

Oral vitamin B12-supplementering till hund och katt – veterinärmedicinens bäst bevarade hemlighet?

Vitamin B12-brist (kobalaminbrist) är vanligt förekommande vid kronisk enteropati eller exokrin pankreasinsufficiens hos hund och katt. Denna brist kan ge en rad olika kliniska manifestationer och är dessutom en negativ prognostisk faktor vid olika sjukdomstillstånd. Det är därför viktigt att uppmärksamma och behandla kobalaminbrist. Den traditionella behandlingen vid kobalaminbrist innebär multipla injektioner, men nya studier visar att oral behandling är ett fullvärdigt, enkelt och kostnadseffektivt alternativ till injektioner. Denna översiktsartikel presenterar de senaste forskningsrönen inom diagnostik och behandling av kobalaminbrist.

Linda Toresson, leg. veterinär, VMD, specialistkompetens i hundens och kattens sjukdomar, specialist i internmedicin steg 2

Inledning

Vitamin B12 är ett vattenlösligt vitamin som finns i proteinrik kost av animaliskt ursprung. Alla celler i däggdjurskroppen behöver vitamin B12 för en normal metabolism och proteinsyntes (5). Bristtillstånd kan därför få omfattande konsekvenser. Vitamin B12-brist är ett välkänt fenomen inom human- och veterinärmedicinen. Den korrekta medicinska termen är kobalamin, eftersom benämningen vitamin B12 även omfattar kobalaminanaloger (51). Dessa är kemiskt liknande strukturer som inte har något näringsmässigt värde hos däggdjur. Kobalamin kommer därför att användas i följande text.

Inom humanmedicinen är näringsbrist till följd av fattigdom den absolut vanligaste orsaken till kobalaminbrist (26). I västvärlden upptäcks brist oftast hos vegetarianer, veganer, patienter med olika sjukdomar i mag-tarmkanalen, pernicios anemi eller olika neurologiska sjukdomstillstånd (32). Hos människa tar kobalaminbrist lång tid att utveckla då kobalamindepåerna i levern kan ta flera år att tömma ut. Undantaget är spädbarn vars mödrar har bristande kobalamindepåer och som inte får kobalaminberikad kost under första levnadsåren. Dessa

spädbarn kan få allvarliga neurologiska skador på både grov- och finmotorik och även utveckla kramper (32). Flera fall har uppmärksammats i media under de senaste åren (se till exempel Sydsvenskan 24 december 2018 sydsvenskan.se/2018-12-24/flera-fall-med-b12-brist-hos-babis-ar-ammande-veganmamma-en). De neurologiska skador som kan uppstå sekundärt till kobalaminbrist kan hävas om supplementering inleds inom ett år efter att bristen uppstått (1). Om längre tid går före supplementering inleds kan permanenta skador på nervsystemet uppstå.

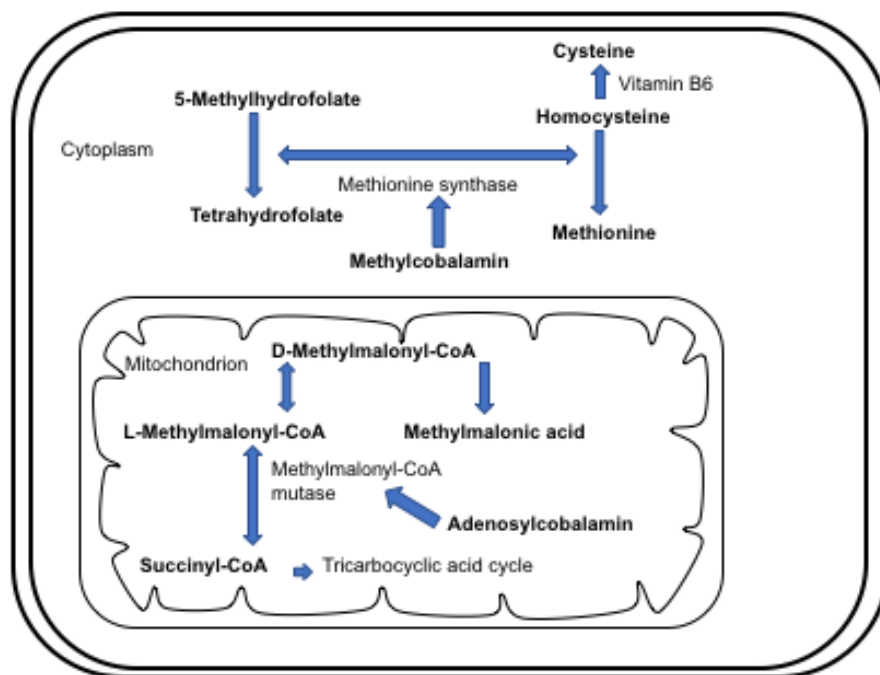
Hos hund och katt är olika gastro-intestinala sjukdomstillstånd de vanligaste orsakerna till vitamin B12-brist. Prevalensen kobalaminbrist hos hund med kroniska enteropati varierar markant mellan 6–73 % i olika studier (2, 7, 14, 21, 33). Vid exokrin pankreasinsufficiens (EPI) ses kobalaminbrist hos 74–82 % av de drabbade hundarna (3, 29). Hos hund finns även familjär (kongenital) kobalaminbrist beskrivet hos border collie, risenschnauzer, beagle, australian shepherd och shar pei (4, 16, 17, 18, 24, 27, 30, 39, 40, 43). Hos de fyra förstnämnda raserna motsvarar detta Imerslund-Gräsbecks syndrom (IGS)



Figur 1. Shar Pei med reciderande kobalaminbrist sekundärt till kronisk eosinofil gastroenterit. Till följd av sitt temperament var hunden svår att behandla med upprepade injektioner, och blev därför den första hund artikelförfattaren behandlade med oral kobalamin. Behandling med kobalamin pågick under tio år med gott resultat.

hos människa. Detta syndrom är sällsynt hos både människa och hund.

