

# B<sub>12</sub> Vitamini ve Folik Asidin Adipozite Üzerine Etkisi

## The Effect of Vitamin B<sub>12</sub> and Folic Acid on Adiposity

Gözde Ede<sup>1</sup>, Aylin Ayaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Hayvansal kaynaklı besinlerde ve zenginleştirilmiş ürünlere bulunan B<sub>12</sub> vitamini, kobalamin olarak da adlandırılan ve suda çözünen elzem bir vitamindir. Vücutta metilkobalamin ve 5-deoksiadenozil kobalamin olmak üzere iki şekilde kullanılan B<sub>12</sub> vitamini metiyonin sentaz enzimi için kofaktör olarak görev yapmaktadır. Buna ek olarak B<sub>12</sub> vitamini DNA sentezi, enerji üretimi, eritropoez, nörolojik işlevler, büyüme ve gelişmenin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. B<sub>12</sub> vitaminine bağımlı olan tek karbon metabolizması, hücre metabolik yollarında tek karbon ünitelerinin eklenmesi, taşınması ve çıkarılmasını içeren reaksiyonlardan oluşur. DNA nükleotidlerinin metilasyonu gen ekspresyonunun kontrolünde yer alan en önemli epigenetik mekanizmadır. Bu kontrol mekanizması, özellikle büyüme ve gelişmenin kritik dönemleri boyunca önem taşımaktadır. DNA metilasyonunda görev alan besin öğelerinin maternal dönemde yetersiz ve dengesiz alınması ilerleyen dönemlerde hastalık riskinin artmasına neden olan fetal fenotipler ile ilişkili olabilir. B<sub>12</sub> vitamini yetersizliği bozulmuş lipid profili ve metabolik bozukluklarla sonuçlanabilir ve bu süreçler DNA metilasyonundaki değişiklikler ile ilintili olabilir. Folat, metabolik yollarında metilasyonu ve nükleotit sentezini kolaylaştıran elzem bir kofaktör olmasından dolayı sağlık ve hastalıklar üzerine geniş bir etki alanına sahiptir. Temel olarak yağ depolanması olarak tanımlanan obezite ile folat düzeyleri ilişkili olabilir. Bu derleme yazıda, B<sub>12</sub> vitamini ve folik asidin adipozite üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** B<sub>12</sub> vitamini, folik asit, adipoz doku

### ABSTRACT

Vitamin B<sub>12</sub>, also called cobalamin; is a water-soluble essential vitamin found in animal products and fortified food products. Vitamin B<sub>12</sub> is used in the body in two forms; methylcobalamin or 5-deoxyadenosyl cobalamin. Methylcobalamin is a cofactor for methionine synthase enzyme. Furthermore, vitamin B<sub>12</sub> has a fundamental role in DNA synthesis, regulation, energy production, erythropoiesis, neurological function, control of growth and development. One carbon metabolism which is dependent on vitamin B<sub>12</sub>, includes reactions as the addition, transfer or removal of 1-C units in cellular metabolic pathways. Methylation of DNA nucleotides is the most important epigenetic mechanism for the control of gene expressions. The control of gene expression is particularly important during critical periods of growth and development and maternal inadequate consumption of nutrients related to DNA methylation may be associated with fetal phenotypes which increase the risk for subsequent diseases. Deficiency of vitamin B<sub>12</sub> may result in abnormal lipid profile and metabolic disorders, therefore these processes may be associated with changes on DNA methylation. Foliates are essential cofactors in metabolic pathways that facilitate methylation and nucleotide synthesis, and thus have widespread effects on health and diseases. Obesity, simply defined as fat deposition, may be associated with folate status. In this review, we aimed to evaluate the effect of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid on adiposity.

