SLUTRAPPORT/FINAL REPORT
NR. 2026-220

Christian Würtz Heegaard:

IMPROVIT2 – Indtagelse af mælk, graviditets udkomme og vitamin B12

IMPROVIT2 – Intake of Milk, PRegnancy Outcome and VITamin B12



Mejeribrugets
ForskningsFond

November 2026

Slutrapport

for samarbejdsprojekter under Mejeribrugets ForskningsFond (MFF)

1. Projektets titel

Dansk: Indtagelse af mælk, graviditets udkomme og vitamin B12.

Engelsk: Intake of Milk, PRegnancy Outcome and VITamin B12 (IMPROVIT2).

2. Projektleder

Christian W. Heegaard
Section for Cellular Health, Intervention and Nutrition
Dept. of Molecular Biology and Genetics
Aarhus University
Universitetsbyen 81 (Building 1874, room 213)
DK - 8000 Aarhus C

Tlf.nr. 40261714
E-mail: cwh@mbg.au.dk

3. Øvrige medarbejdere

Ebba Nexø, Institut for Klinisk Medicin - Blodprøver og Biokemi, Palle Juul-Jensens Boulevard 69, Aarhus Universitets-hospital, Skejby, 8200 Aarhus N,
E-mail: enexo@clin.au.dk

Sadanand S. Naik, Department of Pathology, Deenanath Mangeshkar Hospital & Res Centre, Pune, India,
E-mail: dr.sadanandnaik@gmail.com

4. Finansieringskilder

Mælkeafgiftsfonden og Aarhus Universitet

5. Projektperiode

Projektperiode med MAF-finansiering: januar 2020 - december 2022

Evt. revideret: januar 2020 - december 2023

6. Projektresume

Dansk: Vitamin B12 findes naturligt stort set udelukkende i animalske fødevarer. På verdensplan er B12 mangel hyppigt forekommende. I den vestlige verden ses B12 mangel primært hos vegetarer/veganer og hos ældre (fra tres år og opefter). Nye studier har vist, at der er forskel på, hvordan naturligt og syntetiske vitamin B12 optages i kroppen. Om dette har en sundhedsmæssig betydning, har vi studeret på celleniveau. Desuden har vi hos gravide vegetarer med lav B12-status undersøgt effekten af høje doser oralt B12 i den tidlige graviditet, efterfulgt af dagligdags doser af B12 fra komælk (hydroxo-B12), og en tilsvarende dosis fra vitaminpiller (cyano-B12), samt placebo.

Med henblik på grundigt at belyse cellernes omsætning af de forskellig B12 former, udarbejdedes en ny "skånsom" ekstraktions protokol, som viser et behov for at revurdere, hvordan kroppens depoter af aktive vitamin B12-former reelt fordeler sig. De opfølgende celleundersøgelser viser, at sammenlignet med cyano-B12 (CN-B12) (som findes i vitaminpiller og fortificerede føde), omdannes hydroxo-B12 (HO-B12) (som findes i komælk) mere effektivt til bioaktivt B12-coenzym til brug for humane celler.

Den kliniske undersøgelse viser, at et tidlig kortvarig højdosis B12 tilskud i et tidligt stadie af graviditeten garanterer en acceptabel B12-status gennem hele graviditeten. En langvarig tilførsel af mindre doser B12 (op til 10 gange højere end det anbefalede daglige indtag), matcher ikke effekten af den kortvarige tilførsel af høje doser B12. Et kontinuerligt indtag af mælk eller piller, med samme B12 indhold, under graviditeten giver en lidt bedre slut B12 status, sammenlignet med placebogruppen. Ved studiets afslutning blev der blandt deltagerne konstateret en tilstrækkelig B12-status hos ⅞ af kvinderne og ⅔ af børnene.

Konklusion:

1) Ved at modificere de eksisterende ekstraktionsprotokoller påviser vi, at tidligere data har ført til en fejlagtig fortolkning af forholdet mellem de forskellige aktive B12-former i lever, som er det primære lagringsorgan for B12.
2) En sammenligning af optag og intracellulære omdannelser af HO-B12 og CN-B12 viste, at den cellulære akkumulering af mælkevarianten foregår dobbelt så hurtigt, som akkumuleringen af den syntetiske form af vitaminet, der primært anvendes i vitaminpiller og som tilsætning til fødevarer.
3) Gravide med lavt B12 niveau og deres nyfødte børn får en bedre B12-status ved en kortvarig tidlig tilførsel af høje doser B12, sammenlignet med det pt. anbefalede kontinuerlige dagligt B12-vitamintilskud. Gruppen af gravide vegetarer der dagligt drak mælk, fik en bedre B12-status, sammenlignet med forsøgsgruppen der ikke modtog mælk.