Hos katt anges prevalensen kobalaminbrist vid kroniska enteropatier till 29–61% (36, 41, 49, 52), och vid EPI till 65–100 % (53, 54, 61). Ett fall av misstänkt kongenital kobalaminbrist



Figur 2. Schematisk bild över den intracellulära förbrukningen av kobalamin. I mitokondrien behövs adenosylkobalamin som kofaktor till metylmalonyl-CoA-mutas, och i cytoplasman behövs metylkobalamin som kofaktor till metioninsyntas.

finns också beskrivet hos katt (59). Kobalaminbrist finns dessutom beskrivet hos katter med olika leversjukdomar och kronisk pankreatit (51). Detta tros dock bero på att de drabbade katterna har en bakomliggande odiagnostiserad tarmsjukdom. Det finns inga publicerade fallrapporter om spontant uppkommen kobalaminbrist på grund av bristande diet hos varken hund eller katt. Däremot finns en studie där kobalaminbrist framkallats hos katter genom utfodring med en diet som helt saknade kobalamin (44).

Kobalaminupptag, transport och uppkomst av brist

Kobalaminupptaget är väldigt komplext och involverar flera bärarproteiner (51). Kobalamin intas bundet till animaliskt protein, spjälkas från detta i magsäcken och binder till haptokorrin. I duodenum spjälkar pankreasenzymerna kobalamin från haptokorrin. Kobalamin binds därefter till intrinsisk faktor (IF). Detta bärarprotein produceras till största del av exokrina pankreas hos hund, medan det hos människa endast produceras i magsäcksslemhinna. Hos katt sker produktion av IF uteslutande i exokrina pankreas. Kobalamin-IF komplexet transporteras

därefter till specifika receptorer i ileum för absorption. Efter att enterocyterna i ileum har absorberat kobalamin sker vidare transport i blodcirkulationen med transkobalamin I (vilket utgör den största delen i cirkulationen hos människor) och transkobalamin II. Endast kobalamin bundet till transkobalamin II kan absorberas (32).

Kobalamin lagras framförallt i levern, men även i njurar, hjärna och muskulatur. Som tidigare nämnts varar detta lager i flera år hos människor under normala omständigheter.

Hos hund anges halveringstiden av kobalamin i levern till 16 veckor, men det saknas uppgifter om halveringstiden vid kronisk enterit (23). Hos katt är halveringstiden mycket kort – endast 13 dagar hos friska katter och 5 dagar vid kronisk enteropati (52). Ett parallellt upptag av kobalamin oberoende av receptorerna i ileum har påvisats hos människa (8). Genom att ge radioaktivt inmärkt kobalamin peroralt har ett direkt upptag av kobalamin längs med hela tunntarmen påvisats. Detta upptag utgör endast ca 1 % av den totala mängd som absorberas, men fungerar lika bra till patienter med brist på IF eller skadade receptorer i ileum som hos friska individer om en tillräckligt stor mängd

kobalamin ges peroralt. Den föreslagna mekanismen bakom detta parallella upptag är passiv diffusion.

Mekanismerna bakom kobalaminbrist hos hund och katt anses framförallt vara skadade receptorer i ileum, oftast till följd av kronisk inflammation, nedsatt produktion av IF vid EPI, samt intestinal dysbios ("rubbing av tarmfloran"). Vid IGS är proteinerna som bygger upp receptorerna i ileum defekta till följd av defekt genexpression (19, 20, 47).

Bakterier kan normalt sett inte adherera till kobalamin bundet till IF, men vissa anaerobier (*Clostridiales* och *Bacteroides* spp.) anses kunna göra det (22). Att intestinal dysbios verkligen kan ge upphov till vitamin B12-brist är dock inte klarlagt med moderna genetiska analyser av den intestinala mikrobiota. Vår forskargrupp bedriver för närvarande ett projekt om eventuella skillnader av mikrobiota hos hundar med kronisk enteropati med eller utan kobalaminbrist.

Kliniska symtom och effekter av kobalaminbrist hos hund och katt

Kobalaminbrist kan i värsta fall bli fatal om inte supplementering inleds i tid. Detta har beskrivits hos hund med

IGS liksom hos människor med långvariga och uttalade bristsymtom (13, 20). Hos hundar med kobalaminbrist på grund av IGS ses anorexi, trötthet, nedsatt tillväxt samt intermittent diarré och/eller kräkningar (4, 16-20, 24, 40). Ibland ses även encefalopati. Vanliga biokemiska och hematologiska förändringar vid IGS är normocytär, non-regenerativ anemi, neutropeni, hypoglykemi, hypoproteinemi förhöjda ammoniakkoncentrationer och mild proteinuri (4, 16-20, 24, 40, 43). Vid kronisk enteropati och/eller EPI hos hund fås oftast inte lika kraftig kobalaminbrist som vid IGS. Då kobalaminbrist oftast förekommer sekundärt till gastrointestinal sjukdom hos hund är det svårt att skilja tecken på kobalaminbrist från den bakomliggande sjukdomen, men ofta beskrivs anorexi, viktnedgång och trötthet, samt sämre svar på insatt behandling av den bakomliggande sjukdomen (51). Kobalaminbrist är en negativ prognostisk faktor vid både kronisk enteropati och EPI hos hund (2, 3, 60).

