju je sudjelovalo devet žena i 52 muškarca u dobi od  $37 \pm 11$  godina (20 do 63 godine), bez značajnih razlika u antropometrijskim pokazateljima (**Tablica 7**).

**Tablica 7** Dob, osnovni antropometrijski pokazatelji, odabrani parametri krvne slike i vitamin B12 u stolici

	Ukupno (N=61)		Žene (n=9)	Muškarci (n=52)
	Sr.vrij. $\pm$ SD	Min – Max	Sr.vrij. $\pm$ SD	Sr.vrij. $\pm$ SD
Dob (god)	$37 \pm 11$	20 – 63	$41,44 \pm 9,58$	$36,01 \pm 11,43$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$27,7 \pm 3,9$	19,6 – 40,1	$27,65 \pm 5,61$	$27,67 \pm 3,57$
Struk/visina	$0,53 \pm 0,07$	0,41 – 0,74	$0,54 \pm 0,10$	$0,52 \pm 0,06$
Hemoglobin (g/L)	$147 \pm 10$	125 – 169	$135 \pm 6$	$150 \pm 9$
Željezo ( $\mu$ mol/L)	$16,9 \pm 6,9$	3,7 – 37,7	$14,9 \pm 9,6$	$17,2 \pm 6,4$
MCV (fL)	$88,6 \pm 8,4$	32,6 – 99,4	$90,4 \pm 5,7$	$88,2 \pm 8,8$
CRP (mg/L)	$2,3 \pm 2,1$	0,3 – 9,2	$4,2 \pm 2,9$	$2,0 \pm 1,8$
Transferin (g/L)	$2,92 \pm 0,41$	2,22 – 4,06	$2,97 \pm 0,49$	$2,91 \pm 0,39$
Feritin ( $\mu$ g/L)	$59 \pm 47$	13 – 183	$38 \pm 28$	$63 \pm 49$
Saturacija transferina (%)	$31 \pm 36$	2 – 293	$53 \pm 91$	$27 \pm 11$
B <sub>12</sub> (pmol/L)	$332 \pm 421$	51 – 1476	$177 \pm 80$	$366 \pm 459$

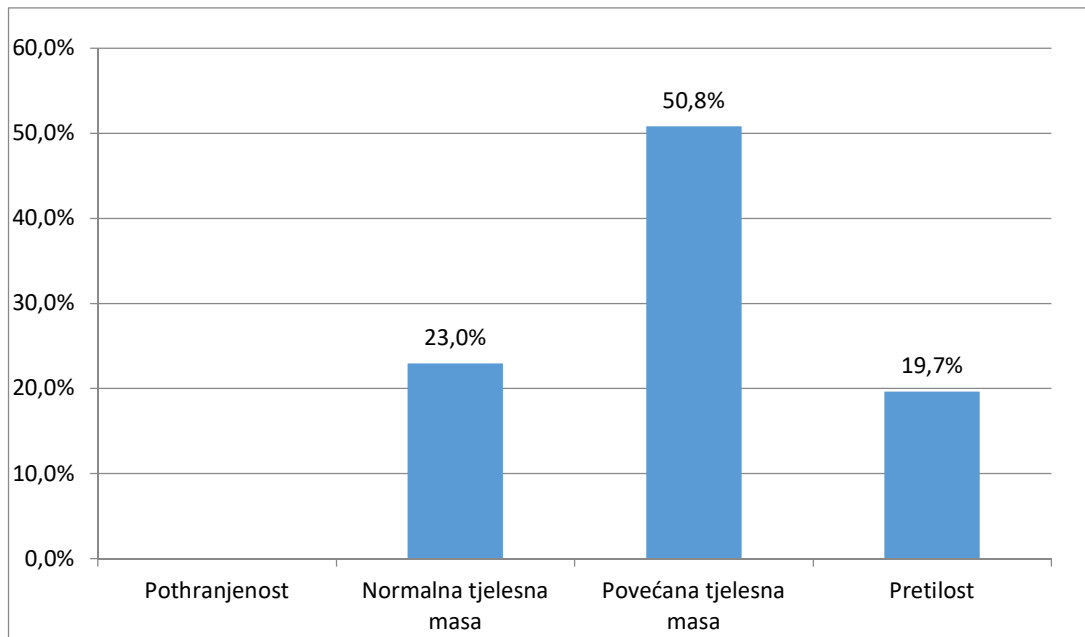
SD – standardna devijacija, Min – Max – raspon minimalne i maksimalne vrijednosti  
 BMI – indeks tjelesne mase, MCV - prosječni volumen eritrocita, CRP – C reaktivni protein

S obzirom na mali broj žena u uzorku, statistička obrada rezultata rađena je na razini cijele grupe ispitanika.



Slika 5 Socioekonomske karakteristike ispitanika

Najviše ispitanika ima srednju stručnu spremu (57,4 %), a ukupan udio ispitanika višeg stupnja obrazovanja (VŠS, VSS i DR.SC. ukupno) iznosi 41,0 % što je u skladu sa visokim mjesečnim prihodima kod 63,9 % (Slika 5). Viši stupanj obrazovanja je povezan s većim prihodima, uslijed čega su te osobe manje cjenovno osjetljivije od osoba koje imaju manji stupanj obrazovanja a time i manje prihode. Isto tako, osobe koje imaju veći stupanj obrazovanja su i digitalno obrazovanije te više provode vremena na pretraživanje informacija o namirnicama, više brinu o zdravlju i sigurnosti namirnica kao i na samu kupovinu i unos istih. Također s obzirom da su sela danas razvijenija i urbanija a gradovi imaju mogućnost nabave većine namirnica kroz cijelu godinu, ljudima je omogućena konzumacija svih vrsta namirnica neovisno o njihovoj sezoni (Mazić, 2020).