**Keywords:** Vitamin B<sub>12</sub>, folic acid, adipose tissue

### GİRİŞ

Kobalamin olarak da adlandırılan B<sub>12</sub> vitamini suda çözünen, hayvansal kaynaklı besinlerde ve zenginleştirilmiş ürünlere bulunan elzem bir vitamindir. Vücutta metilkobalamin ve 5-deoksiadenozil kobalamin olmak üzere iki şekilde kullanılan B<sub>12</sub> vitamini, iki önemli enzim için kofaktör olarak görev yapmaktadır. Bu enzimlerden biri olan adenzilkobalamin bağımlı metilmalonil-CoA mutaz mitokondride yer alırken, metilkobalamin bağımlı metiyonin sentaz

ise sitoplazmada yer almaktadır (1,2). Metiyonin sentaz enzimi homosisteinden metiyonin sentezinde rol alırken, 5-deoksiadenozil kobalamin ise l-metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya dönüşümünde gerekli olup, bu basamak protein ve yağlardan enerji elde edilmesinde önemlidir. Ayrıca DNA sentezi, enerji üretimi, eritropoez, nörolojik işlevler, büyüme ve gelişmenin düzenlenmesinde B<sub>12</sub> vitamini önemli bir role sahiptir (3).

#### İletişim/Correspondence:

Uzm. Dyt. Gözde Ede

Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, D Blokları, 06100 Sımanpazarı, Ankara, Türkiye

E-posta: dyt.gzdeede@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 28.10.2015

Kabul tarihi/Accepted: 14.03.2016

Suda çözünen, B grubu vitaminleri içerisinde yer alan ve doğal olarak diyetle alınabilen folik asit, insan metabolizmasında karbon vericisi olarak önemli bir role sahiptir. Biyolojik olarak poliglutamat tetrahidrofolat olarak, metilasyon ve nükleotit sentezi sürecinde yer almaktadır. Folik asit serum düzeyi <10 nmol/L olduğunda yetersizlik gözlenmektedir. Bu durum gebelik döneminde nöral tüp defekti oluşum riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca folik asit yetersizliği durumunda plazma homosistein düzeyi artmakta, DNA metilasyonu değişmekte ve genomik kararsızlık düzeyi artmaktadır. Bu durum da kolorektal kanser riskinin artması ile ilişkilendirilmektedir (4). Enerji düzeyi yüksek, mikro besin ögesi içeriği düşük olan diyet tüketimi adipozitenin artması ile sonuçlanabilmektedir. Buna bağlı olarak, B<sub>12</sub> vitamini ve folik asit eksikliği DNA metilasyonu mekanizmasını olumsuz yönde etkilemekte, enerji ve lipid metabolizmasının bozulmasına neden olmaktadır (5). Bu derleme makalede, B<sub>12</sub> vitamini ve folik asidin adipozite üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

### **B<sub>12</sub> Vitamini ve Folik Asidin Metabolizmadaki İşlevleri**

Tek karbon metabolizmasında koenzim olarak rol alan B<sub>12</sub> vitamini, metil vericisi olarak adlandırılmaktadır. Tek karbon metabolizması, hücre metabolik yollarda tek karbon ünitelerinin eklenmesini, taşınmasını ve çıkarılmasını içeren reaksiyonlardan oluşmaktadır. Temel metilasyon yolağında, hücrelerin sitoplazmasında metiyonin ve ATP'den metiyonin adenozil transferaz enzimi aracılığı ile S-adenozil metiyonin sentezlenmektedir. Bu döngüde, S-adenozil metiyoninden sentezlenen S-adenozil homosistein, homosisteine dönüşmektedir. Daha sonra 5-metiltetrahidrofolat'tan elde edilen metil grubunun homosisteine transfer edilmesi ile DNA ve RNA metilasyonu için gerekli metil grubunun genel vericisi olan metiyonin oluşmaktadır. Bu döngünün son basamağında, B<sub>12</sub> vitamininin metiyonin sentaz enzimi için kofaktör olarak ortamda bulunması gerekmektedir (6,7).