Hos katt med kobalaminbrist ses ofta kraftig anorexi, viktnedgång och trötthet samt typiska gastrointestinala symtom som kräkningar och/eller diarré (34, 50, 52). I en studie där kobalaminbrist framkallades hos unga katter genom att tillföra en diet som helt saknade kobalamin sågs avstannad tillväxt och avmagring, progressiv anorexi, dålig pälskvalitet samt pica (44). Kobalaminsupplementering till katter med kobalaminbrist utan annan behandling eller dietförändring ledde till signifikant viktökning och minskning av sjukdomsaktivitet i en studie (50). I en annan studie av katter med kobalaminbrist och gastrointestinal sjukdom sågs också minskad sjukdomsaktivitet, vilken ökade igen när kobalaminsupplementeringen upphörde utan annan förändring av behandling eller diet (34). I en studie av katter med EPI sågs bättre effekt av medicinering med pankreasenzymer hos de katter som fick kobalamin parallellt (61). Liknande studier har inte utförts hos hund.

Pica kan vara ett kliniskt tecken på B12-brist även hos hund. I två olika studier från vår forskargrupp var pica

det dominerande symtomet hos 6 respektive 9 % av hundarna med kobalaminbrist (55, 57). Ägarna till dessa hundar misstänkte inte att hundarna led av mag-tarmsjukdom; de upplevde bara att hundarna var mer eller mindre benägna att äta främmande föremål. Ett flertal av dessa hundar diagnostiserades med kobalaminbrist i samband med laparotomi pga en främmande kropp i tunntarmen.

Diagnostik och markörer för intracellulär brist

Intracellulär kobalaminmetabolism

I däggdjursceller finns två biologiskt aktiva och naturligt förekommande former av kobalamin: adenosylkobalamin och metylkobalamin (32; Figur 2). I cellen kan konvertering mellan de olika formerna av kobalamin ske vid behov. Adenosylkobalamin är en kofaktor till metylmalonyl-CoA-mutas, som krävs för konverteringen av metylmalonyl-CoA till succinyl-CoA. Kobalaminbrist kan leda till nedsatt aktivitet av metylmalonyl-CoA-mutas, vilket leder till ackumulering av metylmalonyl-CoA. Detta konverteras sedan till metylmalonsyra (MMA), och medför förhöjda MMA-koncentrationer i serum och urin. Hos människor kan ackumulering av metylmalonyl-CoA medföra bl nedsatt myelinsyntes och inkorporering av defekta fettsyror i neuron och neuronens stödjevävnad (10).

Kobalamin i form av metylkobalamin behövs som kofaktor när homocystein (HCY) ska konverteras till metionin (Figur 2). Vid otillräcklig mängd kobalamin kan därför HCY ackumuleras och metioninbrist uppstå. Höga intracellulära nivåer av HCY kan dock även elimineras genom konvertering till cystein. Eftersom metionin är startkodonen för all proteinsyntes kan kobalaminbrist leda till nedsatt proteinsyntes och proteinbrist. Förhöjda HCY-koncentrationer har även kopplats till ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och ökad trombrisk inom humanmedicinen (11).

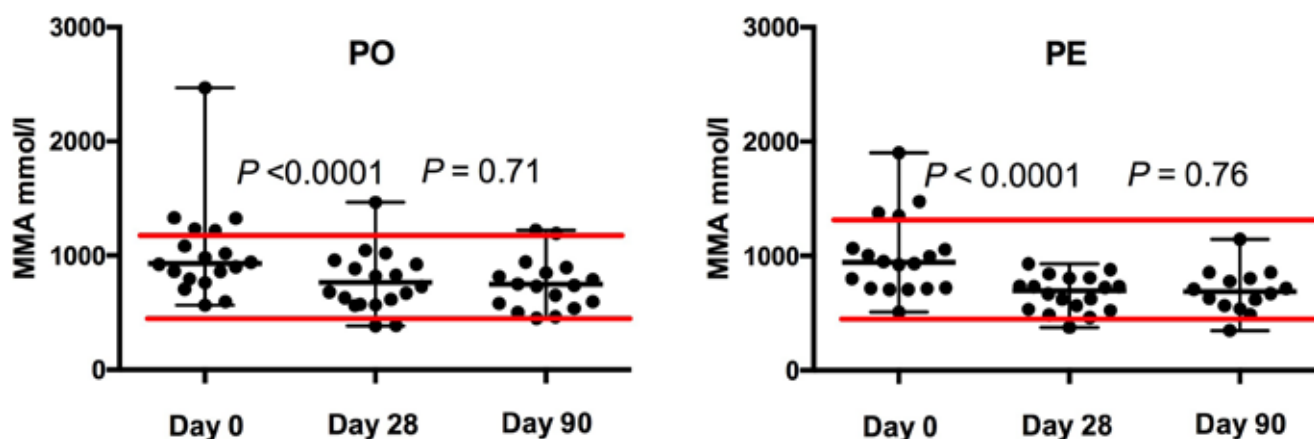
Diagnostik av kobalaminbrist inom humanmedicinen