**Slika 6** Distribucija ispitanika prema kategorijama stanja uhranjenosti

Zabrinjava činjenica kako više od polovice ispitanika ima povećanu tjelesnu masu (50,8 %) ili je pretilo (19,7 %) (**Slika 6**). Ovi podaci su u skladu s drugim istraživanjima provedenima na području Republike Hrvatske koji dokazuju da su Hrvati generalno upoznati sa problemom pretilosti ali bez obzira na znanje koje posjeduju i dalje žive nezdravim načinom života. Kao i kod ostalih država u svijetu s izraženim problemom debljine i u Hrvatskoj najveći problem predstavlja sjedilački način života odnosno smanjena ili potpuni izostanak tjelesne aktivnosti. Također, užurbani način života, stres i neadekvatna prehrana koja uključuje značajnu konzumaciju brze hrane utječe na povećanje tjelesne mase, odnosno pretilosti (Maslarda, 2020). Povećani BMI jedan je od važnih rizičnih čimbenika za CRC (Banjari i Fako, 2013).

Korelacija antropometrijskih pokazatelja i odabranih parametara krvne slike prikazana je u **Tablici 8**. Očekivano, viši BMI je povezan s višim vrijednostima CRP-a, odnosno govori u prilog prisutnoj upali niskog intenziteta. Brojnim je istraživanjima potvrđeno kako povišene vrijednosti upalnih markera i pretilost imaju važnu ulogu u razvoju CRC-a (Pietrzyk i sur., 2015). Također, više vrijednosti CRP-a su povezane s nižim statusom željeza, uključujući i vrijednosti feritina, no vrijednosti nisu postigle statističku značajnost. Ovi rezultati su očekivani i nazivaju se anemija kronične inflamacije, te kao takva je važno kliničko obilježje (Fertrin, 2020).

**Tablica 8** Koeficijenti korelacija između antropometrijskih i odabranih parametara krvne slike ispitanika

	BMI	struk/visina	Hgb	Željezo	MCV	CRP	Transferin	Feritin	sTrf
struk/visina	<b>0,836*</b>								
Hgb	0,152	-0,027							
Željezo	0,214	0,120	0,342						
MCV	0,046	-0,109	0,142	<b>0,486*</b>					
CRP	<b>0,538*</b>	<b>0,663*</b>	-0,142	-0,105	-0,319				
Transferin	0,043	0,147	-0,134	-0,395	-0,573	0,377			
Feritin	0,077	0,135	0,347	0,338	0,247	-0,203	<b>-0,513*</b>		
sTrf	0,136	-0,002	0,348	<b>0,797*</b>	<b>0,683*</b>	-0,274	<b>-0,624*</b>	0,381	
B <sub>12</sub>	0,124	0,029	0,240	<b>0,593*</b>	<b>0,551*</b>	-0,179	-0,144	0,375	0,427

BMI – indeks tjelesne mase, Hgb – hemoglobin, MCV – prosječni volumen eritrocita, CRP – C reaktivni protein, sTrf – transferinski receptor, \* - označava statističku značajnost kod  $p < 0,05$

U stanjima kada su povišene vrijednosti CRP-a koje ukazuju na upalni proces, vrijednost hemoglobina će biti snižena, no takva se vrijednost mora uzeti s dozom opreza jer se najčešće radi o tzv. lažnoj anemiji (Cappellini i sur., 2017). Ipak, s obzirom da je kod ispitanika koji imaju povišen CRP niža vrijednost feritina treba razmisliti o drugim mogućim uzrocima, nikako ne da se radi o prethodno spomenutom stanju. Od mogućih uzroka, treba uzeti u obzir i nutritivni, odnosno dostatnost unosa željeza kroz prehranu. Naime, brojna istraživanja su pokazala kako je povišen BMI povezan s lošijim statusom željeza (Choma i sur., 2015).

Utjecaj povećane vrijednosti CRP-a dovodi do povećanja peptidnog hormona hepcidina koji se stvara u jetri čovjeka i odgovoran je za proces regulacije metabolizma željeza u organizmu. Niža razina željeza u krvi povezana je s upalnim odgovorom u organizmu jer se i domaćin i patogen kao npr. virusi, bakterije i određena stanja u organizmu natječu za željezo. Porastom koncentracije hepcidina dolazi do uklanjanja željeza iz cirkulacije kako bi se organizam obranio sprječavajući rast i preživljavanje patogena (Sangkhae i Nemeth, 2017).

Koncentracija vitamina B<sub>12</sub> u stolici korelira s višim vrijednostima serumskog željeza ( $r=0,593$ ) i MCV-a ( $r=0,551$ ). MCV ukazuje na status folata i vitamina B<sub>12</sub>. Povećana vrijednost MCV-a ili

makrocitoza je povezana s deficitom vitamina B<sub>12</sub> i folne kiseline, važnih supstrata u C1 metabolizmu (Yang, 1996; Maner i Moosavi, 2022). Bolest jetre, hiperglikemija, alkoholizam i pušenje te druga patološka stanja mogu biti povezani s povećanim MCV-om (Maner i Moosavi, 2022). Osim toga, povišene vrijednosti MCV-a su povezane s povećanim rizikom od smrti, ukupno i smrti uzrokovanoj karcinomom kod ne-anemičnih osoba koje nemaju dijagnozu karcinoma (Yoon i sur., 2016).

Ukupan prehrambeni unos vitamina B<sub>12</sub> u danu iznosio je  $14,29 \pm 13,31$  µg (1,40 do 55,19 µg/dan) i ukazuje na velike varijacije u prehrambenom unosu (**Tablica 9**).