Merkezi metilasyon döngüsünün en önemli basamağı, metil vericisi olarak yer alan

S-adenozil metiyoninin (SAM) S-adenozil homosisteine dönüştürülmesidir. Metil grupları, DNA da dahil birçok metil alıcı substratlara eklenebilir. S-adenozil metiyonine bağlı metilasyon reaksiyonları ve nükleotid sentezi için folat gereklidir (8). Bu kontrol, özellikle büyüme ve gelişmenin kritik dönemleri boyunca önem taşımaktadır. Beslenme yetersizliği çocukluk ve yetişkinlik dönemlerinde hastalık riskinin artmasına ile ilişkili fetal fenotiplerin rolünü açıklamada yardımcı olabilir (9).

Gen ekspresyonu genlerin aktif ya da susturulmuş konumunun belirlenmesini sağlamaktadır. Tek karbon ünitelerinin sağlanmasındaki değişimler de DNA metilasyonu aracılığı ile gen ekspresyonunu etkilemektedir. Hayvan çalışmaları ve artan insan çalışmaları özellikle maternal dönemde B<sub>12</sub> vitamini ve folat kullanılabilirliği gibi çevresel etmenlerin, yenidoğanda DNA metilasyonunda değişikliklere yol açtığını göstermektedir (10,11). Maternal dönemde gerçekleşen DNA metilasyon süreçleri, gen ekspresyonunda bireylerin tüm yaşamını etkileyen kalıcı değişikliklere neden olmaktadır. Bu epigenetik değişimler hem yapı hem de işlevde (fenotip) önemli ve yaşam boyu süren etkilere sahip olabilmektedir. Hücresel döngü, çoğalma süreci ile başlayarak tüm hücre ve hücre işlevleri için olumsuz sonuçlar içeren farklılaşma sürecine doğru değişebilmektedir (12). Bu yüzden besin ögesi alımının düzenlenmesi bireysel ve toplumsal düzeyde epigenetik modifikasyon süreçlerini etkileyebilmektedir (13).

Metiyonin mRNA'dan translasyon süreci için en yaygın başlatıcı uyarı olması nedeniyle temel protein sentezi için önemlidir. Metilasyon döngüsünü metiyonin, folat, B<sub>12</sub>, B<sub>2</sub> ve B<sub>6</sub> vitaminleri gibi besin öğeleri ile insülin, glukagon gibi hormonlar etkilemektedir. Bitkisel besin kaynaklı diyetler metiyonin ve diğer elzem amino asitlerden yetersiz olması nedeniyle, hiperhomosisteinemi, azalmış yağsız vücut kütlesi ve artmış yağ dokusu ile ilişkilendirilmiştir (14,15). Tek karbon metabolizmasında rolü olan