Det är ett välkänt faktum att det inte

finns något test som är tillräckligt tillförlitligt för att ställa diagnosen kobalaminbrist inom humanmedicinen (11, 32). För det första avspeglar inte serumkobalaminkoncentrationen de intracellulära nivåerna av kobalamin, vilket däremot biomarkörerna HCY och MMA gör. För det andra mäts all kobalamin tillgänglig i blodcirkulationen när serumkobalaminkoncentrationerna mäts. Hos människa är den största mängden kobalamin i cirkulationen bundet till transkobalamin 1 och är biologiskt inaktivt. Det första steget vid uppkomst av kobalaminbrist är minskad mängd av biologiskt aktivt kobalamin (holotranskobalamin) (32). I denna fas är ofta den totala serumkoncentrationen av kobalamin fortfarande normal. Holotranskobalamin verkar vara en lovande biomarkör vid kobalaminbrist hos människa, men används ännu inte lika ofta som MMA eller HCY. Hos hund har både transkobalamin 1 och 2 påvisats, men i vilka proportioner de förekommer är inte klarlagt (48). En kombination av lågt serumkobalamin och minst en förändrad biomarkör krävs därför för att ställa diagnosen kobalaminbrist hos människa. Inom humanmedicinen anses 10 % av alla patienter med kobalaminbrist ha normala serumkoncentrationer (32). Motsatsen förekommer också, med subnormala serumkobalaminkoncentrationer men normala biomarkörer.

Förhöjda koncentrationer av MMA i serum eller urin anses mer specifikt för kobalaminbrist hos människa än subnormalt serumkobalamin eller förhöjda HCY-koncentrationer (1). Serumkoncentrationerna av MMA kan dock bli falskt förhöjda hos patienter med njursjukdom, intestinal dysbios eller vid hemokoncentration (15). Dessutom måste MMA analyseras med gaskromatografi-masspektrometri (GC-MS). Denna metod är tekniskt krävande, dyr och förknippad med mycket manuellt arbete, vilket ökar risken för felkällor.

Homocystein kan analyseras med flera olika metoder, bland annat GC-MS (15). Homocystein stiger förutom vid kobalaminbrist även vid brist på B-vitaminerna folsyra, riboflavin och



Figur 3. Serum metylmalonylkoncentrationer (MMA) hos 36 hundar med låga kobalaminkoncentrationer. Horisontella röda linjer visar referensintervall. En signifikant sänkning av MMA sågs efter fyra veckors behandling med både oral (PO) och parenteral (PE) behandling. Ingen signifikant förändring av MMA-koncentrationerna sågs mellan 28 och 90 dagars behandling. Från Linda Toressons avhandling "Oral cobalamin supplementation in dogs with chronic enteropathies and low serum cobalamin concentrations" (<https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/253101/ORALCOBA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>).

B6. Förändrade folsyranivåer ger dock mer markant påverkan på homocysteinkoncentrationen än kobalaminbrist. Veganer med kobalaminbrist har till exempel ofta normala homocysteinnivåer på grund av högt intag av folsyra i kosten. Sjukdomar som hypotyreoos och njursjukdom kan också medföra falskt förhöjda HCY-nivåer. Homocysteinkoncentrationerna stiger dessutom snabbt om inte blodkropparna i serumprov avskiljs omedelbart efter koagulation. Om mer än 30 minuter har gått från blodprovstagning till separation stiger homocysteinkoncentrationerna med 10 % per timme, vilket snabbt kan medföra falskt förhöjda värden (45).

Diagnostik av kobalaminbrist hos hund och katt

Serumkobalamin

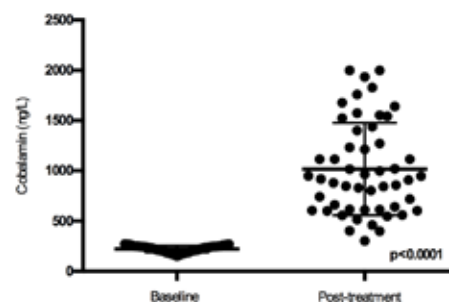
Hos hund och katt används i första hand serumkobalaminkoncentrationen för att diagnostisera kobalaminbrist. Sannolikt är dock situationen likadan som på humansidan, det vill säga att det inte finns ett enstaka test som ger en heltäckande bedömning om kobalaminbrist föreligger. Referensvärden för kobalamin kan skilja avsevärt mellan olika labb som använder exakt samma analysmetod och labbmaskin. Det innebär att kobalaminkoncentrationen i ett blodprov som skickas till labb A kan anges som helt normal, men

hade diagnostiserats som kobalaminbrist vid labb B. Likaså kan serumkobalaminnivåerna tömmas snabbt när de väl har börjat sjunka. Artikelförfattaren har erfarenhet av flera hundar vars kobalaminnivåer har sjunkit från lågt inom referens till subnormala eller till och med icke detekterbara koncentrationer inom loppet av några veckor. Det är med andra ord viktigt att kritiskt granska sitt provsvar och inte bedöma allt som ligger inom referens som " normalt", framförallt inte värden nära lägsta gräns.

Metylmalonsyra

Metylmalonsyra analyseras i nuläget framförallt i forskningssyfte och erbjuds sällan av kommersiella laboratorier. Om analysen erbjuds är det viktigt att kontrollera om laboratoriet har validerat sin metod.