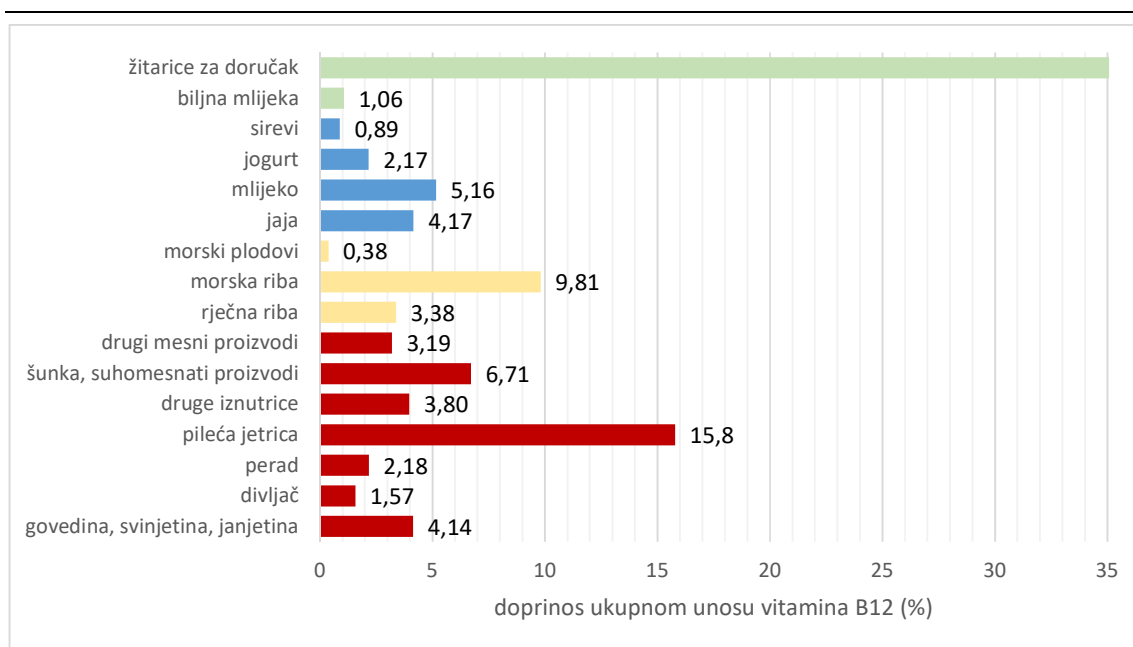
Značajne razlike u doprinosu pojedinih namirnica/ skupina namirnica je još izraženiji kada se promatra njihov doprinos ukupnom unosu vitamina B<sub>12</sub> (**Slika 7**). Vidljivo je da žitarice za doručak, koje se obogaćuju vitaminom B<sub>12</sub>, doprinose dnevnom unosu sa čak 35%. S druge strane, doprinos mlijeka i mliječnih proizvoda, koji sadrže vitamin B<sub>12</sub> najveće bioraspoloživosti se kreće od 0,89 % za sireve do 5,16 % za mlijeko. Dosadašnja istraživanja u skladu su sa dobivenim rezultatima u kojima obogaćene žitarice s vitaminom B<sub>12</sub> predstavljaju visoki doprinos dnevno unosa ovog vitamina. Visok unos cjelovitih žitarica i prehrambenih vlakana snažno utječu na zaštitu i rizik od CRC osobito kod muškaraca (Banjari, 2018). Isto tako rezultati ovoga istraživanja potvrđuju da su najvažniji doprinosi unosu vitamina B<sub>12</sub> meso i mesni proizvodi ukupno 37,45 % te mlijeko i mliječni proizvodi ukupno 8,22% (Lavriša, 2022). Mesne prerađevine, crveno te usoljeno meso smatraju se najvažnijim čimbenicima rizika za nastanak CRC-a kao i karcinoma probavnog sustava, povišenog kolesterola i visokog krvnog tlaka (Vitek, 2021).

#### 4. Rezultati i rasprava

**Tablica 9** Ukupan dnevni unos vitamina B<sub>12</sub> iz prehrane te unos iz pojedinih skupina hrane

	N	Sr.vrij.	SD	Min	Max
<b>MESO I MESNI PROIZVODI</b>					
Govedina (pečena, kuhana)	61	0,28	0,52	0,00	2,96
Goveđe iznutrice	61	0,00	0,00	0,00	0,00
Ostale iznutrice	61	0,57	1,85	0,00	10,92
Janjetina	61	0,15	0,63	0,00	4,90
Divljač	61	0,22	0,76	0,00	5,39
Svinjetina	61	0,15	0,14	0,00	0,56
Šunka (kuhana, dimljena)	61	0,32	1,41	0,00	11,00
Suhomesnati proizvodi	61	0,64	0,63	0,00	3,00
Ostali mesni proizvodi (salame, paštete, hrenovke)	61	0,46	0,51	0,00	1,87
Piletina (pečena)	61	0,29	0,40	0,00	1,30
Pileće jetrice	61	2,26	5,63	0,00	26,02
Puretina	61	0,02	0,04	0,00	0,24
<b>RIBA I MORSKI PLODOVI</b>					
Oslić	61	0,29	1,66	0,00	13,00
Skuša	61	0,39	2,14	0,00	16,24
Pastrva	61	0,14	0,36	0,00	1,87
Rječna riba (šaran, som, smuđ)	61	0,34	0,95	0,00	4,90
Sardine	61	0,20	0,71	0,00	2,80
Haringe	61	0,05	0,26	0,00	1,93
Losos	61	0,04	0,11	0,00	0,67
Tuna	61	0,41	1,72	0,00	13,44
Bakalar	61	0,02	0,15	0,00	1,20
Škampi	61	0,00	0,01	0,00	0,07
Školjke	61	0,00	0,00	0,00	0,00
Hobotnica	61	0,05	0,29	0,00	1,62
<b>MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI</b>					
Mlijeko	61	0,74	0,80	0,00	3,60
Biljna mlijeka	61	0,15	0,58	0,00	3,70
Sir tvrdi	61	0,05	0,07	0,00	0,43
Sir svježi	61	0,08	0,13	0,00	0,79
Jogurti (sve vrste)	61	0,31	0,49	0,00	2,88
<b>OSTALO</b>					
Žitarice za doručak	61	5,06	8,39	0,00	32,00
Jaja (kuhano/pečeno)	61	0,60	0,68	0,00	3,95
<b>SUM</b>	<b>61</b>	<b>14,29</b>	<b>13,31</b>	<b>1,40</b>	<b>55,19</b>