English: Naturally occurring vitamin B12 is present exclusively in animal-based foods. Accordingly, vitamin B12 deficiency is common worldwide. In the Western world, B12 deficiency is primarily observed in vegetarians and vegans, as well as in older adults (aged sixty and over). Recent studies indicate differences in how the natural and synthetic vitamin B12 forms are absorbed by the body. We have investigated whether this has health implications at the cellular level. Furthermore, in pregnant vegetarians with low B12 status, we studied the effect of high doses of oral B12 in early pregnancy, followed by daily doses of B12 from cow's milk (HO-B12) and an equivalent dose from vitamin supplements (CN-B12), as well as placebo.

To shed light on cellular metabolism of the different forms of vitamin B12, a new "gentle" extraction protocol was developed; this protocol highlights the need to re-evaluate the actual distribution of the body's stores of the active forms of vitamin B12. The follow-up cell studies showed that, compared to CN-B12 (found in vitamin supplements and fortified foods), HO-B12 (found in cow's milk) was more efficiently converted into bioactive B12 coenzyme used in human cells.

The clinical study shows that early, short-term, high-dose B12 supplementation during the initial stages of pregnancy ensures an acceptable B12 status throughout the entire pregnancy. Long-term administration of lower doses of B12

(10 times the recommended daily intake) does not match the results of short-term, high-dose administration. Continuous intake of milk or tablets with the same B12 content during pregnancy results in a slightly better final B12 status compared to the placebo group. At the end of the study, adequate B12 status was observed in ⅞ of the women and ⅔ of the children.

Conclusion:

1) Modifying the currently existing extraction protocols, we demonstrate that previous published data have led to misinterpretation concerning the ratio between the different B12 forms in liver, the primary storage organ for B12.
2) A comparison of uptake and intracellular transformations of HO-B12 and CN-B12 revealed a two-fold faster cellular accumulation of the milk variant vs. the synthetic form of the vitamin, usually applied in vitamin pills and food fortification.
3) Pregnant women with low B12 levels and their newborn children have a significant better B12 status with a short-term early supply of high doses of B12, compared to the currently recommended continuous daily B12 vitamin supplement. The group of pregnant vegetarians who drink milk daily has a better B12 status, compared to the experimental group that did not receive milk.

7. Projektets formål

Dansk: Gennem et internationalt, tværfagligt samarbejde mellem universitet, industri og hospital vil vi:

1) I et klinisk studie undersøges om den naturlige form for vitamin B12, der findes i komælk (HO-B12), er mere effektiv end den form for vitamin B12, der anvendes i kosttilskud/vitamintabletter (CN-B12), til forebyggelse af B12-mangel – en tilstand, der er udbredt under graviditet og blandt ammede spædbørn.
2) Udføre en enzymkinetisk analyse af optagelsesmekanismerne for henholdsvis HO-B12 og CN-B12 i humane celler.
3) Systematisk undersøge, om de gængse anvendte B12 ekstraktionsmetoder giver et retvisende billede af hvilke B12-former, der lagres i leveren.

English: Through an international multidisciplinary collaboration between university, industry, and hospital we will:

1) Investigate clinically whether the natural form of vitamin B12 found in milk (HO-B12) is more effective than the form used in dietary supplements/vitamin tablets (CN-B12), at preventing B12 deficiency—a condition prevalent during pregnancy and among breastfed infants.
2) Perform an enzyme-kinetic analysis of the uptake mechanisms for HO-B12 and CN-B12, respectively, in human cells.
3) Systematically investigate whether commonly used B12 extraction methods provide an accurate picture of the B12 forms stored in the liver.

8. Projektets baggrund

Mangel på vitamin B12 er en af de mest udbredte og oversete mangeltilstande globalt og udbredelsen har været stigende i Danmark de seneste årtier. Et lavt B12-niveau er forbundet med forskellige lidelser, såsom blodmangel, invaliderende træthed, koncentrationsbesvær og manglende mentalt overskud. Ved længerevarende B12 underskud kan der udvikles hjerte-kar-sygdom, neurologiske-, psykiske- og kognitive-forstyrrelser.

B12 er et vandopløseligt vitamin der naturligt findes i animalske fødevarer. Planter producerer ikke B12, derfor er de vegetabilske fødevarer ikke er en valid kilde. Mælk har vist sig at være en god kilde til hurtigt B12-optag, og kostundersøgelser tyder på, at B12-status ofte hænger tæt sammen med indtaget af mejeriprodukter. Komælk indeholder ca. 2-4 µg B12 pr. liter, hvilket cirka svarer til det anbefalede daglige indtag (2,6 µg). Halvdelen af mælkens B12 indhold er

bundet til kaseinmicellerne. Den anden halvdel findes i vallefraktionen, bundet til transcobalamin – det protein der i blodbanen dirigerer B12 ind i kroppens celler.

