

LAPORAN
PENELITIAN UNGGULAN FAKULTAS (PUF)

**HUBUNGAN STATUS VITAMIN B12 DENGAN FISILOGI OTOT PADA
POPULASI LANSIA**

TIM PENELITIAN

Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes.	(0320068702)	Ketua
dr. Donna Adriani Kusumadewi	(0325108303)	Anggota
Muhammad, M.Biomed., AIFO.		
dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed.,	(0326128703)	Anggota
AIFO.		
dr. Yudhisman Imran, Sp.N.	(0314018404)	Anggota
Sekar Melati Putri Puspita	030001800135	Anggota



KEDOKTERAN
Fakultas Kedokteran
UNIVERSITAS TRISAKTI
2022/2023



UNIVERSITAS TRISAKTI

LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT

Jl. Kyai Tapa No. 1 Grogol, Jakarta Barat 11440, Indonesia

Telp. 021-5663232 (hunting), ext. 8141, 8161, Fax. 021-5684021

<http://lppm.trisakti.ac.id/>

lppm@trisakti.ac.id

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN PENELITIAN TAHUN AKADEMIK 2022/2023 0316/PUF/FK/2022-2023

1. **Judul Penelitian** : HUBUNGAN STATUS VITAMIN B12 DENGAN FISILOGI OTOT PADA POPULASI LANSIA
2. **Skema Penelitian** : Penelitian Unggulan Fakultas (PUF)
3. **Ketua Tim Pengusul**
 - a. Nama : Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes.
 - b. NIDN : 0320068702
 - c. Jabatan/Golongan : Lektor/III-C
 - d. Program Studi : KEDOKTERAN
 - e. Perguruan Tinggi : Universitas Trisakti
 - f. Bidang Keahlian : Fisiologi
Jl Perindustrian I No.10 Rt.001 Rw.001 Kel. Kebun Bunga, Kec. Sukarami, Palembang, Sumatera Selatan, 30152
087795239966
patwa.amani@trisakti.ac.id
 - g. Alamat Kantor/Telp/Fak/surel
4. **Anggota Tim Pengusul**
 - a. Jumlah anggota : Dosen 3 orang
 - b. Nama Anggota 1/bidang keahlian : dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO./Kedokteran Umum - Biomedik
 - c. Nama Anggota 2/bidang keahlian : dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO./Fisiologi Kedokteran
 - d. Nama Anggota 3/bidang keahlian : dr. Yudhisman Imran, Sp.N./Neurologi
 - e. Jumlah mahasiswa yang terlibat : 1 orang
 - f. Jumlah alumni yang terlibat : 0 orang
 - g. Jumlah laboran/admin : 0 orang
5. **Waktu Penelitian**
 - Bulan/Tahun Mulai : September 2022
 - Bulan/Tahun Selesai : Juni 2023
6. **Luaran yang dihasilkan**
 - Hak Kekayaan Intelektual
 - Publikasi di Jurnal
7. **Biaya Total** : Rp100.000.000,-
(Seratus Juta)

Dekan



Dr. dr. Raditya Wratsangka, Sp.O.G., Subsp. Obginsos.
NIDN: 0027056202

Jakarta, 31 Juli 2023
Ketua Tim Pengusul



Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes.
NIDN: 0320068702

Direktur



Prof. Dr. Ir. Astri Rinanti, S.Si., M.T.
NIDN: 0308097001

IDENTITAS PENELITIAN

Skema Penelitian	: Penelitian Unggulan Fakultas (PUF)
Judul Penelitian	: HUBUNGAN STATUS VITAMIN B12 DENGAN FISILOGI OTOT PADA POPULASI LANSIA
Fokus Penelitian	: Green Healthy Life
Rumpun Penelitian	: Obat, Suplemen & Produk Biologi
Mata Kuliah yang terkait	: BS2A
Topik Pengabdian kepada Masyarakat yang terkait	: Penyuluhan Pentingnya Olahraga Untuk Mempertahankan Masa Otot Lansia

Tim Peneliti

Peneliti	NIK/ NIM	Posisi	Status	Program Studi	Fakultas
Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes.	16710760 06870020	Ketua	Dosen Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO.	3427	Anggota	Dosen Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO.	31750766 12870003	Anggota	Dosen Trisakti	KEDOKT ERAN	FK
dr. Yudhisman Imran, Sp.N.	3283	Anggota	Dosen Trisakti	PROFESI DOKTER	FK
Sekar Melati Putri Puspita	03000180 0135	Anggota	Mahasiswa Trisakti	KEDOKT ERAN	FK

Lokasi dan atau Tempat Penelitian	: Klinik PUTEWA Jl Nusa Indah Raya Blok 40 No 17 Jakarta Timur, Malaka Jaya, Duren Sawit, Jakarta Timur, Dki Jakarta
Masa Penelitian	
Mulai	: September 2022
Berakhir	: Juni 2023
Dana diusulkan	: Rp100.000.000,-
Sumber Pendanaan	: 5.2.03.8.02
Target Kesiapterapan Teknologi	: TKT 3
Produk Inovasi	:
Luaran	: Hak Kekayaan Intelektual Publikasi di Jurnal