SD – standardna devijacija, Min – minimalna vrijednost, Max – maksimalna vrijednost



**Slika 7** Doprinos ukupnom unosu vitamina B<sub>12</sub> (%)

Iako je bioraspoloživost vitamina B<sub>12</sub> iz jaja mala zbog lake dostupnosti i česte konzumacije jaja doprinose dnevnom unosu vitamina B<sub>12</sub> s 4,16 % (**Slika 7**). Iznenađuje činjenica da kod ispitanika unos ribe i morskih plodova ukupno iznosi 13,38 %, dok unos mesa govedine, svinjetine i janjetine iznosi 4,14 %, te se riba i morski plodovi nalaze na visokom mjestu po doprinosu dnevnom unosu vitamina B<sub>12</sub> ispitanika. Svježja morska riba kao i morski plodovi danas je dostupna kako u primorskoj Hrvatskoj tako i u kontinentalnoj Hrvatskoj te stanovništvo nije zakinjuto za unos ove vrste namirnica. S druge strane stanovništvo kontinentalne Hrvatske manje konzumira riječnu ribu, a više morsku ribu (doprinos unosu vitamina B<sub>12</sub> iznosi 3,38 % odnosno 9,81 %). Ovo se može objasniti konzumacijom konzervirane ribe (sardine i tune) koje su cjenovno pristupačnije a i dostupne su tijekom cijele godine. Bez obzira na dobivene visoke dnevne unose vitamina B<sub>12</sub> putem ribe u ovom istraživanju, u prehrani stanovništva Hrvatske riba je nedovoljno zastupljena. Prosječna godišnja konzumacija ribe kreće se od 8 do 10 kilograma po stanovniku za razliku od konzumacije suhomesnatih proizvoda koja iznosi oko 15 kilograma godišnje (Bakir, 2018). Rezultate spomenutog istraživanja potkrepljuju i ovi rezultati gdje je doprinos dnevnom unosu vitamina B<sub>12</sub> iz suhomesnatih proizvoda 6,70 %. Uspoređujući Hrvatsku s drugim zemljama Europske unije unos ribe u svakodnevnoj prehrani je manji od prosjeka koji iznosi oko 20 kilograma ribe po stanovniku (Bakir, 2018). Doprinos dnevnom unosu vitamina B<sub>12</sub> uvelike doprinosi i unos iznutrica koji se kreće do 3,9 % a iz dobivenih

podataka može se vidjeti da je unos pilećih jetrica visoko zastupljen i iznosi 15,78 %, što poslije žitarica čini najveći dnevni doprinos unosu vitamina B<sub>12</sub> kroz određenu namirnicu. Pileće jetrice i druge iznutrice su popularne namirnice među dobrovoljnim davateljima krvi koje često konzumiraju kako bi nadoknadili gubitak željeza i stvarili nove zalihe uslijed čestog darivanja krvi. U 100 g goveđih jetrica nalazi se 100 µg željeza dok u 100 g pilećih jetrica sadržaj željeza iznosi 24,1 µg, stoga ne iznenađuje podatak visokog unosa ovih namirnica koje su financijski prihvatljive i lako dostupne. Doprinos unosu vitamina B<sub>12</sub> iz mesa peradi iznosila je 2,17 % a mesa divljači 1,57 %. Općenito mlijeko, mliječni proizvodi i meso biljojeda sadrži veće količine vitamina B<sub>12</sub> za razliku od mesa peradi i jaja jer se u želucu biljojeda, s obzirom na njihovu ishranu nalaze različiti mikroorganizmi koji sintetiziraju vitamin B<sub>12</sub>. Sintetizirani B<sub>12</sub> vitamin apsorbira se u crijevu te skladišti u jetri i mišićima stoke ili izlučuje u mlijeko (Watanabe i Bito, 2017).



**Tablica 10** Koeficijenti korelacija između ukupnog unosa vitamina B<sub>12</sub> i unosa vitamina B<sub>12</sub> iz promatrane hrane/ skupina hrane

Hrana/ skupina hrane	Sr.vrij.	SD	Koeficijent korelacije s ukupnim dnevnim unosom vitamina B <sub>12</sub>
Govedina	0,28	0,52	<b>0,419*</b>
Goveđe iznutrice	0,00	0,00	
Ostale iznutrice	0,57	1,85	0,242
Janjetina	0,15	0,63	0,204
Divljač	0,22	0,76	<b>0,308*</b>
Svinjetina	0,15	0,14	0,195
Šunka (kuhana, dimljena)	0,32	1,41	0,045
Suhomesnati proizvodi	0,64	0,63	0,249
Ostali mesni proizvodi	0,46	0,51	0,128
Piletina	0,29	0,40	0,118
Pileće jetrice	2,26	5,63	<b>0,546*</b>
Puretina	0,02	0,04	0,124
Oslić	0,29	1,66	<b>0,297*</b>
Skuša	0,39	2,14	0,082
Pastrva	0,14	0,36	<b>0,325*</b>
Rječna riba (šaran, som, smuđ)	0,34	0,95	0,121
Sardine	0,20	0,71	<b>0,393*</b>
Haringe	0,05	0,26	-0,069
Losos	0,04	0,11	<b>0,384*</b>
Tuna	0,41	1,72	0,222
Bakalar	0,02	0,15	<b>0,254*</b>
Škampi	0,00	0,01	<b>0,254*</b>
Školjke	0,00	0,00	
Hobotnica	0,05	0,29	<b>0,466*</b>
Jaja	0,60	0,68	<b>0,285*</b>
Mlijeko	0,74	0,80	0,197
Biljna mlijeka	0,15	0,58	0,226
Sir tvrdi	0,05	0,07	<b>0,256*</b>
Sir svježi	0,08	0,13	<b>0,340*</b>
Jogurti (sve vrste)	0,31	0,49	0,202
Žitarice za doručak	5,06	8,39	<b>0,767*</b>