**Tablo 1.** B<sub>12</sub> vitamini ve folik asidin adipozite üzerine etkisine yönelik bazı araştırma örnekleri

Araştırmacı	Yıl	Örneklem grubu	Uygulama protokolü	Uygulama süresi	Etkilenen parametreler	Etkisi
Kumar ve arkadaşları (20)	2013	<u>1.Aşama</u> 48 Wistar dişi yavru rat 4 farklı grup (12 rat:1 grup)	<u>1.Aşama</u> <u>1.grup (Kontrol Grubu)</u> Ad Libitum (%20 protein içeren kazein bazlı diyet) <u>2.grup</u> B <sub>12</sub> kısıtlı diyet (0.006vs.0.010 mg/kg diyet) <u>3.grup</u> Folat kısıtlı diyet (0.08 vs. 2.00 mg/kg diyet) <u>4.grup</u> B <sub>12</sub> ve folat kısıtlı diyet	12 hafta	<u>Wistar dişi ratlar</u> Serum lipit profili Vücut ağırlığı (g) Vücut yağı	B <sub>12</sub> kısıtlı diyet ile beslenen Wistar dişi ratlarda vücut ağırlığında ve vücut yağında istatistiksel olarak anlamlı bir artma saptanmıştır.
		<u>2.Aşama</u> 32 erkek rat	<u>2.Aşama</u> 32 erkek rat Dişi ratlarda vitamin eksikliği belirlendikten sonra, dişi ratlar ile erkek ratlar “1 erkek rat:2 dişi rat” şeklinde çiftleştirilmiştir.	12 ay	<u>Yavru ratlar</u> Doğum ağırlığı Plazma total kolesterol Plazma trigliserit Plazma TNF-α Plazma IL-6 Plazma leptin Plazma adiponektin	B <sub>12</sub> kısıtlı diyet ile beslenen dişi ratlardan olan yavruların doğum ağırlığı düşük olarak saptanmıştır. B <sub>12</sub> ve folat kısıtlı diyet ile beslenen ratlardan olan yavrularda ise, daha yüksek doğum ağırlığı, 3.aydan sonra daha fazla vücut yağı (özellikle viseral yağ) ve 12.ayda dislipidemi geliştiği belirlenmiştir.
		<u>3.Aşama</u> 96 erkek yavru rat 4 farklı grup (24 rat:1 grup)	<u>3.Aşama</u> Yavru erkek ratlar 12 ay boyunca annenin beslendiği kısıtlı diyet ile beslenmiştir.			Buna ek olarak, dolaşımında ve adipoz dokuda TNF-α, leptin ve IL-6 daha yüksek düzeyde, adiponektin ise daha düşük düzeyde bulunmuştur.
Adaikalakoteswari ve arkadaşları (21)	2014	342 İngiliz Tip 2 DM’li birey 321 Hint Tip 2 DM’li birey	Kesitsel Çalışma	-	Serum B <sub>12</sub> vitamini <u>Serum lipit profili</u> • Serum kolesterol • Serum trigliserit • Serum HDL-kolesterol	Her iki grupta da B <sub>12</sub> vitamini eksikliği (<191 ng/L) saptanmıştır. Her iki grupta da trigliserit düzeyleri ve Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı serum B <sub>12</sub> vitamini düzeyi ile ters ilişkili olarak belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet, BKİ, sigara içme durumu, metformin ve statin kullanma durumuna göre düzeltme yapıldığında, her iki grupta da serum B <sub>12</sub> vitamini trigliserit düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.
Adaikalakoteswari ve arkadaşları (22)	2015	<u>1.Çalışma</u> 1256 İngiliz kadın 19-39 yaş gebe kadınlar (16-28 hafta)  <u>2.Çalışma</u> 152 Arap kadın 19-39 yaş gebe kadınlar (16-28 hafta)	Meta-analiz çalışması 2 farklı ülkede yapılan kohort çalışmasının verileri kullanılmıştır.	-	Serum B <sub>12</sub> vitamini Serum total kolesterol Serum LDL-kolesterol Serum kolesterol/HDL-kolesterol Homosistein düzeyi (adipoz doku) Kolesterol biyosentezi SREBP 1 geni (sterol düzenleyici element bağlı protein 1) LDLR geni (LDL reseptör)	<u>1.Çalışma</u> Serum B <sub>12</sub> vitamini düşük olan gebe kadınlarda (<148 pmol/L) normal olan gebe kadınlara göre, kolesterol, LDL-kolesterol, kolesterol/HDL-kolesterol oranı ve homosistein anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. <u>2.Çalışma</u> Birinci çalışmanın bulgularına ek olarak, B <sub>12</sub> vitamini eksikliği olan annelerde kolesterol biyosentezi ve bununla ilgili genlerin anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir.