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
Lembar Pengesahan	ii
Identitas Penelitian	iii
DAFTAR ISI.....	1
DAFTAR TABEL.....	2
DAFTAR GAMBAR	3
RINGKASAN PENELITIAN.....	4
BAB 1. PENDAHULUAN	5
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	7
BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN	9
BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN	11
BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN	15
DAFTAR PUSTAKA	16
LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN	18
LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN.....	20

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Data Baseline Responden.....	11
Tabel 2. Korelasi antara vitamin B12 dan parameter fisiologi otot.....	12

DAFTAR GAMBAR

Mulai isi daftar gambar di sini ...

RINGKASAN PENELITIAN

HUBUNGAN STATUS VITAMIN B12 DENGAN FISILOGI OTOT PADA POPULASI LANSIA

Abstrak

Sarkopenia adalah kondisi penurunan masa dan performa otot yang dijumpai pada populasi lanjut usia seiring proses penuaan. Vitamin B12 adalah mikronutrien larut air yang kadarnya sering dijumpai defisien pada lanjut usia. Karena kedua kondisi defisiensi vitamin B12 dan sarcopenia sering dijumpai pada populasi lansia, beberapa penelitian sebelumnya melaporkan keterkaitan keduanya dengan hasil yang bervariasi. Pada penelitian ini secara cross sectional dinilai hubungan status vitamin B12 dengan parameter fisiologi otot yang terkait kondisi sarkopenia

Sebanyak 57 orang lanjut usia, terdiri dari 18 pria dan 39 wanita dengan rentang usia 40 hingga 70 tahun menjadi subjek dalam penelitian jenis cross sectional ini. Seluruh subjek dalam penelitian ini adalah anggota grup kesehatan lansia, klinik primer Putewa, Duren Sawit, Jakarta Timur, Indonesia pada periode March – May 2023. Parameter fisiologi otot yang dinilai antara lain komposisi tubuh, kekuatan dan performa otot, serta kadar myostatatin dan IGF-1 serum.

Hasil penelitian menunjukkan prevalensi sarkopenia pada responden sebesar 21.1%. Terdapat korelasi yang signifikan antara kadar VB12 deficiency dan appendicular skeletal muscle ($p=0.032$, $r=-0.284$) juga IGF-1 serum level ($p=0.000$, $r=0.661$). Korelasi negatif didapatkan antara VB12 and Myostatin serum ($p=0.000$, $r=-0.718$). Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara VB12 dengan kekuatan dan performa fisiologi otot ($p=0.811$ dan $p=0.893$).

Kata Kunci :

Vitamin B12, Populasi Lansia, Performa Otot, Sarkopenia

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sarkopenia atau penurunan masa otot adalah kondisi yang sering dijumpai pada populasi lanjut usia. Manifestasi klinis sarkopenia berupa penurunan kekuatan dan performa otot rangka yang dapat menyebabkan kelelahan kronis, jatuh, fraktur, disabilitas, penurunan kualitas hidup, bahkan depresi.^(4,5) Fried et al mendefinisikan secara jelas dari sudut pandang fenotip kondisi rapuh karena turunnya masa otot pada lanjut usia dengan menilai adanya penurunan berat badan, kelelahan berlebihan, kelemahan anggota gerak dengan penilaian kekuatan genggam, penurunan kecepatan jalan dan aktifitas fisik yang menurun.⁽⁶⁾ Insiden sarkopenia meningkat seiring usia dan bervariasi tergantung regional, klasifikasi, dan nilai cut off yang digunakan. Rentang global insiden sarkopenia dilaporkan 10 – 27 %, dengan laki-laki memiliki prevalensi yang lebih tinggi dibanding wanita (11% vs 2%), dan prevalensi sarkopenia berat sebesar 2 – 9%.⁽⁷⁾

Sarkopenia pada populasi lansia dapat terjadi karena proses penuaan secara fisiologis, proses patologis karena kondisi komorbid, atau kombinasi keduanya yang menyebabkan individu tidak mampu mempertahankan homeostasis. Peningkatan usia menyebabkan peningkatan muscle loss yang tidak diimbangi dengan regenerasi sel otot. Penyakit inflamasi kronis serta gangguan neurologi dan metabolik berpengaruh pada fungsi normal sel otot. Pola hidup sedenter dan physical inactivity, termasuk keterbatasan mobilisasi atau kondisi bedrest mempercepat proses sarkopenia pada lansia. Faktor nutrisi termasuk frequent underlying causes of sarkopenia, termasuk intake energi dan protein yang rendah, gangguan gastrointestinal, serta defisiensi mikronutrien.⁽⁸⁾ Meskipun demikian, sarkopenia merupakan kondisi yang dapat dicegah dan diatasi, oleh karena itu screening terhadap populasi lanjut usia perlu dilakukan secara rutin.