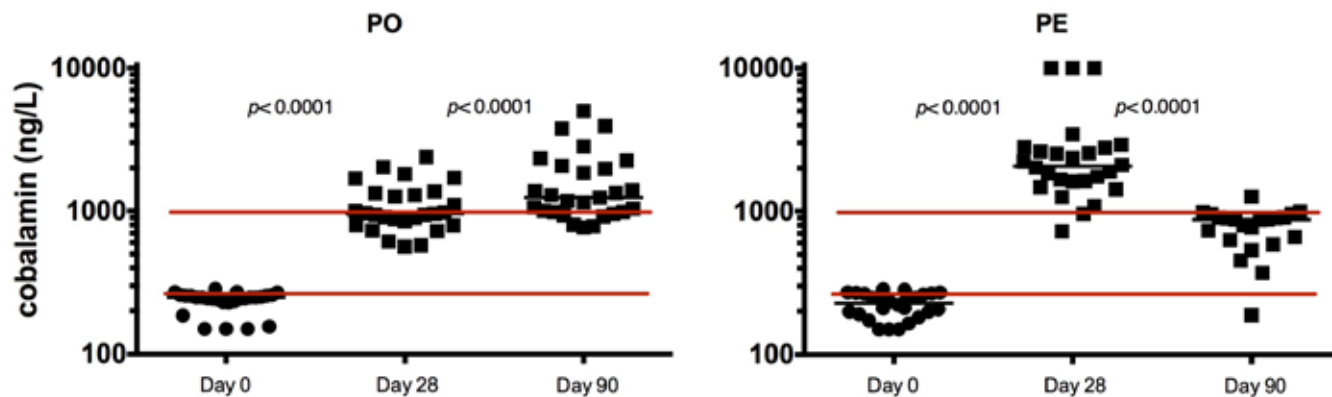
Förhöjda serum MMA-koncentrationer har rapporterats hos 25–46 % av hundar med subnormala serumkobalaminkoncentrationer (5–6). När endast serumprover från hundar med icke detekterbara koncentrationer av kobalamin analyserades hade 63 % förhöjda MMA-koncentrationer. Dessutom sågs förhöjda MMA-koncentrationer hos 19 % av de hundar som hade kobalaminkoncentrationer inom lägsta normalintervall. Detta kan tyda



Figur 4. Serumkobalaminkoncentrationer hos 51 hundar med låga kobalaminkoncentrationer till följd av kronisk enteropati före och efter behandling med oral kobalamin. Från Linda Toressons avhandling "Oral cobalamin supplementation in dogs with chronic enteropathies and low serum cobalamin concentrations".

på funktionell (intracellulär) kobalaminbrist. I en studie publicerad i år från vår forskargrupp hade 25 % av hundarna med kronisk enteropati och låga kobalaminnivåer förhöjda MMA-koncentrationer före supplementering (58). Efter fyra veckors supplementering med kobalamin hade MMA-koncentrationerna sjunkit signifikant (Figur 3). Även hos de hundar som hade MMA-koncentrationer inom referens sågs en signifikant sänkning efter fyra veckors kobalaminsupplementering. Inom humanmedicinen bedöms detta som preklinisk kobalaminbrist, och är ett tecken på att de intracellulära kobalaminnivåerna börjar tömmas ut (32).

I en annan studie jämfördes MMA-koncentrationer i serumprover från hundar med icke detekterbara kobalaminkoncentrationer av sju olika raser (28). Stora variationer mellan de olika raserna sågs. Alla hundar av rasen



Figur 5. Serumbalamin-koncentrationer hos 53 hundar med låga kobalamin-koncentrationer behandlade med oral (PO) eller parenteral (PE) kobalamin. Horisontella röda linjer visar referensintervall. I orala gruppen sågs en signifikant ökning över tid. I den parenterala gruppen sågs en signifikant ökning mellan tidpunkt 0 och 28, följt av en signifikant minskning mellan dag 28 och 90. Från Linda Toressons avhandling "Oral cobalamin supplementation in dogs with chronic enteropathies and low serum cobalamin concentrations".

shar Pei hade kraftigt förhöjda värden. Förhöjda MMA-koncentrationer i urin har också påvisats i fallrapporter och fallserier från hundar med familjär kobalaminbrist (4, 16, 18–19, 24, 39–40, 43). Hos katt har ett starkt samband mellan kobalaminbrist och förhöjda MMA-koncentrationer påvisats (50).

Homocystein

Liksom metylmalonsyra analyseras homocystein i nuläget framförallt i forskningssyfte och erbjuds sällan av kommersiella laboratorier. Om analysen erbjuds är det viktigt att kontrollera om laboratoriet har validerat sin metod korrekt.

Förhöjda homocysteinkoncentrationer har påvisats hos riesenschnauzer, shar pei och border collie med familjär kobalaminbrist (18, 28, 39–40). Medianvärdet för homocystein var däremot normalt hos hundar med icke detekterbara serumbalamin-koncentrationer av sex andra raser (28). I en annan studie jämfördes HCY-koncentrationerna mellan friska greyhounds och greyhounds med diarré och/eller kobalaminbrist. Ingen signifikant skillnad kunde påvisas mellan dessa grupper (31). I en studie från vår forskargrupp hade 11 % av hundarna med kronisk enteropati och låga kobalaminhalter förhöjda HCY-nivåer (58). Hos dessa hundar sjönk inte de förhöjda nivåerna efter kobalaminsupplementering, vilket man hade förväntat sig att de skulle göra.

Hos katt finns inte förhöjda HCY-koncentrationer vid kobalaminbrist (50). En möjlig orsak till att HCY-koncentrationerna korrelerar dåligt med

serumbalamin hos katter och hundar med kobalaminbrist av annan orsak än familjär brist kan vara en bättre förmåga att konvertera homocystein till cystein jämfört med människor (Figur 2).

Behandling av kobalaminbrist Supplementering inom humanmedicinen

Hos människa anses oral supplementering av kobalaminbrist vara likvärdig med parenteral behandling (9, 12, 35, 38). I de fyra olika jämförande, randomiserade studier som publicerats har ingen signifikant skillnad kunnat uppmätas mellan kobalaminnivåer eller de intracellulära markörerna för kobalaminbrist när effekten av oral och parenteral behandling har jämförts. I alla dessa studier har patienter med kobalaminbrist av olika genes deltagit.