**Tablo 1 (devamı).** B<sub>12</sub> vitamini ve folik asidin adipozite üzerine etkisine yönelik bazı araştırma örnekleri

Araştırmacı	Yıl	Örneklem grubu	Uygulama protokolü	Uygulama süresi	Etkilenen parametreler	Etkisi
MacFarlane ve arkadaşları (24)	2011	6-79 yaş 900 erkek 858 kadın	Durum saptama <u>Çocuk</u> Obez : > 95 persentil Normal: 5-85 persentil  <u>Yetişkin</u> Obez : ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> Normal: 25.0-29.9 kg/m <sup>2</sup>	2 yıl	Serum B <sub>12</sub> vitamini  Eritrosit folat  Plazma total homosistein	Obez bireylerde normal ağırlıkta olan bireylere göre, daha fazla oranda eksiklik (<148 pmol/L) saptanmıştır. Obez ve normal ağırlıkta olan bireyler arasında, eritrosit folat eksikliği (320 nmol/L) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. B <sub>12</sub> vitamini eksikliği (<148 pmol/L) olan bireylerde ve eritrosit folat düzeyi yüksek olan bireylerde (<1090 nmol/L) plazma total homosistein düzeyi yüksek oranda bulunmuştur.
Ho ve arkadaşları (25)	2014	10-17 yaş 43 erkek 60 kız	Durum saptama Obez : > 95 persentil Normal: 5-85 persentil	1 yıl	Serum B <sub>12</sub> vitamini  Serum folat  Kırmızı kan hücresi folat	İnsülin direnci olan obez adölesanların üçte birinde, düşük (<148 pmol/L) veya sınırda (148-221 pmol/L) B <sub>12</sub> vitamini düzeyi belirlenmiştir. İnsülin direnci olan ve olmayan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Eritrosit folat düzeyi yüksek olan adölesanlarda, vücut yağ yüzdesi daha fazla (sırasıyla %49.3±5.65, %46.4±4.59) olarak saptanmıştır.
Christensen ve arkadaşları (27)	2015	32 erkek fare	<u>Kontrol Grubu</u> 2 mg/kg Kontrol diyeti  <u>Müdahale Grubu</u> 20 mg/kg Folik asit takviyeli diyet	6 ay	Serum lipit profili  Membranlarda fosfolipit/lipit geçirgenliği	Diyetle yüksek düzeyde folik asit tüketimi, bozulmuş lipit profili ile ilişkili bulunmuştur.  Artma
Braun ve arkadaşları (18)	2015	2922 çocuk 6 yaş 12 yaş	Diyetle alınan folik asit miktarına göre prospektif kohort çalışma	6 yıl	Vücut ağırlığı (kg)  BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Diyetle alınan folik asit miktarının artmasına bağlı olarak vücut ağırlığında artma saptanmıştır.  Azalma
Guanti ve arkadaşları (28)	2014	1131 Meksikalı çocuk 8-15 yaş Obez : > 95 persentil Normal: 5-85 persentil	Diyetle alınan folik asit ve B <sub>12</sub> miktarına göre prospektif kohort çalışma	3 yıl	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )  Serum B <sub>12</sub> vitamini  Serum folat	Serum B <sub>12</sub> vitamini ve folat düzeyinin yüksekliği ile BKİ ters ilişkili,  Serumda yüksek düzey B <sub>12</sub> vitamini, obezite riskinin azalması ile ilişkili,  Serum folat düzeyi, vücut yağ düzeyi ile ters ilişkili bulunmuştur.
Horan ve arkadaşları (29)	2015	554 infant (ROLO çalışması)	Diyetle alınan B <sub>12</sub> düzeyine göre prospektif kohort çalışma	4 yıl	Doğum ağırlığı (kg)	Diyetle alınan B <sub>12</sub> vitamini ile doğum ağırlığı arasında doğru orantı saptanmıştır.
Knight ve arkadaşları (30)	2015	995 gebe kadın (28 hafta)	Diyetle alınan B <sub>12</sub> ve folik - asit düzeyine göre durum saptama		BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Serum B <sub>12</sub> düzeyi ve folat düzeyi ile BKİ ters ilişkili bulunmuştur.