Vitamin B12 (VB12) atau yang dikenal dengan cobalamin merupakan salah satu mikronutrien penting, terlibat sebagai kofaktor dalam proses sintesis DNA dalam setiap sel tubuh, serta memiliki peran vital dalam sintesis selubung myelin pada sistem saraf. Defisiensi VB12 akan memengaruhi sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi yang akan berdampak juga pada inervasi sistem muskuloskeletal.⁽⁹⁾ Defisiensi VB12 menyebabkan peningkatan homosistein yang merupakan oxidative stress agent, menyebabkan ketidakseimbangan anti-oksidan, kerusakan dan inflamasi pada berbagai sel tubuh.^(10–12) Defisiensi vitamin B12 sering dijumpai pada populasi lansia dengan prevalensi 5-40% tergantung regional dan cut-off yang digunakan.⁽¹³⁾ Kondisi ini terjadi karena proses *gastric atrophy* dan penggunaan medikasi jangka panjang seperti metformin, antasida, penghambat pompa proton maupun histamin H2 bloker. Ditambah lagi pada proses

penurunan terjadi penurunan sekresi asam lambung dan pepsin yang penting pada proses absorpsi VB12.^(9,14,15)

Karena kedua kondisi defisiensi vitamin B12 dan penurunan performa otot sering dijumpai pada populasi lansia, beberapa penelitian sebelumnya melaporkan keterkaitan keduanya dengan hasil yang bervariasi.⁽¹⁻³⁾ Pada penelitian ini secara cross sectional dinilai hubungan status vitamin B12 dengan parameter performa otot, yaitu massa otot, muscle strength, walking test juga kadar myostatin dan IGF-1 plasma.

1.2. Perumusan Masalah

1. Bagaimana hubungan VB12 plasma dengan kadar myostatin pada lansia?
2. Bagaimana hubungan VB12 plasma dengan kadar IGF-1 pada lansia?
3. Bagaimana hubungan VB12 plasma dengan masa dan kekuatan otot pada lansia?
4. Bagaimana hubungan VB12 plasma dengan performa fisiologis otot yang dinilai dengan tes jalan 6 menit pada lansia?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui hubungan VB12 plasma dengan kadar myostatin pada lansia.
2. Untuk mengetahui hubungan VB12 plasma dengan kadar IGF-1 pada lansia.
3. Untuk mengetahui hubungan VB12 plasma dengan masa dan kekuatan otot pada lansia.
4. Untuk mengetahui hubungan VB12 plasma dengan performa fisiologi otot yang dinilai dengan tes jalan 6 menit pada lansia.

1.4. Batasan Penelitian

Penelitian ini terbatas pada studi cross sectional untuk menilai hubungan status vitamin B12 dengan parameter terkait fisiologi otot pada populasi lansia

1.5. Kaitan Penelitian dengan Road Map Penelitian Pribadi dan Road Map Penelitian Fakultas

Penelitian mendukung tema penelitian topik vitamin B12 dan fisiologi organ yang telah dilakukan penulis sebelumnya dan mendukung roadmap fakultas.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Vitamin B12

Vitamin B12 atau cobalamin (cbl) merupakan vitamin larut air yang esensial bagi tubuh. Cbl merupakan vitamin dengan struktur kimia paling besar dan kompleks diantara 13 jenis vitamin yang saat ini telah diketahui. Vitamin B12 tidak dapat diproduksi oleh tubuh sehingga sumber B12 satu-satunya bagi tubuh berasal dari intake makanan. Mikronutrien ini banyak terdapat pada sumber makanan asal hewani dan produk-produknya, seperti daging, ikan, telur, susu, dan keju. Meskipun demikian vitamin ini tidak didapatkan dari produk pangan nabati dan sereal, oleh karena itu tingkat keragaman pangan harian menentukan status vitamin B12 tubuh. Pada manusia turunan vitamin B12 yang aktif secara metabolik adalah methylcobalamin (MeCbl) dan adenosylcobalamin (AdoCbl) (9). MeCbl merupakan kofaktor enzim Methionine Synthase (MS) yang ada di sitoplasma, fungsinya berperan sebagai katalisator proses transfer gugus metil dari methyltetrahydrofolate (MeTHF) ke homocysteine (hcy) sehingga menghasilkan methionine dan tetrahydrofolate (THF). Methionine merupakan asam amino penting dalam pembentukan S- adenosylmethionine (SAM) yang merupakan sumber donor metil *universal* yang penting digunakan dalam reaksi biologis tubuh termasuk reaksi metilasi DNA, RNA, protein, fosfolipid, neurotransmitter, dll (9). Gangguan fungsi enzim ini akan meningkatkan homosistein plasma yang bersifat radikal bebas dan merupakan agen inflamasi. Studi terakhir menunjukkan bahwa peningkatan homocysteine merupakan faktor risiko independen terjadinya penyakit kardiovaskuler melalui jalur atherosclerosis (10–12). Kondisi lain yang terjadi pada gangguan enzim ini adalah menurunnya produksi THF yang merupakan prekursor nukleotida, akibatnya terjadi gangguan sintesis DNA sehingga proses sintesis dan regenerasi sel terganggu.