Et lavt plasma-B12-niveau (< 200 pmol/l) hos gravide og spædbørn er udbredt i lavindkomstlande, hvor økonomi og/eller kulturelle normer begrænser adgangen til animalske fødevarer. Lav B12-status hos spædbørn er ikke begrænset til lavindkomstlande. I Danmark er dokumenterede tilfælde af B12-mangel hos spædbørn født af mødre som under graviditet og amning ikke i tilstrækkelig grad får dækket deres behov for B12. En norsk undersøgelse har vist, at ⅔ dele af 104 tilfældigt udvalgte ammede børn i alderen 6 uger til 4 måneder havde en lav B12-status.

I fosterstadiet og de første måneder efter fødslen, anses barnet for at være særligt sårbar over for B12-mangel. B12 i navlestrengsblod, modermælk og barnets B12 depoter bestemmes af moderens B12-status. Derfor er moderens B12-status vigtig i forhold til spædbørns udvikling, idet B12 mangel kan afstedkomme adfærdsmæssige og udviklingsmæssige problemer, hvoraf visse kan være uoprettelige.

Med udgangspunkt i vores viden om B12-indholdet i komælk, har vi undersøgt om indtagelse af mælk eller mælkeprodukter kan forbedre B12-status under og efter graviditeten. Selvom undersøgelsen er det første af sin art, understøttes den af vores tidligere resultater, der viser at forsøgspersoner med et B12-niveau i den lave ende af normalområdet reagerer positivt på indtagelse af to glas mælk dagligt over en fire ugers periode. Desuden har vi i dyreforsøg vist, at mælkens HO-B12, optages og omsættes mere effektivt i levervæv sammenlignet med CN-B12, der primært anvendes i vitamintilskud og berigede fødevarer.

9. Projektets delaktiviteter i hele projektperioden

WP 1: B12 status hos gravide og prænatale vegetarer følges under og efter intervention med hhv. mælk (HO-B12), syntetisk B12 (CN-B12) og placebo. Kvinderne (B12 < 148 pmol/l) blev rekrutteret omkring graviditetsuge 17 og opdelt i tre grupper. Alle grupper blev forberedt i 14 dage med en høj daglig dosis B12 (5 mg). Derefter modtog de dagligt 400 ml mælk (HO-B12 = 1,6 µg; n = 31), B12-piller (CN-B12 = 1,6 µg; n = 32) eller placebo (n = 13) indtil 4 måneder efter fødslen. Blodprøver blev taget ved baseline, ½, 1, 2, 4 og 6 måneder efter baseline; ved fødslen (inklusive navlestrengsblod); og 4 måneder efter fødslen (barn og mor). B12-status blev vurderet ved måling af plasma B12, holoTC (B12-transcobalamin kompleks) og homocystein (Hcy), der ved B12-mangel ikke omsættes korrekt og derfor ophobes i blodbanen.

WP 2: Udvikling af B12 ekstraktionsmetode til retvisende kvantificering af forskellige aktive og inaktive B12 former.

WP 3: Enzymkinetisk sammenligning af cellulært optag og metabolisk aktivering af HO-B12 versus CN-B12.