Utvrđena je statistički značajna korelacija između ukupnog unosa vitamina B<sub>12</sub> i doprinosa unosu (od najvećeg koeficijenta korelacije prema najmanjem) iz žitarica za doručak (R=0,767), pileće jetrice (R=0,546), hobotnice (R=0,466), govedine (R=0,419), lososa (R=0,384), svježeg sira (R=0,340), sardina (R=0,393), pastrve (R=0,325), divljači (R=0,308), oslića (R= 0,297), jaja (R=0,285), tvrdog sira (R=0,256), bakalara (R=0,254) i škampa (R=0,254) (**Tablica 10**).

Rezultati pokazuju odmak od tradicionalnog principa prehrane kontinentalne Hrvatske, odnosno konzumacija šunke je niska, a čak se ni suhomesnati proizvodi nisu pokazali kao značajni u doprinosu ukupnom unosu vitamina B<sub>12</sub>. S druge strane, primijećen je pozitivni pomak u smislu značajne konzumacije ribe i morskih plodova, unatoč nešto slabije dostupnosti morskih proizvoda i morske ribe u kontinentalnoj Hrvatskoj za razliku od primorske Hrvatske. Također, unos jaja kod ispitanika je visok pa iako jaja ne sadrže značajne količine vitamina B<sub>12</sub>, zbog česte konzumacije predstavljaju važan izvor vitamina B<sub>12</sub> u svakodnevnoj prehrani ispitanika. Rezultati pokazuju da ispitanici često konzumiraju mliječne proizvode gdje se najviše ističu sirevi a i žitarice za doručak (koje su uglavnom obogaćene vitaminom B<sub>12</sub>) predstavljaju važan izvor vitamina B<sub>12</sub> u svakodnevnoj prehrani.

Dobiveni rezultati u skladu su sa dosadašnjim istraživanjima koja potvrđuju kako je visoka konzumacija mesa i mesnih proizvoda, koja za sobom nosi cijeli niz negativnih posljedica za zdravlje poput dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, i sl., razlog zbog kojih je deficit vitamina B<sub>12</sub> iznimno rijedak (Bray, 2018).

## **5 ZAKLJUČAK**

Na osnovu rezultata dobivenih u ovom istraživanju možemo zaključiti:

- Ukupan dnevni prehrambeni unos vitamina B<sub>12</sub> kod ispitanika iznosio je  $14,29 \pm 13,31$   $\mu\text{g}$  (1,40 do 55,19  $\mu\text{g}/\text{dan}$ ), uz velike varijacije doprinosa pojedine hrane/ skupina hrane istome.
- Najveći doprinos dnevnom unosu vitamina B<sub>12</sub> ispitanika je iz mesa i mesnih prerađevina (37,45 %), a zatim žitarica za doručak (35,0 %) koje su najčešće obogaćene vitaminom B<sub>12</sub>.
- Utvrđen je značajan doprinos ribe i morskih plodova ukupnom dnevnom unosu vitamina B<sub>12</sub> (13,38 %), što je treći najveći doprinos. Unatoč tome, konzumacija ribe je niska i trebalo bi ju promovirati zbog brojnih pozitivnih učinaka na zdravlje.
- Doprinos mlijeka i mliječnih proizvoda iznosi 8,22 %, a upravo je ovo hrana koja sadrži vitamin B<sub>12</sub> najveće bioraspoloživosti. Mlijeko je jeftina i široko rasprostranjena namirnica koja sadrži velike količine vitamina B<sub>12</sub> i bjelančevina. Postoji mogućnost da mlijeko služi kao zamjena za namirnice bogate bjelančevinama osobito zbog svoje cjenovne dostupnosti.
- Jaja su se pokazala važnima u dnevnom doprinosu vitamina B<sub>12</sub> (4,16 %) zbog česte konzumacije među ispitanicima.
- Očekivano, pileće jetrice su se također pokazale značajnima za ukupan dnevni unos vitamina B<sub>12</sub>. Dobrovoljni davatelji krvi često odabiru jetru i iznutrice općenito jer su najbolji izvor željeza, koje je neophodno nadoknaditi nakon davanja krvi.
- Zabrinjava visok udio ispitanika s povećanom tjelesnom masom i pretilih te prisutnost upale niskog intenziteta koji su važni čimbenici rizika za CRC. Također, tradicionalna prehrana kontinentalne Hrvatske podrazumijeva značajnu konzumaciju crvenog i procesiranog mesa, najjačih nutritivnih čimbenika rizika za CRC.