AdoCbl merupakan kofaktor enzim Metilmalonil-koA Mutase (MMM) yang ada di mitokondria, fungsinya mengkatalisis konversi methylmalonyl-CoA menjadi succinyl-CoA yang akan masuk dalam siklus tricarboxylic acid (TCA). Methylmalonyl-CoA berasal dari propionyl-CoA yang merupakan hasil katabolisme asam amino rantai cabang (valine, leucine, isoleusin, methionine), asam lemak rantai ganjil dan kolesterol, thymine serta uracil. Secara umum kelainan pada enzim ini akan mengakibatkan gangguan metabolisme energi terutama proses glukoneogenesis (10). Gangguan fungsi enzim ini juga diketahui akan meningkatkan kadar metilmalonil acid plasma yang menurut beberapa penelitian baik *in vivo* maupun *in vitro* bersifat proinflamasi dan menimbulkan stress oksidatif yang berakibat kerusakan struktur sel dan DNA (13,14).

2.2. Hubungan antara status vitamin B12 dan fisiologi otot

Penelitian vitamin B12 dikaitkan dengan sistem saraf diketahui bahwa mikronutrien ini berperan aktif dalam perkembangan sel otak, perbaikan sel saraf otak setelah cedera, serta mencegah penurunan kognisi dan memori dalam proses penuaan. Meskipun demikian, studi mengenai efek suplementasi vitamin B12 terhadap organ lain terutama otot belum banyak dilakukan penelitian. Penelitian kami sebelumnya menunjukkan adanya hubungan antara defisiensi vitamin B12 dengan penurunan fungsi ginjal pada model hewan coba. Pada kelompok dengan defisiensi vitamin B12 terjadi peningkatan homosistein baik pada plasma maupun pada organ ginjal. Pada gambaran histologis terjadi perubahan mikrostruktur yang ditandai dengan fibrosis dan peningkatan tanda-tanda inflamasi (15). Penelitian dari kelompok kami juga mengetahui bahwa suplementasi vitamin B12 baik peroral maupun intraperitoneal meningkatkan ekspresi gen megalin dan cubilin. Proses reabsorpsi pada ginjal dimediasi oleh 2 protein reseptor utama, yaitu megalin dan cubilin. Kedua protein ini penting untuk proses uptake vitamin, hormon, enzim dan berbagai obat pada tubulus proximal (16).

Setidaknya terdapat 4 vitamin yang proses absorpsinya difasilitasi oleh megalin dan atau cubilin, yaitu retinol binding protein (RBP), IF, transcobalamin, Vitamin D binding protein dan folat. Endositosis HDL difasilitasi oleh cubilin dan endositosis LDL difasilitasi oleh megalin. Beberapa hormon dan faktor pertumbuhan juga dilaporkan sebagai ligan dari megalin, termasuk insulin, prolaktin, EGF, paratiroid hormon (PTH) dan pro-hormon tiroid (tiroglobulin) (17). Melihat hasil penelitian dan berbagai literatur, diperkirakan ada hubungan antara status vitamin B12 dengan kemampuan ginjal sebagai salah satu organ yang penting dalam metabolisme vitamin D dan hormon lain yang terkait dengan metabolisme otot.

Kondisi defisiensi vitamin B12 akan menyebabkan peningkatan homosistein, salah satu marker yang dikaitkan dengan kejadian atherosklerosis dan inflamasi seluler. Kondisi ini menyebabkan disrupsi pada level struktur mikro seluler, termasuk sel otot rangka sehingga menyebabkan penurunan masa otot. Peningkatan homosistein juga menyebabkan kerusakan pada sel endotelial vaskuler, menyebabkan penurunan suplai vaskuler di jaringan otot sehingga memengaruhi kekuatan dan performa otot rangka (8).

Sarkopenia merupakan kondisi penurunan masa otot yang terjadi pada lansia seiring penuaan. Kondisi ini sangat umum terjadi pada lansia dan sangat terkait kondisi kesehatan lain seperti kerentanan untuk jatuh, patah tulang, osteoporosis, penurunan aktifitas fisik, disabilitas, depresi bahkan meningkatkan risiko kematian. Salah satu jalur penting terjadinya sarkopenia adalah perubahan keseimbangan pembentukan dan kerusakan serat otot sehingga tubuh tidak mampu membuat serat otot kompensasi sebanyak jumlah serat yang rusak. Proses hormonal anabolik protein otot juga berperan dalam kondisi ini, terutama IGF-1 dan myostatin(18,19). Peningkatan proses katabolisme sel otot akan menurunkan masa sel otot, meningkatkan masa lemak jaringan, menyebabkan proses fibrosis antar sel otot. Kondisi tersebut akan diperparah dengan peningkatan stres oksidatif dan degenasi komponen neuromuskuler sistem otot (8).