arttığı, adiponektin ile leptin düzeylerinin ise azaldığı belirlenmiştir. Adakalakoteswari ve arkadaşlarının (21) tip 2 DM'li bireyler üzerinde yaptığı bir çalışmada, B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin bozulmuş lipit profili ile ilintili olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Adakalakoteswari ve arkadaşlarının (22) yaptığı bir çalışmada, düşük B<sub>12</sub> vitamini düzeyi ile total kolesterol, LDL kolesterol ve serum total kolesterol-HDL kolesterol oranının artması, kolesterol biyosentezinin uyarılması ve adipoz doku hücrelerinde homosistein düzeyinin artması ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durumun adenozil, metiyonin-adenozil homosistein oranının azalmasına neden olarak, sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1 (SREBP1) ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörleri (LDLR) genlerinin hipometilasyonu sonucu mRNA ekspresyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, insanlarda adipoz doku hücrelerinde SREBP gen ekspresyonunun uyarılması aracılığı ile kolesterol biyosentezinde B<sub>12</sub> vitaminin önemli bir rolü olduğu belirlenmiştir (Tablo 1).

Yetişkinlerde saptanan B<sub>12</sub> vitamini eksikliği, yetersiz alım, emilim bozukluğu veya pernisiyöz anemi ile ilişkili bulunmuştur. Emilim bozukluğu ayrıca, tip 2 DM tedavisinde kullanılan metformin ilacı ile ilişkili olup bu ilacın, obez bireylerde, insülin direnci olan bireylerde ve adölesanlarda kullanımı artmaktadır (23). MacFarlane ve arkadaşlarının (24) yaptığı bir çalışmada, 6-19 yaş aralığındaki obez bireylerde normal ağırlıkta olan bireylere göre B<sub>12</sub> vitamini yetersizliği görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Ho ve arkadaşları (25) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, insülin direnci olan obez adölesanların üçte birinde düşük veya sınırdaki serum B<sub>12</sub> vitamini düzeyi olduğu belirlenmiştir. Yakın zamanda yapılan geniş çaplı genom çalışmasının sonucunda ise, yetişkinlerde DNA metilasyonunun artması ile yüksek BKİ düzeyi ilişkili bulunmuştur (26) (Tablo 1).

Christensen ve arkadaşlarının (27) farelerde folik asit takviyesi ile ilgili yaptığı bir çalışmada, yüksek düzeyde folik asit desteği yapılan farelerde lipit metabolizması bozukluğu ve membranlarda fosfolipit/lipit geçirgenliğinin artması ile ilgili

bulgular gözlenmiştir. Diyetle folik asit alımı ile vücut bileşiminin değerlendirildiği prospektif kohort bir çalışmada ise, folik asit alımının yüksek olduğu grupta düşük olan gruba göre bireylerin daha düşük vücut ağırlığında olduğu ve daha düşük BKİ aralığında yer aldığı belirlenmiştir (Tablo 1). Braun ve arkadaşları (18), B<sub>12</sub> vitamin alımının yüksek olduğu çocuklarda android/ginoid yağ oranının artmasının nedenini, folat ile beraber B<sub>12</sub> vitaminin de artmış DNA sentezi ile ilişkili olarak büyümenin uyarılmasına neden olması ile açıklamıştır. B<sub>12</sub> vitamini ve folik asidin adipozite üzerine etkisine yönelik bazı araştırma örnekleri Tablo1'de verilmiştir.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

Kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet ve kanser gibi kronik hastalıkların temel belirleyicisi olan beslenme, sağlığın geliştirilmesiyle ilgili farklı boyutlarda anahtar bir rol oynamaktadır. Yapılan epigenetik çalışmalar ve epidemiyolojik verilerin sonucu, intrauterin ve postnatal dönemde beslenmenin ilerleyen dönemlerde sağlık sonuçlarını etkilediğini göstermektedir (7-9). Bu bakımdan, erken dönemde makro besin ögesi eksikliklerinin yanı sıra mikro besin ögesi eksikliklerinin belirlenmesi, tedavi edilmesi ve optimal serum düzeylerinin sağlanması açısından önemlidir.