## **6 LITERATURA**

- 
- Banjari I, Fako J. The importance of an up-to-date evidence based diet planning for colorectal cancer patients. *Archive of Oncology* 21(3/4):160-162, 2013.
- Banjari I. Kolorektalni karcinom i prehrana- što kažu dokazi? *Hrana u zdravlju i bolesti, Specijalno izdanje* (10. Štamparovi dani) 58-63, 2018.
- Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, Kushner RF, Daniels SR, Wadden TA, Tsai AG, Hu FB, Jakicic JM, Ryan DH, Wolfe BM, Inge TH. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 1;39(2):79, 2018.
- Brito A, Habeych E, Zolezzi IS, Galaffu N, Allen LH. Methods to assess vitamin B<sub>12</sub> bioavailability and technologies to enhance its absorption. *Nutrition Reviews* 76(10):778–792, 2018.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM: Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American Journal of Hematology* 92(10):1068-1078, 2017.
- Choma SS, Alberts M, Modjadji SE. Conflicting effects of BMI and waist circumference on iron status. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 32:73-78, 2015.
- Coelho D, Kim JC, Miousse IR, Fung S, Moulin M, Buers I, Suormala T, Burda P, Frapolli M, Stucki M, Nurnberg P, Thiele H, Robenek H, Hohne W, Longo N, Pasquali M, Mengel E, Watkins D, Shoubridge EA, Majewski J, Rosenblatt DS, Fowler B, Rutsch F, Baumgartner MR. Mutations in ABCD4 cause a new inborn error of vitamin B<sub>12</sub> metabolism. *Nature Genetics* 44:1152-1155, 2012.
- Combs GF. Vitamin B<sub>12</sub>. U: *The vitamins*. San Diego: Elsevier Academic Press, 2008.
- Dahlin AM, Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Palmqvist R. Plasma vitamin B<sub>12</sub> concentrations and the risk of colorectal cancer: A nested case-referent study. *International Journal of Cancer* 122:2057-2061, 2008.
- Diklić D, Lovrić J, Đaković I. Trendovi incidencije i mortaliteta od kolorektalnog karcinoma u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji 2000. - 2010. i kvaliteta života operiranih bolesnika. *Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru* 7:107-124, 2013.
- Fertrin KY. Diagnosis and management of iron deficiency in chronic inflammatory conditions (CIC): is too little iron making your patient sick? *Hematology The American Society of Hematology Education Program* 2020(1):478-486, 2020.
-

- 
- EFSA, 2019 <https://multimedia.efsa.europa.eu/drvs/index.htm>
- Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B<sub>12</sub>, folate, and the methionine remethylation cycle—biochemistry, pathways, and regulation. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42(4):673-685, 2019.
- Gherasim C, Hannibal L, Rajagopalan D, Jacobsen DW, Banerjee R. The C-terminal domain of CblD interacts with CblC and influences intracellular cobalamin partitioning. *Biochimie* 95(5):1023-1032, 2013.
- Gille D, Schmid A: Vitamin B<sub>12</sub> in meat and dairy products. *Nutrition Reviews* 73(2):106–115, 2015.
- Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: A review. *Journal of Nutrition* 132:2350S–2355S, 2002.
- Graells J, Ojeda RM, Munies C, Gonzalez J, Saavedra J. Glossitis with linear lesions: An early sign of vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Journal of the American Academy of Dermatology* 60:498–500, 2009.
- Gräsbeck R. Hooked to vitamin B<sub>12</sub> since 1955: A historical perspective. *Biochimie* 95(5):970–975, 2013.
- Green R, Miller JW. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Vitamin and Hormones* 119:405-439, 2022.
- Green R, Miller JW. Vitamin B<sub>12</sub>. U *Handbook of Vitamins, Fourth Edition*. Boca Raton: Taylor and Francis Group, 2007.
- Guéant JL, Caillerez-Fofou M, Battaglia HS, Alberto JM, Freund J-N, Dulluc I, Adjalla C, Maury F, Merle C, Nicolas J-P, Namour F, Daval J-L. Molecular and cellular effects of vitamin B<sub>12</sub> in brain, myocardium and liver through its role as co-factor of methionine synthase. *Biochimie* 95(5):1033-1040, 2013.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo: *Incidencija raka u Hrvatskoj 2021*. Registar za rak, Zagreb, 2021.
- Juras K, Fumić K, Ižaković S, Pušeljić S, Čulić V, Galić S, Dasović- Buljević A, Benjak V, Čolić A, Huljev- Frković S, Maradin M, Sarnavka V, Baumgartner M, Barić I. Manjak vitamina B<sub>12</sub> u djece—podcijenjena opasnost u svjetlu novih spoznaja. *Liječnički vjesnik* 133(1-2):39-50, 2011.
- Kaić-Rak A, Antonić K. *Tablice o sastavu namirnica i pića*. Zavod za zaštitu zdravlja SR Hrvatske, Zagreb, 1990.
-