BAB 3. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di Klinik Pratama Putewa, Duren Sawit, Jakarta Timur dan Laboratorium Prodia pada bulan Maret – Mei 2023

3.2. Metode Penelitian

Subjek penelitian

Besar subjek akan dihitung melalui rumus rasio odds (OR) untuk menentukan besar sampel minimal.⁽³³⁾

$$n_1 = n_2 = \frac{(z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + z_{\beta} \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

n : Jumlah sampel yang dihitung

z_{α} : Adalah nilai z untuk nilai α (kesalahan tipe 1 untuk $\alpha = 0,05$, maka nilai z_{α} adalah 1,96) [ditetapkan]

z_{β} : Adalah nilai z untuk nilai β (kesalahan tipe 2 untuk $\beta = 0,2$ maka nilai z_{β} adalah 0,846) [ditetapkan]

Power: 80%

OR berdasarkan pustaka: P2 : 1.325

Proporsi sarkopenia berdasarkan pustaka : 0.24

Berdasarkan rumus di atas di dapatkan besar sampel $n=55.15$

Dengan perkiraan jumlah drop out adalah 10%, maka besar sampel minimal yang digunakan adalah 60 orang

Sebanyak 57 orang lanjut usia, terdiri dari 18 pria dan 39 wanita dengan rentang usia 40 hingga 70 tahun menjadi subjek dalam penelitian ini. Terdapat 3 orang responden yang drop out karena tidak dapat menyelesaikan seluruh pemeriksaan. Seluruh subjek dalam penelitian ini adalah anggota grup kesehatan lansia, klinik primer Putewa, Duren Sawit, Jakarta Timur, Indonesia pada periode Maret –

Mei 2023. Penelitian ini telah approved oleh komite etik riset Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dengan nomer 064/KER/FK/V/2023

Kriteria inklusi:

- Lansia usia 40-70 tahun
- Dalam kondisi sehat yang dikonfirmasi dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik
- Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *inform consent*

Kriteria Eksklusi (dari rekam medis Klinik Putewa):

- Memiliki penyakit kardiovaskuler
- Memiliki penyakit diabetes melitus
- Memiliki penyakit neurologis
- Memiliki penyakit keganasan
- Memiliki penyakit paru

Teknik Pelaksanaan Penelitian

Pemilihan subjek penelitian telah dilakukan dengan seleksi menggunakan kuesioner. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diminta menandatangani lembar *informed concent* dan diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan serta cara penelitian yang akan dilakukan. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan pada responden meliputi:

Pemeriksaan fisik umum	: tekanan darah, nadi, laju nafas, berat badan, tinggi badan
Pemeriksaan masa otot	: dengan metode timbangan BIA
Pemeriksaan kekuatan otot	: dengan handgrip dynamometer
Pemeriksaan performa otot	: Tes Jalan 6 menit
Pemeriksaan laboratorium	: Vitamin B12, Myostatin, IGF-1 (menggunakan teknik ELISA dengan reagen dari MyBiosource, USA, dilakukan oleh Laboratorium PRODIA)

3.3. Metode Analisis

Analisis univariat untuk menyajikan data deskriptif berupa data sosiodemografi, kadar vitamin B12 dan parameter fisiologi otot. Analisis bivariat menggunakan korelasi pearson untuk melihat hubungan antara vitamin B12 dengan parameter fisiologi otot

3.4. Indikator Capaian Penelitian

1. Penelitian terlaksana dan dapat dilaporkan sesuai jadwal
2. Luaran penelitian dapat tercapai sesuai kontrak

BAB 4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini sebanyak 57 lanjut usia menjadi partisipan, terdiri atas 39 wanita dan 18 pria dengan rentang usia 40 hingga 70 tahun. Rerata body mass index partisipan adalah 27.27, termasuk klasifikasi obesitas menurut kementerian kesehatan indonesia ⁽¹⁶⁾. Tidak ada perbedaan yang signifikan body mass index pada pria dan wanita ($p=0.059$). Rerata nilai appendicular skeletal, hand grip strength dan hasil tes jalan 6 menit pada pria dan wanita masih termasuk normal ⁽⁸⁾. Berdasarkan algoritma European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) terdapat 12 responden (21.1%) dengan sarcopenia. Angka ini konsisten dengan prevalensi sarkopenia pada populasi dengan rentang usia serupa⁽⁷⁾ Rerata nilai VB12 pada partisipan masih dalam katagori normal, namun sebanyak 5 orang (8.77%) termasuk katagori defisiensi VB12 dengan cut-off 350ng/mL. Rerata kadar IGF-1 pada responden kami adalah 118.04 ng/ml, nilai ini lebih rendah dibanding rerata populasi lansia. Menurut literature, nilai ini memiliki prediksi angka kematian karena semua sebab dibandingkan person dengan kadar IGF-1 120-160ng/ml. Rerata kadar Myostatin pada responden adalah 2.14 ng/dl, sejalan dengan range nilai pada populasi lansia. Tabel baseline data penelitian ini ada pada Tabel 1.