Büyüme, gelişme süreci ve yaşam boyu devam eden fizyolojik işlevlerin düzenlenmesinde folik asit ve B<sub>12</sub> vitamini önemli bir role sahiptir. B<sub>12</sub> vitamini yetersizliği ile folik asit düzeyinin yüksek olması DNA metilasyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Bunun sonucunda ise, katabolizmanın artması, dislipidemi ve metabolik bozukluklar görülmektedir. Folat düzeylerinde eksikliğe sık rastlanmamaktadır. Ancak B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinde yüksek folat düzeyi adipozitenin artmasına neden olmaktadır.

Yaş gruplarına ve özel fizyolojik durumlara göre B<sub>12</sub> vitamini gereksinmesi değişmektedir. Gebe kadınlarda, büyüme ve gelişme çağındaki çocuklarda ve adölesanlarda B<sub>12</sub> vitamini gereksinmesi artmaktadır. Bunun yanı sıra, diyetle yetersiz alım, emilim bozukluğu, vegan

ya da vejetaryen olma durumu, gastrointestinal sistemde cerrahi operasyon öyküsü ve bazı ilaçların kullanımı B<sub>12</sub> vitamini eksikliğinin oluşma riskini arttırmaktadır. Eksikliğe neden olan patofizyolojinin anlaşılması, semptomların tanımlanması ve uygun tedavinin yapılması ilerleyen dönemde olası sağlık sorunlarının giderilmesi açısından önemlidir.

Gastrointestinal sistemin sağlıklı olması mikro besin öğelerinin emilimini olumlu yönde etkilemesi açısından önemlidir. Diyetle B<sub>12</sub> ve folik asit emilimini artıran ve azaltan etmenler göz önünde bulundurularak, yaşa ve cinsiyete göre önerilen miktarlarda diyetle alımları sağlanmalıdır. Diyetle yeterli alımın sağlanmadığı ve gastrointestinal sistemde emilim bozukluğu olması durumunda B<sub>12</sub> vitamini intravenöz olarak takviye edilmelidir. Bu tedavi süreci eksiklik düzeyine göre farklılık göstermekle beraber kan düzeyini 2 ay içerisinde etkilemektedir. Gerek fetal büyüme ve gelişme gerekse çevresel etmenlere maruziyet sonucu genlerde meydana gelen değişimlerin epigenetik mekanizmalarla kesinlik kazanabilmesi için bu konuya yönelik yapılacak ileri düzey çalışmaların sonuçlarına gereksinme duyulmaktadır.