Förskrivningen skiljer sig markant mellan olika länder. I Nordamerika anses oral kobalaminsupplementering tillhöra "Medicine's Best Kept Secret" (25), medan Sverige är det land med högst förskrivning av oral kobalamin. 70 % av den totala förskrivningen av kobalamin i Sverige utgörs av oral kobalamin (46).

Supplementering till hund Parenteral supplementering

Den enda behandling som rekommenderats till hundar med kobalaminbrist fram till för något år sedan har varit upprepade parenterala injektioner. Flera olika behandlingsprotokoll finns beskrivna, baserade på injektioner varje vecka under 6–10 veckor (50). Vid familjär kobalaminbrist har injektioner

initialts givits med tätare intervall, för att sedan ges 1–2 gånger/månad (16–17, 24, 40). Det parenterala behandlingsprotokollet har dock inte validerats systematiskt förrän 2018 (57; tabell 2).

Oral supplementering vid kronisk enteropati

Vår forskargrupp publicerade 2016 den första studien om oral behandling av kobalaminbrist hos 51 hundar med kronisk enteropati (55). Kobalamin-koncentrationerna steg signifikant efter daglig oral supplementering och alla hundar fick högre värden efter behandling (Figur 4). Hundarna behandlades med cyanokobalamin (Behepan (1 mg), tabell 1). Behandlingstidens längd varierade markant mellan 20 och 202 dagar före uppföljning i denna retrospektiva studie. Ökningen av serumbalamin-koncentrationen (Δ kobalamin) efter behandling var lika god oavsett hur kraftig sjukdomsaktivitet hunden hade vid inklusion eller om serumbalamin-koncentrationen var subnormal eller i lägsta referensintervall. Likaså var Δ kobalamin lika stort oavsett om hunden endast fick kobalamin-supplementering eller om den behandlades med kobalamin och påbörjade annan behandling mot kronisk enteropati parallellt, eller bytte foder till en ny proteinkälla eller hydrolyserat foder.

Efter den retrospektiva studien utfördes en prospektiv block-randomiserad studie under 90 dagar där hundar med kronisk enteropati och låga kobalamin-koncentrationer fick antingen oral eller parenteral supplementering (57). Kobalamin doserades enligt tabell 1 och 2. Vid återbesök dag 28 och 90 gavs inte

Tabell 1. Protokoll för oral supplementering vid kobalaminbrist hos hund och katt (55-58).

Vikt (kg):	<10	10 ← 20	20 ← 50	>50
Dos (µg):	250	500	1000	1500

Daglig dos ges under 3 månader. Kontrollera serumkobalaminkoncentrationen efter avslutad behandling.

Tabell 2. Protokoll för parenteral supplementering vid kobalaminbrist hos hund och katt (34, 50, 56).

Vikt (kg):	<5	5←10	10←20	20←30	30←40	40←50	>50
Dos (µg):	250	400	600	800	1000	1200	1500

En injektion/vecka ges under 6, veckor, följt av en sista injektion fyra veckor senare. Kontrollera serumkobalaminkoncentrationen efter avslutad behandling.

oralt kobalamintillskott förrän efter besöket. Efter 28 dagar hade alla hundar serumkobalaminkoncentrationer i övre halvan av referensintervall eller över referens (Figur 5). Den parenterala gruppen hade signifikant högre Δ kobalamin än den orala ($p<0.0001$). Efter 90 dagar var situationen den omvända. Den orala gruppen hade signifikant högre värden ($p<0.0001$), och en hund i den parenterala gruppen hade återigen kobalaminbrist. I den parenterala gruppen hade senaste injektionen givits 3–4 veckor före blodprovet dag 90. Slutligen jämfördes koncentrationerna av MMA och HCY i serum i de båda grupperna (58). Efter 4 veckors behandling hade MMA-koncentrationerna sjunkit signifikant i både den orala och den parenterala gruppen ($p<0.0001$ i båda grupperna; Figur 2). Ingen signifikant skillnad avseende sänkningen av MMA-koncentrationen sågs mellan de båda grupperna. Detta innebär att den parenteral och orala behandlingen hade lika god effekt på de intracellulära kobalaminnivåerna. Ingen ytterligare sänkning av MMA sågs efter 90 dagar i någon grupp. Sannolikt hade intracellulär homeostas av kobalamin uppstått redan efter fyra veckor. Oral behandling av kobalaminbrist är avsevärt mycket billigare och enklare för djurägaren än upprepade injektioner.

Oral supplementering vid IGS

Oral kobalaminsupplementering har använts i fallstudier av 1 respektive 3 border collies med IGS (37, 42). Den ena hunden behandlades med oral kobalamin från diagnos; de andra 3 hundarna övergick från parenteral till oral un-

derhållsbehandling. Behandlingen var framgångsrik i båda fallstudierna.

Parenteral supplementering till katt

Det finns två validerade parenterala behandlingsprotokoll till katt med kobalaminbrist (34, 50). I både studierna sjönk serumkoncentrationerna av MMA signifikant efter kobalaminsupplementering. Katterna behandlades med 250 µg kobalamin parenteralt en gång/vecka i fyra respektive sex veckor. I den ena studien följdes katterna under tio veckor efter avslutad kobalamin-supplementering (34). Sex veckor efter avslutade supplementering hade 4/20 katter återigen kobalaminbrist. Fyra veckor senare hade 11/20 katter kobalaminbrist igen. Dessa resultat visar att det är viktigt att följa upp katter med kobalaminbrist efter avslutad behandling.