Tabel 1. Data Baseline Responden

Parameter	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Usia (tahun)	40	70	53.46	8.320
TB (cm)	143	173	157.03	7.476
BB (kg)	45.0	90.1	66.778	10.033
BMI (kg/m ²)	18	37	27.07	4.081
Masa Otot (%)	33.70	45.60	38.032	2.41
Rerata Handgrip (kg)	8.10	42.70	23.49	8.24
Hasil Tes Jalan 6 Menit (meter)	141.32	941.18	544.54	161.606
Vitamin B12(ug/dL)	211.80	888.26	565.73	136.44
Myostatin (ng/mL)	0.47	8.90	2.19	1.658
IGF-1 (pg/mL)	40.32	322.53	118.04	46.52

Tabel 2. Korelasi Vitamin B12 dengan parameter performa otot

Parameters	P value	R coefficient
Ages (years)	0.593	-0.72
Body Weight (kg)	0.087	-0.228
Body Height (kg)	0.243	0.157
BMI (kg/m ²)	0.091	-0.226
Total Muscle Percentage (%)	0.096	0.222
Appendicular Skeletal Muscle (kg/m ²)	0.032*	0.284
6 Min Walking Test (meters)	0.893	0.018
Hand Grip Strength (kg)	0.811	0.032
Myostatin (ng/mL)	0.000**	-0.718
IGF-1(pg/mL)	0.000**	0.661

Pada penelitian ini tidak didapatkan korelasi yang signifikan antara kadar VB12 dengan usia, berat badan, tinggi badan dan BMI ($p=0.593$, $p=0.087$, $p=0.243$ dan $p=0.243$ respectively). Meskipun demikian terdapat tren penurunan VB12 seiring penambahan usia, berat badan dan BMI ($r= -0.72$, $r= -0.228$, dan $r= -0.226$). Hasil ini sejalan dengan beberapa studi yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan berat badan badan dan BMI dengan lower serum VB12 ^(17–19). Penelitian both on human and hewan coba juga support adanya keterkaitan defisiensi VB12 dengan obesitas, resistensi insulin dan kejadian dislipidemia ^(20–23). Penjelasan yang mungkin adalah VB12 sebagai kofaktor enzim methionine synthase (MS), yaang secara aktif terlibat dalam proses sintesis s-adenosyl methionine, donor metil berbagai proses biokimia. SAM meregulasi mekanisme epigenetik dan proses translasional faktor pada proses de novo lipogenesis. Penurunan kada VB12 juga lead to akumulasi metil malonic acid (MMA) yang disrupt beta oksidasi pathway sehingga terjadi lipogenesis, resistensi insulin dan dislipidemia⁽²⁴⁾.

Pada penelitian ini VB12 berkorelasi signifikan dengan appendicular skeletal muscle ($p=0.032$, $r=-0.284$), namun tidak dengan total muscle percentage dan physical performance yang dinilai dengan tes jalan 6 menit ($p=0.096$ and $p=-0.893$ respectively). Penelitian ini in line dengan Choi, et.al (2023) yang melakukan penelitian longitudinal efek defisiensi VB12 terhadap sarcopenia populasi lanjut usia selama dua tahun. In contrast, sebuah penelitian result total skeletal mass dan skelatal muscle index were lower pada pasien defisiensi VB12 ⁽¹⁾.

Terdapat korelasi positif yang signifikan antara VB12 level dengan IGF-1 level ($p=0.000$, $r=0.661$). Penelitian mengenai hubungan VB12 dengan IGF-1 masih sedikit. Sebuah studi menyimpulkan adanya perbedaan bermakna kadar IGF-1 pada pasien dengan level VB12 kelompok first quintile vs fifth quintile ($p<0.0001$)⁽²⁵⁾. Proses penuaan pada manusia diikuti oleh penurunan sekresi growth hormon. Insuline-like growth factors-1 (IGF-1) adalah protein yang disintesis di hepar sebagai respon to stimulasi growth hormon, berfungsi untuk stimulasi proliferasi sel, menghambat apoptosis, dan meningkatkan differensiasi dan transformasi sel. Literatur menyebutkan bahwa IGF-1 sangat berkaitan dengan proses regenerasi sel otot, masa otot, dan performa otot^(26,27).

Myostatin merupakan salah satu myokine yang disekresi oleh superfamily protein TGF- β dan diekspresikan pada otot skeletal. Myostatin menghambat proliferasi myoblast dan inducing muscle atrophy melalui downregulasi jalur IGF-Akt, menjadi regulator negatif pada regenerasi dan perkembangan otot skeletal⁽²⁸⁾. Penelitian ini mendapatkan hasil korelasi negatif yang kuat antara VB12 level dengan kadar myostatin ($p=0.000$, $r=-0.718$). Hingga saat ini masih sulit menemukan literatur yang mengevaluasi hubungan VB12 dan kadar myostatin. Beberapa studi mengaitkan gangguan organ yang disebabkan oleh rendahnya VB12 diregulasi melalui jalur Akt signaling, jalur yang sama dengan regulasi myostatin^(29,30).