**Çıkar çatışması/Conflict of interest:** Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Rébeillé F, Ravanel S, Marquet A, Mendel RR, Smith AG, Warren MJ. Roles of vitamins B5, B8, B9, B12 and molybdenum cofactor at cellular and organismal levels. *Nat Prod Rep* 2007;24(5):949-962.
2. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368(2):149-160.
3. Pepper MR, Black MM. B12 in fetal development. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22(6):619-623.
4. Patanwala I, King MJ, Barrett DA, Rose J, Jackson R, Hudson M. et al. Folic acid handling by the human gut: implications for food fortification and supplementation. *Am J Clin Nutr* 2014;100(2):593-599.
5. Huskisson E, Maggini S, Ruf M. The role of vitamins and minerals in energy metabolism and well-being. *J Int Med Res* 2007;35:277-289.
6. Fernández-Roig S, Lai S.-C, Murphy MM, Fernandez-Ballart J, Quadros EV. Vitamin B12 deficiency in the brain leads to DNA hypomethylation in the TCbIR/CD320 knockout mouse. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:41.
7. Rush E, Katre P, Yajnik C. Vitamin B12: one carbon metabolism, fetal growth and programming for chronic disease. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(1):2-7.
8. De Wals P, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357:135-142.
9. Jiménez-Chillarón JC, Díaz R, Martínez D, Pentinat T, Ramón-Krauel M, Ribó S. et al. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie* 2012;94(11):2242-2263.
10. Dominguez-Salas P, Cox SE, Prentice AM, Hennig BJ, Moore SE. Maternal nutritional status, C1 metabolism and offspring DNA methylation: a review of current evidence in human subjects. *Proc Nutr Soc* 2012;71(01):154-165.
11. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R, Gardner DS, Sebastian S, Bispham J, et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104(49):19351-19356.
12. Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ. Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology* 2006;21(1):29-37.
13. Barbosa P, Stabler S, Machado A, Braga R, Hirata R, Hirata M, et al. Association between decreased vitamin levels and MTHFR, MTR and MTRR gene polymorphisms as determinants for elevated total homocysteine concentrations in pregnant women. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(8):1010-1021.
14. Métayer S, Seiliez I, Collin A, Duchêne S, Mercier Y, Geraert P-A, et al. Mechanisms through which sulfur amino acids control protein metabolism and oxidative status. *J Nutr Biochem* 2008;19(4):207-215.
15. Ingenbleek Y, McCully KS. Vegetarianism produces subclinical malnutrition, hyperhomocysteinemia and atherogenesis. *Nutrition* 2012;28(2):148-153.
16. Cornier M-A, Després J-P, Davis N, Grossniklaus DA, Klein S, Lamarche B, et al. Assessing adiposity a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;124(18):1996-2019.
17. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-871.
18. Braun KVE, Voortman T, Kieft-De Jong J, Jaddoe VWV, Hofman A, Franco OH, et al. Dietary intakes of folic acid and methionine in early childhood are associated with body composition at school age. *J Nutr* 2015;145(9):2123-2129.
19. Krishnaveni G, Hill J, Veena S, Bhat D, Wills A, Karat C, et al. Low plasma vitamin B12 in pregnancy is associated with gestational 'diabesity' and later diabetes. *Diabetologia* 2009;52(11):2350-2358.
20. Kumar KA, Lalitha A, Pavithra D, Padmavathi IJ, Ganeshan M, Rao KR, et al. Maternal dietary folate and/or vitamin B 12 restrictions alter body composition (adiposity) and lipid metabolism in Wistar rat offspring. *J Nutr Biochem* 2013;24(1):25-31.
21. Adaikalakoteswari A, Jayashri R, Sukumar N, Venkataraman H, Pradeepa R, Gokulakrishnan K, et al. Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:129.
22. Adaikalakoteswari A, Finer S, Voyias PD, McCarthy CM, Vatish M, Moore J, et al. Vitamin B12 insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of SREBF1 and LDLR genes. *Clin Epigenetics* 2015;7:14.
23. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. Association of Biochemical B12 Deficiency With

- Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diab Care* 2012;35(2):327-333.
24. MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Shi Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr* 2011;94(4):1079-1087.
  25. Ho M, Halim JH, Gow ML, El-Haddad N, Marzulli T, Baur LA, et al. Vitamin B12 in Obese Adolescents with Clinical Features of Insulin Resistance. *Nutrients* 2014;6(12):5611-5618.
  26. Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, Sandling JK, Aïssi D, Wahl S, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis. *The Lancet* 2014;383(9933):1990-1998.
  27. Christensen KE, Mikael LG, Leung KY, Levesque N, Deng L, Wu Q, et al. High folic acid consumption leads to pseudo-MTHFR deficiency, altered lipid metabolism, and liver injury in mice. *Am J Clin Nutr* 2015;101:646–658.
  28. Guanti IR, Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low serum vitamin B-12 and folate concentrations and low thiamin and riboflavin intakes are inversely associated with greater adiposity in Mexican American children. *J Nutr* 2014 Dec;144(12):2027-2033.
  29. Horan KM, McGowan AC, Gibney RE, Donnelly MJ, McAuliffe MF. The association between maternal dietary micronutrient intake and neonatal anthropometry – secondary analysis from the ROLO study. *Nutr J* 2015;14:105.
  30. Knight BA, Shields BM, Brook A, Dattatray AH, Bhat S, Hattersley TA, et al. Lower circulating B12 Is associated with higher obesity and insulin resistance during pregnancy in a non-diabetic white British population. *PLoS ONE* 2015;10(8):e0135268.