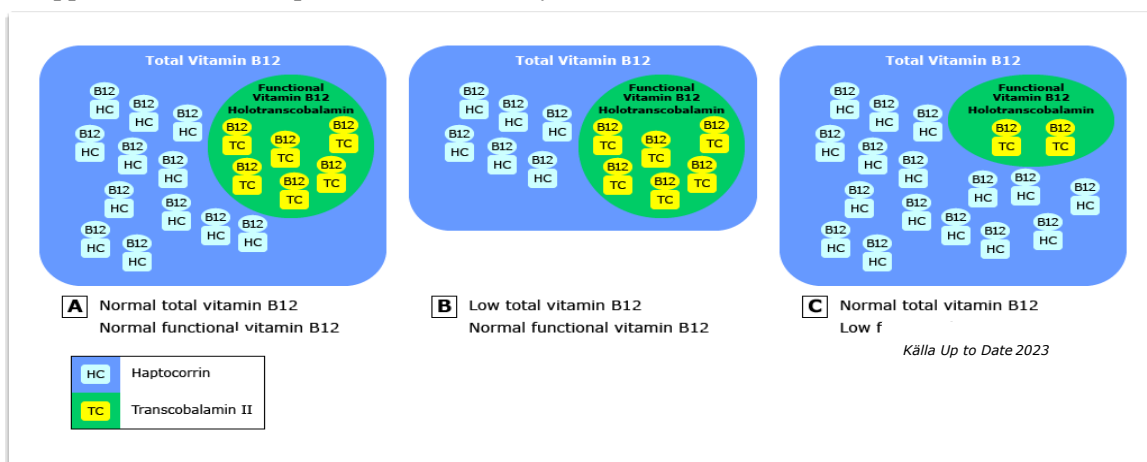


Holotranskobalamin - Referensintervall och tolkningsstöd

Holotranskobalamin - referensintervall och tolkningsstöd

Bakgrund

Vitamin B12 (kobalamin) är ett essentiellt, vattenlösligt vitamin som krävs för DNA-syntes, hematopoes och neurologisk funktion. Brist kan leda till megaloblastisk anemi samt neurologiska symtom såsom perifer neuropati och kognitiv nedsättning. I serum är B12 bundet till två transportproteiner: cirka 70–80 % till haptokorrin (HC), vilket är en biologiskt inaktiv form, och 20–30 % till transkobalamin (TC). Det B12 som är bundet till TC utgör den biologiskt aktiva fraktionen – så kallat holotranskobalamin (holoTC) eller aktivt B12. Till skillnad från totalserum-B12, som inkluderar både biologiskt aktivt och inaktivt B12, speglar holoTC enbart den fraktion som är biologiskt tillgänglig och som tas upp av kroppens celler via receptorförmedlad endocytos.



Nivåerna av vitamin B12-bindande proteiner påverkar mängden totalt och funktionellt vitamin B12.

Majoriteten av vitamin B12 är bundet till haptokorrin (HC, ljusblå rutor) och är inte funktionellt. Däremot är vitamin B12 som är bundet till transkobalamin (TC, gula rutor) funktionellt; det kan transporteras in i cellerna som komplexet holotranskobalamin.

(A) Normala nivåer av de vitamin B12-bindande proteinerna HC och TC, med normala nivåer av totalt och funktionellt vitamin B12.

(B) Minskning av HC resulterar i lågt totalt vitamin B12, men nivåerna av TC och funktionellt vitamin B12 är normala.

(C) Ökat HC resulterar i normalt totalt vitamin B12, men minskat TC leder till lågt funktionellt vitamin B12.

Holotranskobalamin (holoTC) är en känslig markör för B12-brist, då den speglar den biologiskt tillgängliga fraktionen och sjunker tidigare än total-B12 vid negativ balans. Det gör holoTC särskilt användbar vid subklinisk eller tidig brist. Låga nivåer kan tyda på nedsatt absorption eller otillräckligt intag och kan, om obehandlat, leda till megaloblastisk anemi och irreversibla neurologiska skador. HoloTC korrelerar väl med funktionella markörer såsom metylmalonsyra (MMA) och homocystein som speglar den intracellulära tillgången på vitamin B12.