Hingga saat ini belum jelas keterkaitan antara VB12 dengan masa dan performa otot. Meskipun demikian, beberapa studi menjelaskan beberapa mekanisme yang memungkinkan. Pertama, penurunan level VB12 akan meningkatkan kadar homosistein dan MMA baik di plasma dan jaringan, dapat menyebabkan disrupsi struktur sel pada sistem muskuloskeletal, termasuk degenerasi elastin, collagen dan proteoglycan, menyebabkan menurunnya masa dan performa otot⁽³¹⁾. Lebih jauh lagi homosistein juga merupakan faktor risiko untuk cardiovascular disease, menyebabkan kerusakan endotel dan komponen otot polos pada vaskuler, menyebabkan angiototoxicity dan atherosklerosis^(32,33). Kedua, penurunan kadar VB12 dapat menginduksi demyelinisasi pada sistem saraf, menyebabkan gangguan inervasi pada motor unit, sistem proprioseptik, keseimbangan dan refleks yang memengaruhi performa sistem muskuloskeletal^(34,35).

Pada penelitian ini diperiksa dua myokines, yaitu IGF-1 dan myostatin. Kedua myokine ini terlibat dalam proses dinamika perubahan masa otot, IGF-1 merupakan positive regulator dan myostatin negative regulator pada proses regenerasi otot. Sejalan dengan hal tersebut, this hasil penelitian ini menyimpulkan korelasi yang signifikan VB12 level dengan appendicular muscle mass. Meskipun demikian, tidak ada korelasi VB12 level dengan hand grip strength test and six minutes

walking test. Perlu assesment lebih lanjut assosiation VB12 dengan muscular performance test yang lain.

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan:

1. Terdapat hubungan yang signifikan kadar VB12 dengan myosatatin pada lansia
2. Terdapat hubungan yang signifikan kadar VB12 IGF-1 pada lansia
3. Tidak terdapat hubungan yang signifikan kadar VB12 masa dan kekuatan otot pada lansia.
4. Tidak terdapat hubungan yang signifikan kadar VB12 dengan performa otot yang dinilai dengan tes jalan 6 menit pada lansia.

Saran:

Perlu penelitian lebih lanjut dengan design prospektif untuk menilai hubungan VB 12 dengan parameter fisiologi dan performa otot

DAFTAR PUSTAKA

- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146–57. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146
2. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86–99. DOI: 10.1002/jcsm.12783
3. Setiorini A. Sarcopenia dan Risiko Jatuh pada Pasien Geriatri. *Muhammadiyah J Geriatr*. 2021;2(1):10. DOI: 10.24853/mujg.2.1.10-16
4. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9
5. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1–19. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40
6. Wong CW. Vitamin B12 Deficiency in the Elderly. In: *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging*. Elsevier; 2017. p. 159–66. DOI: 10.1016/B978-0-12-805376-8.00016-2
7. Green R. Review Article Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603–12. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186.In
8. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):200–14. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002
9. Bulut EA, Soysal P, Aydin AE, Dokuzlar O, Kocyigit SE, Isik AT. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Exp Gerontol [Internet]*. 2017;95:136–40. DOI: 10.1016/j.exger.2017.05.017
10. Choi S, Chon J, Lee SA, Yoo MC, Chung SJ, Shim GY, et al. Impact of Vitamin B12 Insufficiency on the Incidence of Sarcopenia in Korean Community-Dwelling Older Adults: A Two-Year Longitudinal Study. *Nutrients*. 2023;15(4). DOI: 10.3390/nu15040936
11. Soh Y, Won CW. Association between frailty and vitamin B12 in the older Korean population. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22327. DOI: 10.1097/MD.00000000000022327
12. Kementerian Kesehatan RI. Klasifikasi Obesitas Setelah Pengukuran IMT [Internet]. 2018.
13. Planella-Farrugia C, Comas F, Sabater-Masdeu M, Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Rovira O, et al. Circulating irisin and myostatin as markers of muscle strength and physical condition in elderly subjects. *Front Physiol*. 2019;10(JUL):1–12. DOI: 10.3389/fphys.2019.00871
14. Rahmani J, Montesanto A, Giovannucci E, Zand H, Barati M, Kopchick JJ, et al. Association between IGF-1 levels ranges and all-cause mortality: A meta-analisis. *Aging Cell*. 2022;21(e13540):1–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/accel.13540>
15. Abu-Samak M, Khuzaie R, Abu-Hasheesh M, Jaradeh M, Fawzi M. Relationship of vitamin B12 deficiency with overweight in male Jordanian youth. Vol. 8, *Journal of Applied Sciences*. 2008. p. 3060–3. DOI: 10.3923/jas.2008.3060.3063
16. Oliai Araghi S, Braun KVE, van der Velde N, van Dijk SC, van Schoor NM, Zillikens MC, et al. B-vitamins and body composition: integrating observational and experimental evidence from the B-PROOF study. *Eur J Nutr [Internet]*. 2020;59(3):1253–62. DOI: 10.1007/s00394-019-01985-8
17. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese Children and Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(9):933–6. DOI: 10.1001/archpedi.160.9.933
18. Ghosh S, Sinha JK, Putcha UK, Raghunath M. Severe but Not Moderate Vitamin B12