Oral supplementering till katt

2017 publicerade vår forskargruppen retrospektiv studie om oral kobalaminbehandling av 25 katter med kobalaminbrist (56). Dessa katter hade flera olika sjukdomstillstånd såsom kronisk enteropati, EPI, leversjukdom och intestinalt lymfom med mera. Alla katter behandlades med ¼ tablett cyanokobalamin (Behepan, 1 mg) dagligen under 27–94 dagar. Före supplementering var kobalaminkoncentrationerna <111–250 pmol/l (medianvärde 128 pmol/l). Efter supplementering hade kobalaminkoncentrationerna stigit signifikant till 738–16 359 pmol/l (medianvärde 2 701; $p<0.0001$). Då studien var retrospektiv kunde serum MMA-koncentrationer endast mätas

hos två katter. Hos dessa katter sjönk MMA-koncentrationerna efter kobalaminbehandling.

Sammanfattningsvis innebär oral kobalaminsupplementering ett kostnadseffektivt, enkelt och säkert behandlingsalternativ till de traditionella kobalamininjektionerna hos hund och katt.

Summary

Cobalamin (cbl) is a water-soluble vitamin found in proteins of animal origin. It is a vital co-factor for DNA and protein synthesis. Consequently, all cells in the body need cbl. Cobalamin deficiency is a prevalent condition in canine and feline chronic enteropathies (CE) and exocrine pancreatic insufficiency (EPI). This deficiency is associated with various clinical manifestations, and is further associated with a negative prognosis in dogs with CE and EPI. Multiple parenteral injections has been the only recommended route of supplementation until very recently, when several studies in dogs and one study in cats have demonstrated the effect of oral cobalamin supplementation in CE. This review paper shares the latest publications on diagnostics and treatments of canine and feline cobalamin deficiency. •

För denna artikel med referenser, se en version på www.svenskveterinartidning.se

Oral vitamin B12-supplementering till hund och katt

- 1 Allen LH. Vitamin B-12. *Adv Nutr*, 2012, 3, 54-55.
- 2 Allenspach K, Wieland B, Grone A, Gaschen F. Chronic enteropathies in dogs: evaluation of risk factors for negative outcome. *J Vet Intern Med*, 2007, 21, 700-708.
- 3 Batchelor DJ, Noble PJ, Taylor RH, Cripps PJ, German AJ. Prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: prolonged survival is likely if clinical remission is achieved. *J Vet Intern Med*, 2007, 21, 54-60.
- 4 Battersby IA, Giger U, Hall EJ. Hyperammonaemic encephalopathy secondary to selective cobalamin deficiency in a juvenile Border collie. *J Small Anim Pract*, 2005, 46, 339-344.
- 5 Banerjee R. B12 trafficking in mammals: A for coenzyme escort service. *ACS chem biol*, 2006, 1, 149-159.
- 6 Berghoff N, Suchodolski JS, Steiner JM. Association between serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs. *Vet J*, 2012, 191, 306-311.
- 7 Berghoff N, Parnell NK, Hill SL, Suchodolski JS, Steiner JM. Serum cobalamin and methylmalonic acid concentrations in dogs with chronic gastrointestinal disease. *Am J Vet Res*, 2013, 74, 84-89.
- 8 Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand*, 1968, 184, 247-258.
- 9 Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*, 2003, 25, 3124-3134.
- 10 Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, Adami F. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*, 2013, 5, 4521-4539.
- 11 Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Am Soc Hematol Educ Program*, 2003, 1, 62-81.
- 12 Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*, 2011, 33, 358-371.
- 13 Cooper BA & Rosenblatt DS. Inherited defects of vitamin B12 metabolism. *Annu Rev Nutr*, 1987, 7, 291-320.
- 14 Craven M, Simpson JW, Ridyard AE, Chandler ML. Canine inflammatory bowel disease: retrospective analysis of diagnosis and outcome in 80 cases (1995-2002). *J Small Anim Pract*, 2004, 45, 336-342.
- 15 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*, 1996, 94, 496-513.
- 16 Fordyce HH, Callan MB, Giger U. Persistent cobalamin deficiency causing failure to thrive in a juvenile beagle. *J Small Anim Pract*, 2000, 41, 407-410.
- 17 Fyfe JC, Jezyk PF, Giger U, Patterson DF. Inherited selective malabsorption of vitamin B12 in Giant Schnauzers. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1989, 29, 533-539.
- 18 Fyfe JC, Giger U, Hall CA, Jezyk PF, Klumpp SA, Levine JS, Patterson DF. Inherited selective intestinal cobalamin malabsorption and cobalamin deficiency in dogs. *Ped Res*, 1991, 29, 24-31.
- 19 Fyfe JC, Hemker S., Venta PJ, Fitzgerald CA, Outerbridge CA, Myers SL, Giger U. An exon 53 frameshift mutation in CUBN abrogates cubam function and causes Imerslund-Grasbeck syndrome in dogs. *Mol Genet Metab*, 2013, 109, 390-396.
- 20 Fyfe, J.C., Hemker, S.L., Venta, P.J., Stebbing, B., Giger, U. Selective intestinal cobalamin malabsorption with proteinuria (Imerslund-Grasbeck syndrome) in juvenile Beagles. *J Vet Int Med*, 2014, 28, 356-362.
- 21 German AJ, Day MJ, Ruaux CG, Steiner JM, Williams DA, Hall EJ. Comparison of direct and indirect tests for small intestinal bacterial overgrowth and antibiotic-responsive diarrhea in dogs. *J Vet Intern Med*, 2003, 17, 33-43.
- 22 Giannella RA, Broitman SA, Zamcheck N. Competition between bacteria and intrinsic factor for vitamin B 12: Implications for vitamin B 12 malabsorption in intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology*, 1972, 62, 255- 260.
- 23 Glass GB & Mersheimer WL. Radioactive vitamin B12 in the liver. Hepatic deposition, storage, and discharge of Co60B12 in dogs. *J Lab Clin Med*, 1958, 52, 860-874.
- 24 Gold AJ, Scott MA, Fyfe JC. Failure to thrive and life-threatening complications due to inherited

selective cobalamin malabsorption effectively managed in a juvenile Australian shepherd dog. *Can Vet J*, 2015, 56, 1029-1034.