Eftersom en enhetlig diagnostisk referensmetod för B12-brist saknas, rekommenderas att man kombinerar koncentrationsmätning, holoTC med funktionella biomarkörer MMA och/eller homocystein. Denna strategi är särskilt värdefull vid kliniskt komplicerade fall eller gränsvärden, då funktionella markörer ger bättre bild av den intracellulära B12-metabolismen. Tolknigen förutsätter dock normal njurfunktion, eftersom både MMA och homocystein kan stiga vid nedsatt njurfunktion.

Kliniska tillämpningar: Utredning av anemi, särskilt om den åtföljs av makrocytos, oförklarade neurologiska eller psykiska störningar, misstanke om malabsorption eller ökad risk för B12-brist till exempel hög ålder, kost, autoimmunitet eller långtidsbehandling med läkemedel såsom PPI och metformin.

Holotranskobalamin - Referensintervall och tolkningsstöd

Tolkning av holoTC-nivåer (pmol/L):

Referensintervall >18 år ^{leverantör}
25 – 165 pmol/L

Tolkningsstöd:

Värde	Tolkning	Rekommenderad åtgärd
<25	Brist sannolik	Behandla eller komplettera med MMA om osäker klinik
25–50	Brist kan inte uteslutas	Komplettering med metylmalonsyra (MMA) rekommenderas*
>50	Brist osannolik	Ingen ytterligare utredning krävs vid avsaknad av symtom och utan stark klinisk misstanke om B12-brist

Mycket höga värden av HoloTC talar starkt emot B₁₂-brist och beror oftast på substitution eller nedsatt njurfunktion. Anamnes avseende B₁₂-behandling samt S-kreatinin och ev total-B₁₂ kan kontrolleras. Även möjlig analytisk interferens (t.ex. makro-B₁₂) vid diskrepans mot klinik bör beaktas; överväg S-MMA endast vid kvarstående klinisk misstanke om B12 brist.

***Då MMA-nivå snabbt normaliseras efter att B12 ges bör MMA alltid analyseras innan behandling med vitamin B12 påbörjas. Man kan överväga att påbörja behandling utan att invänta resultatet av MMA hos patienter som t, ex: Källa NICE guideline**

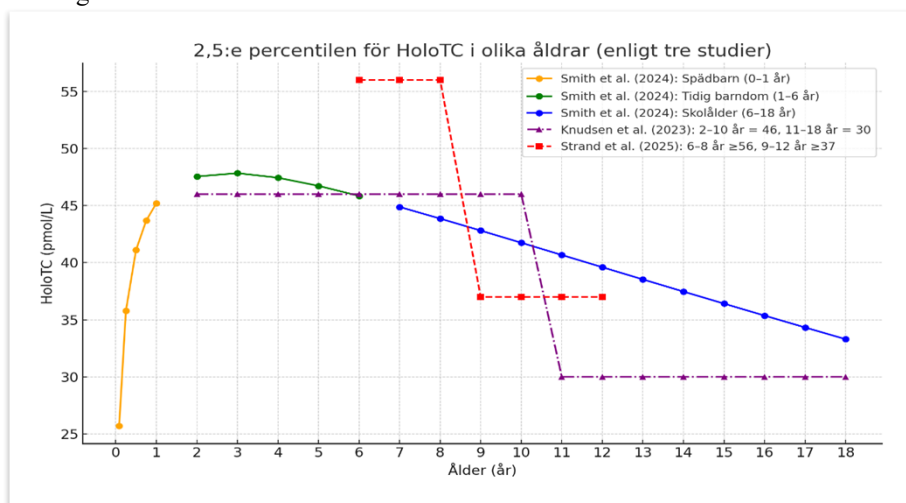
- har ett tillstånd eller symtom som kan försämrats snabbt och ha en stor påverkan på livskvaliteten (till exempel neurologiska eller hematologiska tillstånd såsom ataxi eller anemi)
- har ett tillstånd eller misstänkt tillstånd som är en irreversibel orsak till vitamin B12-brist (till exempel autoimmun gastrit)
- har genomgått en operation som kan orsaka vitamin B12-brist (såsom gastrektomi, resektion av terminala ileum eller vissa typer av fetmakirurgi)
- är gravida eller ammar