- 
- Kalus U, Pruss A, Wodarra J, Kiesewetter H, Salama A, Radtke H. Influence of blood donation on levels of water-soluble vitamins. *Transfusion Medicine* 18(6):360–365, 2008.
- Kim YI. Folate, colorectal carcinogenesis, and DNA methylation: lessons from animal studies. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 44:10–25, 2004.
- Kirin S. Neurološke smetnje uslijed manjka vitamina B<sub>12</sub>. *Diplomski rad*. Medicinski fakultet, Rijeka, 2016.
- Kožić S. Unos vitamin B<sub>12</sub> hranom odrasle populacije u dvije regije hrvatske. *Diplomski rad*. Prehrambeno- tehnološki fakultet, Osijek, 2014.
- Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The Neuropsychiatry of Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency in Elderly Patients. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 24:1, 2012.
- Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency; Recognition and Management. *American Family Physician* 96(6):384-389, 2017.
- Lavriša Ž, Hristov H, Hribar M, Žmitek K, Kušar A, Koroušić Seljak B, Gregorič M, Blaznik U, Gregorič N, Zaletel K, Oblak A, Osredkar J, Pravst I. Dietary Intake and Status of Vitamin B<sub>12</sub> in Slovenian Population. *Nutrients* 14(2):334, 2022.
- Mahalle N, Bhide V, Greibe E, Heegaard CW, Nexo E, Fedosov SN, Naik S. Comparative Bioavailability of Synthetic B<sub>12</sub> and Dietary Vitamin B<sub>12</sub> Present in Cow and Buffalo Milk: A Prospective Study in Lactovegetarian Indians. *Nutrients* 11:304, 2019.
- Maner BS, Moosavi L. Mean Corpuscular Volume. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022
- Maslarda D, Uršulin-Trstenjak N, Bressan L. Poremećaj u prehrani - pretilost: prehrambene navike, tjelesna aktivnost i samoprocjena BMI u Hrvatskoj. *Journal of Applied Health Sciences* 6(1), 83-90, 2020.
- Mazić D. Kupovna orijentacija zaposlenih žena i muškaraca u kupnji proizvoda široke potrošnje. *Diplomski rad*. Ekonomski fakultet, Zagreb, 2020.
- McCaddon A. Vitamin B<sub>12</sub> in neurology and ageing; Clinical and genetic aspects. *Biochimie* 95(5):1066-1076, 2013.
- Mensink GBM, Fletcher R, Gurinovic M, Huybrechts I, Lafay L, Serra-Majem L, Szponar L, Tetens I, Verkaik-Kloosterman J, Baka A, Stephen AM. Mapping low intake of micronutrients across Europe. *British Journal of Nutrition* 110(4):755-773, 2013.
-

- 
- Murtaugh MA, Curtin K, Sweeney C, Wolff RK, Holubkov R, Slattery ML. Dietary intake of folate and co-factors in folate metabolism, MTHFR polymorphisms, and reduced rectal cancer. *Cancer Causes Control* 18(2):153–163, 2007.
- Nemet D. Anemija i druge manifestacije nedostatka željeza, vitamina B<sub>12</sub> i folata. *Medicus* 9(1):59-71, 2000
- Niklewich A, Smith D, Holzer A, Smith A, Klein A, McCaddon A, Molloy AM, Wolffenbuttel BHR, Nexo A, McNulty H, Refsum H, Gueant JL, Dib MJ, Ward M, Murphy M, Green R, Ahmadi KR, Hannibal L, Warren MJ, Owen PJ. The importance of vitamin B<sub>12</sub> for individuals choosing plant-based diets. *European Journal of Nutrition* 2022. doi: 10.1007/s00394-022-03025-4.
- O’Leary F, Samman S. B vitamin status, dietary intake and length of stay in sample of elderly rehabilitation patients. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 15:485-489, 2011.
- Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between Metformin, Folate and Vitamin B<sub>12</sub> and the Potential Impact on Fetal Growth and Long-Term Metabolic Health in Diabetic Pregnancies. *International Journal of Molecular Sciences* 22(11):5759, 2021.
- Padmanabhan S, Waly MI, Taranikanti V, Guizani N, Ali A, Rahman MS, Al-Attabi Z, Al-Malky RN, Al-Maskari SNM, Al-Ruqaishi BRS, Dong J, Deth RC. Folate/Vitamin B<sub>12</sub> Supplementation Combats Oxidative Stress-Associated Carcinogenesis in a Rat Model of Colon Cancer. *Nutrition and Cancer* 71(1):100-110, 2019.
- Pietrzyk L, Torres A, Maciejewski R, Torres K. Obesity and Obese-related Chronic Low-grade Inflammation in Promotion of Colorectal Cancer Development. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention* 16(10):4161-4168, 2015.
- Robert C, Brown D. Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency. *American Family Physician* 67(5):979-986, 2003.
- Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, Heerden PV. The role of Vitamin B<sub>12</sub> in the critically ill--a review. *Anaesth Intensive Care* 44(4):447-52, 2016.
- Rush EC, Katre P, Yajnik CS. Vitamin B<sub>12</sub>: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *European Journal of Clinical Nutrition* 68:2–7, 2014.
- Sangkhae V, Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hpcidin. *Advances in Nutrition* 17;8(1):126-136, 2017.
- Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *International Journal of Cancer* 113:825–828, 2005.
-

- Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedzwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers* 13(9):2025, 2021.
- Shah AR, Shethwala ND, Parmar BH. Knowledge and awareness about Iron deficiency and megaloblastic anaemia among blood donors: a study at rural based tertiary care hospital. *International Journal of Research in Medical Sciences* 3(3):708-710, 2015.
- Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon a, Ahmadi KR, J. Harrington DJ. Vitamin B<sub>12</sub> status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 58(6):399-429, 2021.
- Ünal S, Rupaç T, Yetgin S, Yaral N, Dursun A, Gürsel T, Cetin M. Transcobalamin II Deficiency in Four Cases with Novel Mutations. *Turkish Journal of Haematology* 32(4):317-322, 2015.
- Vitek D. Povezanost prehrane i zloćudnih novotvorina probavnog sustava, *Diplomski rad*. Medicinski fakultet, Zagreb, 2021.
- Volkov I. The master key effect of vitamin B<sub>12</sub> in treatment of malignancy – A potential therapy?. *Medical Hypotheses* 70:324–328, 2008.
- Vuk D. Određivanje holotranskobalamina u ispitivanju statusa B<sub>12</sub> vitamina. *Završni rad*. Medicinski fakultet, Osijek, 2016.
- Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B<sub>12</sub>- Containing Plant Food Sources for Vegetarians. *Nutrients* 6(5):1861-1873, 2014.
- Watanabe F, Bito T. Vitamin B<sub>12</sub> sources and microbial interaction. *Experimental Biology and Medicine* 243(2): 148–158, 2017.
- Watanabe F. Vitamin B<sub>12</sub> Sources and Bioavailability. *Experimental Biology and Medicine* 232:1266-1274, 2007.
- World Obesity <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/obesity-classification>, 2023.
- Yang SH. Relationship between mean corpuscular volume and liver function test. *Korean Journal of Clinical Laboratory Science* 28:134–9, 1996.
- Yoon HJ, Kim K, Nam YS, Yun JM, Park M. Mean corpuscular volume levels and all-cause and liver cancer mortality. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 54:1247–57, 2016.