10. Afvigelser

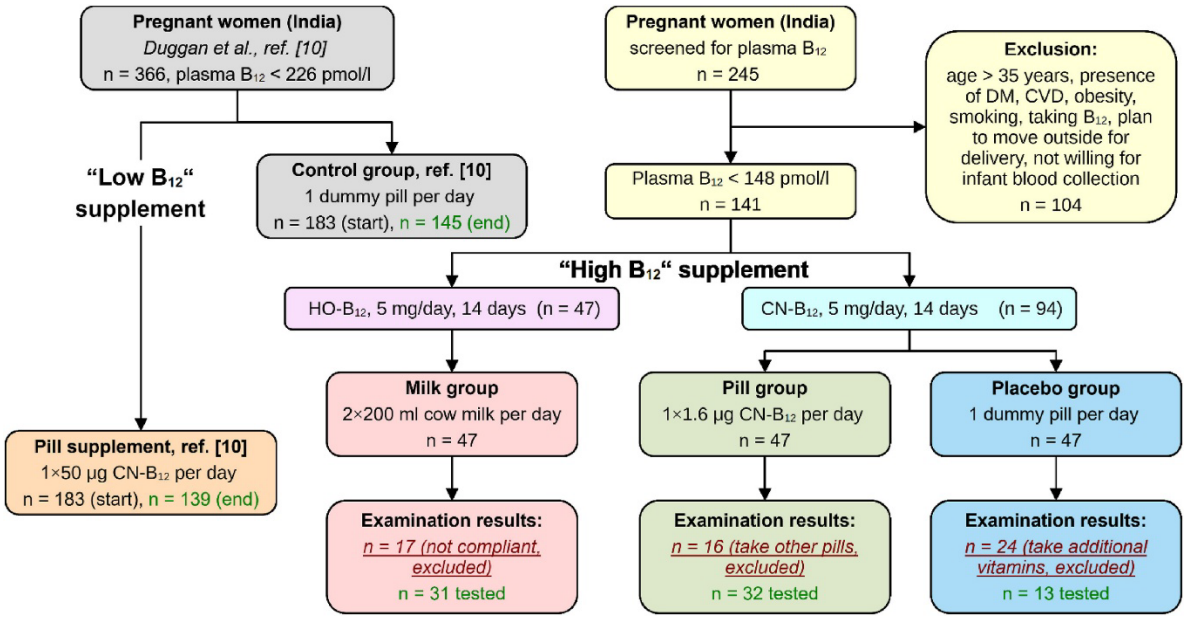
Covid-19 pandemien betød, at det indiske hospital engageret i den kliniske undersøgelse - distribution af mælk og B12- og placebo-piller samt indsamling af blodprøver - måtte omprioritere arbejdsopgaverne, herunder vores undersøgelse. Det betød en forsinkelse i rekrutteringen af gravide deltagere i den kliniske arm af undersøgelse.

Et oprindeligt planlagt rotteforsøg vedrørende B12-optag måtte opgives pga. covid-19 restriktioner i Danmark. Projekteret blev revideret således at de heri beskrevne WP2 og WP3 erstatter rotteforsøget.

Projektændringerne blev godkendt af Mælkeafgiftsfonden og opgaven blev løst i henhold til det oprindelige budget.

11. Projektets resultater

WP 1: 245 gravide kvinder gav samtykke til at blive screenet for plasmakoncentrationen af vitamin B12 ved deres første besøg hos fødselslægen (ca. 17. graviditetsuge). 141 kvinder, med B12-mangel (plasma-B12 < 148 pmol/l) og som opfyldte de fastsatte inklusionskriterierne, gav samtykke til at deltage i det randomiserede interventionsstudie. Kvinderne blev inddelt i tre grupper: 1) Mælke-gruppen fik initialt oralt 5 mg HO–B12 dagligt i 2 uger og modtog efterfølgende – frem til 4 måneder efter fødslen – et dagligt tilskud af 400 ml komælk (2 × 200 ml), hvilket svare til 1,6 µg HO–B12; 2) B12 pillegruppen fik oralt 5 mg CN–B12 dagligt i 2 uger og modtog efterfølgende – frem til 4 måneder efter fødslen – et dagligt tilskud på 1,6 µg CN–B12 i form af en pille; 3) Placebogruppen fik oralt 5 mg CN–B12 dagligt i 2 uger og modtog derefter en placebopille dagligt frem til 4 måneder efter fødslen. En kontrolgruppe, der ikke modtog den initiale højdosis B12 behandling, indgik ikke i det aktuelle studie af forskningsetiske hensyn (brud på lægelig omsorgspligt). Derfor blev et tidligere randomiseret interventionsstudie med en kohorte af gravide kvinder med lav B12-status og fra samme geografiske område anvendt som reference. Dette studie fremstiller resultater fra to grupper kvinder, der fra 1. trimester og frem til 6 uger efter fødslen dagligt fik hhv. 50 µg CN-B12 eller placebo. Denne gruppe blev genanalyseret med henblik på at sammenligne det aktuelle studie inkluderende et "højt B12-indtag" med en gængs kontinuerlig B12-behandling (se figur 1).