Barn och ungdomar (<18 år)

Referensintervall för holoTC hos barn och ungdomar är ännu inte väl etablerade på grund av begränsad forskning inom denna åldersgrupp. Här sammanfattas de senaste och mest aktuella studierna som baserade på analyser utförda med Abbott Architect-plattformen. Se grafen nedan

***Smith et al. (2024):** Visar en kontinuerlig kurva för holoTC från spädbarn till 18 år; nivåerna stiger tidigt och sjunker gradvis i tonåren.

***Strand et al. (2025):** Anger åldersuppdelade referensintervall för holoTC och totalt B12 hos norska barn 6–12 år.
***Knudsen et al. (2023):** Presenterar holoTC-referensintervall för danska barn 2–18 år; lägre nivåer ses i äldre barn och ungdomar.



Holotranskobalamin - Referensintervall och tolkningsstöd

Trots skillnader i holoTC-koncentrationer mellan studierna visar grafen en tydlig överensstämmelse mellan de tre oberoende studierna (Smith et al. 2024, Strand et al. 2025, Knudsen et al. 2023) vad gäller den åldersrelaterade utvecklingen av holoTC. Samtliga studier pekar på att holoTC-nivåer är förhöjda under barndomen, och gradvis sjunker under tonåren mot vuxennivåer.

De åldersrelaterade förändringarna i koncentrationen av holoTC överensstämmer med dem för totalt vitamin B12: båda är låga vid födseln, stiger under småbarnsåren, når högre nivåer under skolåldern och minskar därefter gradvis till vuxennivåer under tonåren.

Klinisk bedömning måste alltid vägas in vid tolkning av holoTC-nivåer. Eftersom referensintervallen varierar mellan studier, bör kompletterande analys av metylmalonsyra (MMA) och eller homocystein övervägas när holoTC ligger i ett låg-normalt spann, särskilt vid klinisk misstanke om funktionell B12-brist.

För uppföljning efter behandling med B12, var god se regional medicinsk riktlinje för vitamin B12- och/eller folatbrist.

Referenser

1. Nexø, E., & Hoffmann-Lücke, E. (2011). Holotranscobalamin, a marker of vitamin B12 status: analytical aspects and clinical utility. *Clinica Chimica Acta*, 412(17–18), 1570–1576.
2. Herrmann, W., & Obeid, R. (2008). Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Deutsches Ärzteblatt International*, 105(40), 680–685. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2008.0680>
3. Obeid, R., & Herrmann, W. (2007). The emerging role of unmetabolized vitamin B12 in human pathologies. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(11), 1467–1474.
4. Sobczyńska-Malefora A, et al. An audit of holotranscobalamin ("Active" B12) and methylmalonic acid assays for the assessment of vitamin B12 status: application in a mixed patient population. *Clin Biochem*. 2014 Jan;47(1-2):82-6.
5. Smith D, et al. Continuous reference intervals for holotranscobalamin, homocysteine and folate in a healthy paediatric cohort. *Clin Biochem*. 2024;119:15–22.
6. Strand MF, et al. Reference intervals for holotranscobalamin and total vitamin B12 in 6-12-year-old children in Norway: the Health Oriented Pedagogical Project (HOPP). *Scand J Clin Lab Invest*. 2025 Apr;85(2):138-142.
7. Knudsen CS, et al. Reference intervals and stability of haptocorrin and holotranscobalamin in Danish children and elderly. *Clin Chim Acta*. 2023 Jun 1;546:117394.

Vid utskrift av dokumentet ansvarar användaren för att gällande version används.