Zeuschner CL, Hokin BD, Marsh KA, Saunders AV, Reid MA, Ramsay MR. Vitamin B<sub>12</sub> and vegetarian diets. *The Medical Journal of Australia* 19;199(4), 27-32, 2013



## **7 PRILOZI**



Ukoliko imate problema sa zatvorom (konstipacijom) na skali označiti koliko često imate problema s tim.

Nemam uopće \_\_\_\_\_ Stalno

Ukoliko imate problema sa spavanjem na skali označiti koliko često imate problema s tim.

Nemam uopće \_\_\_\_\_ Stalno

Kako biste ocijenili svoju kvalitetu života sada? Stavite okomitu crtu na skali ispod.

Odlična \_\_\_\_\_ Jako loša

Na skali označite kakav je Vaš društveni život kao što su druženje s obitelji i prijateljima, praznična okupljanja za blagdane (Božić, Uskrs i sl.) i različite obljetnice (rođendani, svadbe i sl.). (stavite okomitu crtu na skali)

Izvršno \_\_\_\_\_ Jako loše

Na skali označite kakvo je Vaše psihofizičko stanje: imate česte promjene raspoloženja, bezvoljnost, nezadovoljstvo, povlačite se u sebe i dr. (stavite okomitu crtu na skali)

Izvršno \_\_\_\_\_ Jako loše

Imate li problema sa žvakanjem?      a) Nemam jer imam potpuno zdrave zube (protezu)  
b) Imam problema sa žvakanjem jer nemam sve zube

Koristite li lijekove?

- a) Ne, nikakve
- b) Lijekovi protiv bolova (koje i u kojoj dozi): \_\_\_\_\_
- c) Lijekove za smirenje (koje i u kojoj dozi): \_\_\_\_\_
- d) Lijekove za spavanje (koje i u kojoj dozi): \_\_\_\_\_
- e) Drugo (koje i u kojoj dozi): \_\_\_\_\_

Koristite li neke suplemente? Koje i koliko? \_\_\_\_\_

Jeste li ikada probali neke u narodu korištene lijekove, npr. biljne čajeve i sl.? Ako jeste, da li ste primijetili nekakav efekat na Vaše zdravlje? \_\_\_\_\_

Koliko puta na dan jedete? \_\_\_\_\_

Dešava li Vam se da preskačete obroke?      a) ne, nikada  
b) da, često (3 do 4 dana u toku nedelje jedem redovno)  
c) da, u pravilo (imam 1 do 2 obroka na dan)



Procjena unosa se radi na mjesec dana.

Ispunjavate samo polja kod namirnica koje ste prošli mjesec jeli. Ako neku namirnicu niste jeli prošli mjesec, precrtajte ju. Isto napravite i kod više proizvoda u jednoj rubrici, npr. *Ostali mesni proizvodi (salame, paštete, hrenovke)*.

Količinu koju ste pojeli upisujete pod **Vaša porcija** i odnosi se na količinu hrane koju jedete u jednom obroku.

Srednje porcije Vam služe kao orijentir i to:

- 1) ako je Vaša porcija ista kao i srednja porcija onda stavite S,
- 2) ako je Vaša porcija upola manja stavite M,
- 3) ako je Vaša porcija 1,5 do 2 puta veća stavite V.

Najbolje bi bilo upisati **točnu količinu hrane** (npr. 350 ml mlijeka, 5 jaja i sl.) koju pojedete u jednom obroku.

Datum ispunjavanja upitnika: \_\_\_\_\_



NAMIRNICA	KAKO ČESTO								KOLIČINA	
	2+ X /DAN	1 X /DAN	3-5 X TJ	2-3 X TJ	1 X TJ	2-3 X MJ	1 X MJ	RJEDE	srednja porcija	Vaša porcija
Govedina									1 odmrzak (šlan)	
Goveđe iznutrice (koje)									100 g	
Ostale iznutrice									100 g	
Janjetina									1 odmrzak (šlan)	
Divljač									150 g	
Svinjetina									1 odmrzak (šlan)	
Šunka (kuhana, dimljena)									2 kriške (možem)	
Suhomesnati proizvodi									100 g	
Ostali mesni proizvodi (salame, paštete, hrenovke)									100 g	
Piletina									1 odmrzak ili 1 batuk	
Pileće jetrice									100 g	
Puretina									1 odmrzak ili ½ batka	
Osluđ									1 cijela	
Skuš									1 cijela	
Pastrva									1 cijela	
Rječna riba (šaran, som, smud)									2 odmrzka ili 1 porcijak	
Sardine									1 vlika konzervna	
Haringe									1 vlika konzervna	
Losos									150 g	
Tuna									1 vlika konzervna	
Bakalar									150 g	
Škampi									5 kom	
Školjke									5 kom	
Hobotnica									150 g	
Jaja									2 kom	
Mlijeko									1 šalica ili 250ml	
Zamjene za mlijeko (sojino, zobeno, rižino, bademovo)									1 šalica ili 250 ml	
Sir tvrdi									1 kriška (možem) ili 4 mačinom	
Sir svježi									1 vlika južna žlica	
Jogurti (sve vrste)									1 kom ili 200ml	
Žitarice za doručak (navedite proizvođača)									½ zdjelice ili 4 južne žlice	