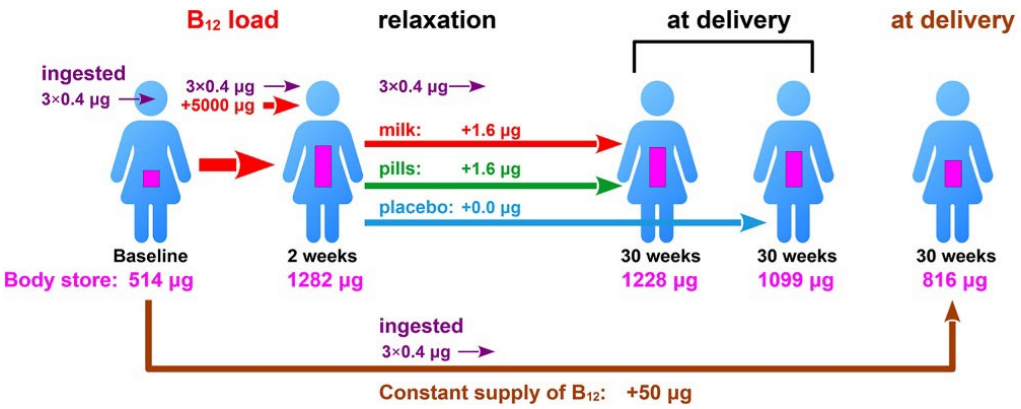


Figur 1. Oversigt over forsøgsprotokollen til det randomiseret interventionsstudie, der undersøger vitamin B12-mangel hos gravide (Naik S, Fedosov SN, Mahalle N, Narawade S, Nexo E, Heegaard CW. (2026) High oral doses of vitamin B12 in early pregnancy improve B12 status of mother and child irrespective of subsequent supplementation a longitudinal study in B12 insufficient Indian women supplemented with either milk, vitamin pills, or placebo. Biochimie.30:S0300-9084(26)00023-4. doi: 10.1016/j.biochi.2026.01.014).

Vi fandt en ensartede bedring i B12 status i de tre interventionsgrupper efter den indledende behandling med høje doser af HO-B12 og CN-B12. Total B12 og holoTC i plasma steg hhv. 2-3 og 6-10 gange, mens total Hcy (den metaboliske markør forbundet med negativ B12-status, hjerte-kar-sygdomme og risiko for slagtilfælde) faldt til det halve. Der var ikke en signifikant forskel for gravide/mødre og børn efter intervention med hhv. mælk og B12-piller. Ved afslutningen af studiet opretholdt de fleste mødre og børn en tilstrækkelig B12-status på trods af en konstante nedadgående tendens i forsøgsperioden. Den progressive stigning i Hcy var mest udtalt i placebogruppen, der afveg signifikant fra mælkegruppen (p = 0,04) og B12 pillegruppen (p = 0,006).

Vi beregnede ændringerne i kroppens samlede B12-depoter før og efter interventionen. Efter to ugers behandling med højdosis-B12, efterfulgt af mælk eller B12-piller, øgede det interne B12-depot fra et gennemsnit på 514 µg ved

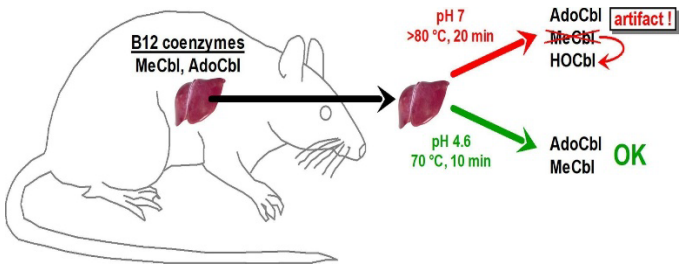
forsøgets start til 1228 µg ved fødslen. Ændringen er nok til at størstedelen af deltagerne kan dække kroppens B12 forbrug i ca. 10 måneder. I placebogruppen, med initialt højt B12-indtag, var B12 optaget lidt mindre (ca. 1100 µg B12), hvilket tilskrives det manglende daglige bidrag fra mælk eller B12-piller (se Figur 2). For at opretholde et "sikkert" niveau af kroppens samlede B12-indhold på ≥ 1250 µg, ville det være nødvendigt med et dagligt tilskud af 3 µg B12 ud over det vitamin, der indtages via den almene kost (anslået til 3 × 0,4 µg). Omregnet er de 3 µg B12 ækvivalent til ca. 800 ml mælk om dagen.



Figur 2. En grafisk opsummering af et delresultat fra den kliniske undersøgelse. Figuren illustrerer hvordan og i hvilke doser vitamin B12 fordeles blandt de gravide forsøgsdeltagere fra tidlig graviditet til fødsel. Den gennemsnitlige ændringerne i kroppens beregnede depoter af vitamin B12 før og efter interventionerne er ligeledes angivet (Naik S, Fedosov SN, Mahalle N, Narawade S, Nexo E, Heegaard CW. (2026) High oral doses of vitamin B12 in early pregnancy improve B12 status of mother and child irrespective of subsequent supplementation a longitudinal study in B12 insufficient Indian women supplemented with either milk, vitamin pills, or placebo. Biochimie.30:S0300-9084(26)00023-4. doi: 10.1016/j.biochi.2026.01.014).