25 Graham ID, Jette N, Tetroe J, Robinson N, Milne S, Mitchell SL Oral cobalamin remains medicine's best kept secret. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007, 44, 49-59.

26 Greibe E. Nutritional and biochemical aspects of cobalamin throughout life. In: Obeid R (ed), *Vitamin B12: Advances and Insights*, 1st ed, CRC Press LLC, Boca Raton, Florida, 2017, 30-45

27 Grützner N, Bishop MA, Suchodolski JS, Steiner JM. Association study of cobalamin deficiency in the Chinese Shar Pei. *J Hered*, 2010, 101, 211-217.

28 Grützner N, Heilmann RM, Stupka KC, Rangachari VR, Weber K, Holzenburg A, Suchodolski JS, Steiner JM. Serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in Chinese Shar-Pei dogs with cobalamin deficiency. *Vet J*, 2013, 197, 420-426.

29 Hall EJ, Bond PM, McLean C, Batt RM, McLean L. A survey of the diagnosis and treatment of canine exocrine pancreatic insufficiency. *J Small Anim Pract*, 1991, 32, 613-619.

30 He Q, Madsen M, Kilkenney A, Gregory B, Christensen EI, Vorum H, Hojrup P, Schaffer AA, Kirkness EF, Tanner, SM. Amnionless function is required for cubilin brush-border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. *Blood*, 2005, 106, 1447-1453.

31 Heilmann, R.M., Grutzner, N., Iazbik, M.C., Lopes, R., Bridges, C.S., Suchodolski, J.S., Couto, C.G., Steiner, J.M., 2017. Hyperhomocysteinemia in Greyhounds and its Association with Hypofolatemia and Other Clinicopathologic Variables. *Journal of veterinary internal medicine* 31, 109-116.

32 Herrmann W & Obeid R. Cobalamin deficiency. In: Stanger O (ed), *Watersoluble vitamins, Subcellular biochemistry* 56, Springer, Dordrecht, Heidelberg, London, New York, 2012, 301-322

33 Kathrani A, Steiner JM, Suchodolski J, Eastwood J, Syme H, Garden OA, Allenspach K. Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *J Small Anim Pract*, 2009, 50, 126-132.

34 Kempf J, Hersberger M, Melliger RH, Reusch CE, Kook PH. Effects of 6 Weeks of Parenteral Cobalamin Supplementation on Clinical and Biochemical Variables in Cats with Gastrointestinal Disease. *J Vet Int Med*, 2017, 31, 1664-1672.

35 Kim HI, Hyung WJ, Song KJ, Choi SH, Kim CB, Noh SH. Oral vitamin B12 replacement: an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18, 3711-3717.

36 Kook PH, Lutz S, Sewell AC. Evaluation of serum cobalamin concentration in cats with clinical signs of gastrointestinal disease. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2012, 15, 479-486.

37 Kook PH & Hersberger M. Daily oral cyanocobalamin supplementation in Beagles with hereditary cobalamin malabsorption (Imerslund-Gräsbeck syndrome) maintains normal clinical and cellular cobalamin status. *J Vet Intern Med*. 2019 Mar;33(2):751-757.

38 Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum, J. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*, 1998, 92, 1191-1198

39 Lutz S, Sewell AC, Bigler B, Riond B, Reusch CE, Kook PH. Serum cobalamin, urine methylmalonic acid, and plasma total homocysteine concentrations in Border Collies and dogs of other breeds. *Am J Vet Res*, 2012, 73, 1194-1199.

40 Lutz S, Sewell AC, Reusch CE, Kook PH. Clinical and laboratory findings in border collies with presumed hereditary juvenile cobalamin deficiency. *J Am Anim Hosp Assoc*, 2013, 49, 197-203.

41 Maunder CL, Day MJ, Hibbert A. Serum cobalamin concentrations in cats with gastrointestinal signs: correlation with histopathological findings and duration of clinical signs. *J Feline Med Surg*, 2012, 14, 686-693.

42 McCallum KE & Watson P.J. Hereditary selective cobalamin malabsorption and concurrent pancreatitis in a young Border collie. *Vet Rec Case Rep*, 6:e000568. doi:10.1136

43 Morgan LW & McConnell J. Cobalamin deficiency associated with erythroblastic anemia and methylmalonic aciduria in a border collie. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1999, 35, 392-395.

44 Morris JG. The essentiality of biotin and vitamin B12 for the cat. In: *Kal Kan Symposium for the Treatment of Dog and Cat Diseases*, Trenton, 1977, 15-18.

45 Nauck M, Bisse E, Nauck M, Wieland H. Pre-analytical conditions affecting the determination of the plasma homocysteine concentration. *Clin Chem Lab Med*. 2001, 39, 675-80.

46 Nilsson M, Norberg B, Hultdin J, Sandström H, Westman G, Lökk J. Medical intelligence in Sweden. Vitamin B12: oral compared with parenteral? *Postgrad Med J*, 2005, 81, 191-193