Ved inddragelse af et tidligere interventionsforsøg, beregnedes kroppens B12 lager med en mere gængs kontinuerlig tilskudsstrategi, hvor de gravide B12-deficiente kvinder dagligt indtog en pille med 50 µg B12 i en periode på ca. 7 måneder. Behandlingen resulterede i en moderat og utilstrækkelig forøgelse af B12-depoterne, der steg fra 514 µg ved baseline til 816 µg ved fødslen (Figur 2). For gravide kvinder med lav B12-status finder vi således, at korttids højdosisbehandling er signifikant mere effektiv behandling sammenlignet med det gængse kontinuerlige B12 tilskud.

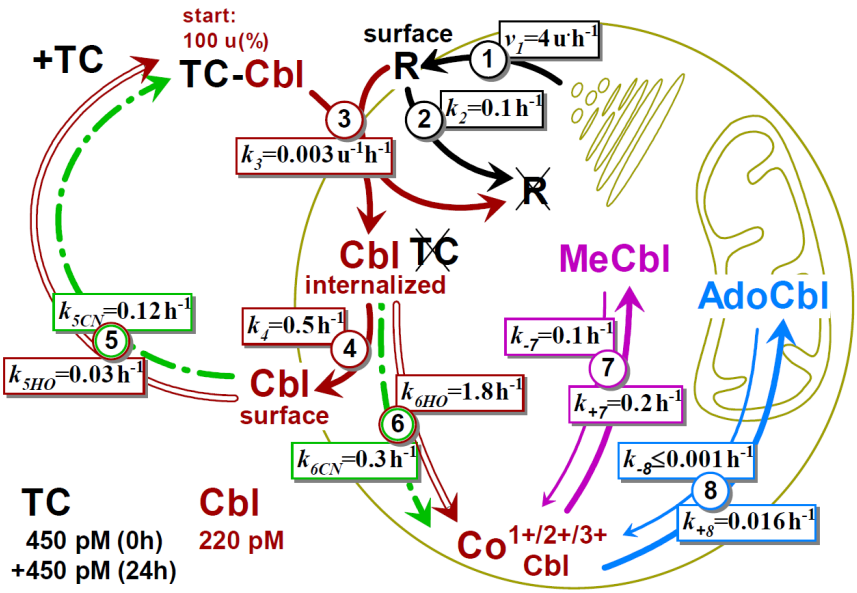
WP 2: Celler optager og omdanner vitamintyperne CN-B12 og HO-B12 til de to coenzymer Adenosylcobalamin (Ado-B12) og Methylcobalamin (Me-B12). Overraskende nok finder man som regel kun små mængder eller slet intet Me-B12 i vævsprøver sammenlignet med Ado-B12 og HO-B12. Vi udviklede en "mild" ekstraktionsprotokol, som blev brugt på homogeniseret rottelever (ammoniumacetat (pH 4,6), fortynding med EtOH (endelig 60%) og opvarmning i 10 minutter ved 70 °C). De ekstraherede B12 varianter blev separeret med RP-HPLC og kvantificeret ved isotopfortyndingsanalyser.



Figur 3. Ved at modificere de eksisterende ekstraktionsprotokoller og udvikle en "mild" ekstraktionsprotokol påviser vi, at tidligere data i høj grad har undervurderet indholdet af Me-B12 i leverprøver (Fedosov, S. N., Nexo, E., & Heegaard, C. W. (2023). Low methyl cobalamin in liver tissues is an artifact as shown by a revised extraction procedure. Biochemical et biophysica acta. General subjects, 1867(4), 130315. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2023.130315).

Den nye ekstraktionsmetode viste følgende sammensætning af de forskellige B12-former i leveren: 37% Ado-B12, 35% Me-B12, 15% HO-B12 og 13% CN-B12. De gængse "hårde" ekstraktionsprotokoller ændrede denne balance til hhv. 33%, 5%, 43% og 17%. Vi fandt, at den markante forskel skyldes, at Me-B12 i de tidligere ekstraktionsprotokoller gennemgår demethylering og omdannelse til HO-B12. Andre ændringer omfattede decyanering af CN-B12 og destruktion af HO-B12 (Figur 3). Resultat udfordrer generelt tidligere publicerede data og peger på behovet for nye studier, der revurderer forekomsten af de endogene B12-former i kroppens væv, der karakteriserer sundhed og sygdom.

WP 3: En sammenligning af optagelseskinetikken og de intracellulære transformationer af radiomærket CN-B12 vs. HO-B12 blev foretaget i humane Hela-celler. Mere HO-B12 blev akkumuleret over 4-48 timer. Den designede kinetiske model afslørede de samme hastigheder for optagelse og omsætning for CN-B12 og HO-B12, bortset fra reaktionstrinene trin 5 og 6 (Figur 4). Den kinetiske analyse viste, at en bedre tilbageholdelse af HO-B12 hænger sammen med en høj hastighed for den intracellulære reduktion, der går forud for dannelsen af coenzymerne Me-B12 og Ado-B12. Hvis det internaliserede B12-vitamin ikke reduceres, udskilles det af cellen. Denne recirkulation var mere udtalt for CN-B12, hvilket skyldtes, at den reduktive proces forløb seks gange langsommere end for HO-B12. For det andet var frigørelseshastighederne fra celleoverfladen (når de "overskydende" B12-molekyler blev udskilt til det eksterne medium) højest for CN-B12 (4:1 for CN-B12 vs. HO-B12). Sammenlagt betyder disse forskelle en dobbelt så hurtig cellulær akkumulering af HO-B12 versus CN-B12. Medicinsk set tyder vores data på en tidligere respons på behandling af B12-mangel med HO-B12.



Figur 4. Kinetiske model for den intracellulær omsætning af HO-B12 og CN-B12 (Cbl). Følgende trin blev beregnet: (1) Transporten af receptor (R) til celleoverfladen; (2) fjernelsen af "tom" R fra overfladen; (3) det R-medierede optag af de to transcobalemin (TC) bundne B12 former, efterfulgt af nedbrydning af TC og fremkomsten af B12 i cytoplasmaet; (4) recirkuleringen af internaliseret B12 til celleoverfladen; (5) dissociationen af de to B12 former fra cellerne og bindingen til overskydende TC; (6) den intracellulære reduktion af optaget HO-B12 og CN-B12 til [Co2+]B12; (7) syntese af Me-B12 (MeCbl) i cytoplasmaet; (8) syntese af Ado-B12 (AdoCbl) i mitokondrierne. Trin 7 og 8 beskriver ligevægten mellem MeCbl/AdoCbl og [Co2+]Cbl. Alle reaktionskinetik hastigheder i de individuelle trin for CN-B12 og HO-B12 er identiske, bortset fra reaktionstrin 5 og 6 hvilket er af afgørende betydning (Fedosov, S. N., Nexo, E., & Heegaard, C. W. (2024). Kinetics of Cellular Cobalamin Uptake and Conversion: Comparison of Aquo/Hydroxocobalamin to Cyanocobalamin. Nutrients, 16(3), 378. https://doi.org/10.3390/nu16030378).

Vi fandt desuden, at intracellulært Me-B12 optrådte langt tidligere end Ado-B12, uanset om cellerne blev tilført CN-B12 eller HO-B12. Den logiske konsekvens af denne observation er, at et fald i den negative B12-status markør, homocystein (Hcy), er det tidligste tegn på en vellykket B12-behandling. Dette skyldes at Me-B12 direkte medvirker til at sænke niveauet af den skadelige aminosyre Hcy i cellerne.

12. Resultaternes betydning, herunder for mejeribruget

Undersøgelsen viser fordelene ved et tidligt højdosis B12 tilskud til gravide kvinder med B12-mangel. Derimod er det gængse anvendte kontinuerlige B12-tilskud betydeligt mindre effektivt (se figur 2). Resultaterne kan påvirke den fremtidige strategi for at sikre en tilstrækkelig B12-forsyning til B12-lavstatus gravide og deres afkom. Sammenlignet med mælke og pille grupperne havde placebogruppen et mindre fordelagtigt Hcy niveau, formodentlig fordi B12 bidraget fra mælk og piller havde en målbar positiv effekt.

De nye data viser, at rottelever indeholder store mængder Me-B12, svarende til mængderne af Ado-B12 (se Figur 3). Dette forhold har tidligere undgået opmærksomhed, fordi den almindeligt anvendte kraftig varmebehandling af vævshomogenater medførte omdannelse af Me-B12 til HO-B12, både i et neutralt-basisk miljø og ved en udpræget sur pH-værdi. Resultatet taler for en gennemgribende revurdering af tidligere data vedrørende forekomsten af endogene B12-former i dyre- og menneskevæv.

Usikkerhed omkring effektiviteten af optaget af B12 og rækkefølgen, hvormed coenzymerne dannes i cellerne, kompliicerer valget af den B12 form, der bedst anvendes til behandling af B12-mangel. Vi har derfor på cellulært niveau sammenlignet optag og omdannelsen af HO-B12 og CN-B12 (se Figur 4). Analysen viste et dobbelt så hurtigt cellulær optag og omsætning af HO-B12 sammenlignet med CN-B12. I medicinsk forstand tyder vores data derfor på, at det hurtigste respons på behandling af B12 opnås med HO-B12. Vi konstaterede desuden, at intracellulært Me-B12 optrådte langt tidligere end Ado-B12. Den logiske konsekvens af sidstnævnte observation er, at et fald i homocystein er det tidligste tegn på en vellykket behandling med B12.

For mejeribruget understreger resultaterne af den samlede undersøgelse, at den form af vitamin B12 (HO-B12), der er dominerende i mælk er fuldt på højde med, og generelt hurtigere virkende, stille over for den syntetiske form, der primært bruges i vitaminpiller og til fødevareberigelse (CN-B12). Resultalerne giver desuden et mekanistisk bud på hvorfor tidligere observationelle studier viser, at komælk og mejeriprodukter er en vigtig kilder til vitamin B12.

13. Formidling og vidensdeling vedr. projektet

Artikler i internationale tidsskrifter:
Fedosov, S. N., Nexo, E., & Heegaard, C. W. (2023). Low methylcobalamin in liver tissues is an artifact as shown by a revised extraction procedure. *Biochimica et biophysica acta*. *General subjects*, 1867(4), 130315. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2023.130315.

Fedosov, S. N., Nexo, E., & Heegaard, C. W. (2024). Kinetics of Cellular Cobalamin Uptake and Conversion: Comparison of Aquo/Hydroxocobalamin to Cyanocobalamin. *Nutrients*, 16(3), 378. https://doi.org/10.3390/nu16030378.

Sadanand Naik, Sergey N Fedosov, Namibia Mahallel, Sharwari Narawadel, Ebba Nexo, Christian W Heegaard (2026). High oral doses of vitamin B12 in early pregnancy improves B12 status for mother and child irrespective of subsequent supplementation - A longitudinal study in B12 insufficient Indian women supplemented with either milk, vitamin pills, or placebo. *Biochimie.* 30:S0300-9084(26)00023-4. doi: 10.1016/j.biochi.2026.01.014.

Mødeindlæg:
Fremlæggelse af projekt og resultater ved Mejeribrugets ForskningsFond´s statusmøder F2021 og E2023.

Populærvidenskabelige artikler:
Mælk og vitamin B12, Mælkeritidende nr. 9 2021.

Andet:
I forsøgsperioden er der på årsbasis udarbejdet projektstøtteansøgninger og statusopdateringer til Mælkeafgiftsfonden.

14. Bidrag til kandidat- og forskeruddannelse

Intet at rapportere.

15. Nye kontakter/projekter

Projekt: Influence of genetics and rumen microbiome on bovine milk vitamin B2 and B12.
Deltagere: Center for Quantitative Genetics and Genomics, Aarhus University (*v.* A.J. Buitenhuisv), Department af Veterinary and Animal Sciences, University of Copenhagen (*v.* L.E. Rodrigues), Department of Food Science, Aarhus University (v. N.A. Poulsen) og, Institut for Molekylærbiologi og Genetik, Aarhus Universitet (v. C.W. Heegaard).
Publikationer:
Şen, A., Karaman, E., Heegaard, C. W., Poulsen, N. A. & Buitenhuis, A. J., (2026). Predicting riboflavin (vitamin B2) and cobalamin (vitamin B12) concentrations in Danish cow milk using Fourier transform mid infrared spectra. *International Dairy Journal*. 179, 106656.
A.J. Buitenhuis1, L.E. Rodrigues2, N.A. Poulsen3, C.W. Heegaard4, G. Gebreyesus (2026) Influence of genetics and rumen microbiome on bovine milk vitamin B2 and B12 (2026) *Book of Abstracts of the 77th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science, Abstract no. 12*.

Projekt: Vil brug af metan-inhibitors medføre et ændret indhold af vitamin B12 i mælk?
Deltagerer: Institut for Husdyr- og Veterinærvidenskab; Aarhus Universitet (v. S. Lashkari og S. Krogh Jensen), Center for Kvantitativ Genetik og Genomforskning, Aarhus Universitet (v. T.M. Villumsen og Albert Johannes), Institut for Bio- og Kemiteknologi - Bioprocess Engineering, Aarhus Universitet (v. C. Schwab), og Institut for Molekylærbiologi og Genetik, Aarhus Universitet (*v.* S. Fedosov og C.W. Heegaard)
Publikationer:
S. Lashkari, M. R. Weisbjerg, S. K. Jensen, S. Fedosov, C. W. Heegaard, A. L. F. Hellwing, P. Lund (2026). Effect of 3-NOP and dietary NDF concentration on methane emission and ruminal synthesis of vitamin B12 in dairy cows *Book of Abstracts of the 77th Annual Meeting of the European Federation of Animal Science. Oral presentation, session no. 75.*