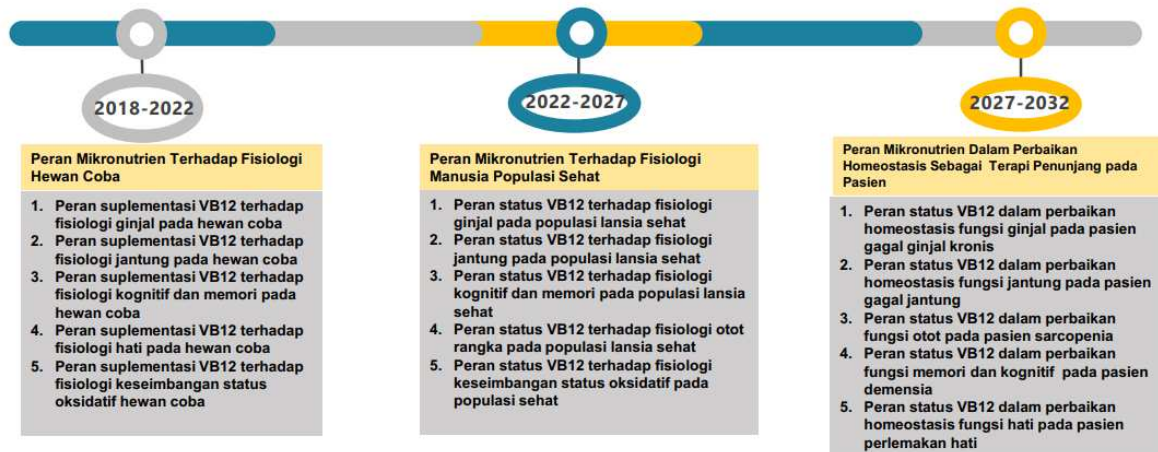
- Deficiency Impairs Lipid Profile, Induces Adiposity, and Leads to Adverse Gestational Outcome in Female C57BL/6 Mice. *Front Nutr* [Internet]. 2016;3(1):1–10. DOI: 10.3389/fnut.2016.00001
19. Özer S, Sönmezgöz E, Demir O. Negative correlation among vitamin B12 levels, obesity severity and metabolic syndrome in obese children: A case control study. *J Pak Med Assoc.* 2017;67(11):1648–53.
 20. Sianipar IR, Ujianti I, Yolanda S, Jusuf AA, Kartinah NT, Amani P, et al. Low vitamin B12 diet increases liver homocysteine levels and leads to liver steatosis in rats. *Universa Med.* 2019;38(3):194–201. DOI: 10.18051/univmed.2019.v38.194-201
 21. Sukumar N, Venkataraman H, Wilson S, Goljan I, Selvamoni S, Patel V, et al. Vitamin B12 status among pregnant women in the UK and its association with obesity and gestational diabetes. *Nutrients.* 2016;8(12):6–15. DOI: 10.3390/nu8120768
 22. Boachie J, Adaikalakoteswari A, Samavat J. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism : Evidence. *Nutrients.* 2020;12(1925):1–19. DOI: ;10.3390/nu12071925
 23. Philippou A, Maridaki M, Halapas A, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology. In *Vivo (Brooklyn)*. 2007;21(1):45–54.
 24. Van Nieuwpoort IC, Vlot MC, Schaap LA, Lips P, Drent ML. The relationship between serum IGF-1, handgrip strength, physical performance and falls in elderly men and women. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(2):73–84. DOI: 10.1530/EJE-18-0076
 25. Elliott B, Renshaw D, Getting S, Mackenzie R. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. *Acta Physiol.* 2012;205(3):324–40. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2012.02423.x
 26. Kiss E, Forika G, Mohacsi R, Nemeth Z, Krenacs T, Dank M. Methyl-donors can induce apoptosis and attenuate both the akt and the erk1/2 mediated proliferation pathways in breast and lung cancer cell lines. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):1–14. DOI: 10.3390/ijms22073598
 27. Taherian N, Vaezi G, Neamati A, Etemad L, Hojjati V, Gorji-Valokola M. Vitamin B12 and estradiol benzoate improve memory retrieval through activation of the hippocampal AKT, BDNF, and CREB proteins in a rat model of multiple sclerosis. 2021;24(2):256–63. DOI: 10.22038/IJBMS.2021.51469.11681
 28. Van Wijngaarden JP, Doets EL, Szczecińska A, Souverein OW, Duffy ME, Dullemeijer C, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: A systematic review with meta-analyses. *J Nutr Metab.* 2013;2013:1–19. DOI: 10.1155/2013/486186
 29. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015;14:6. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6
 30. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(02):1–9. DOI: 10.1586/17512433.2015.1010516

...

LAMPIRAN 1. ROAD MAP PENELITIAN



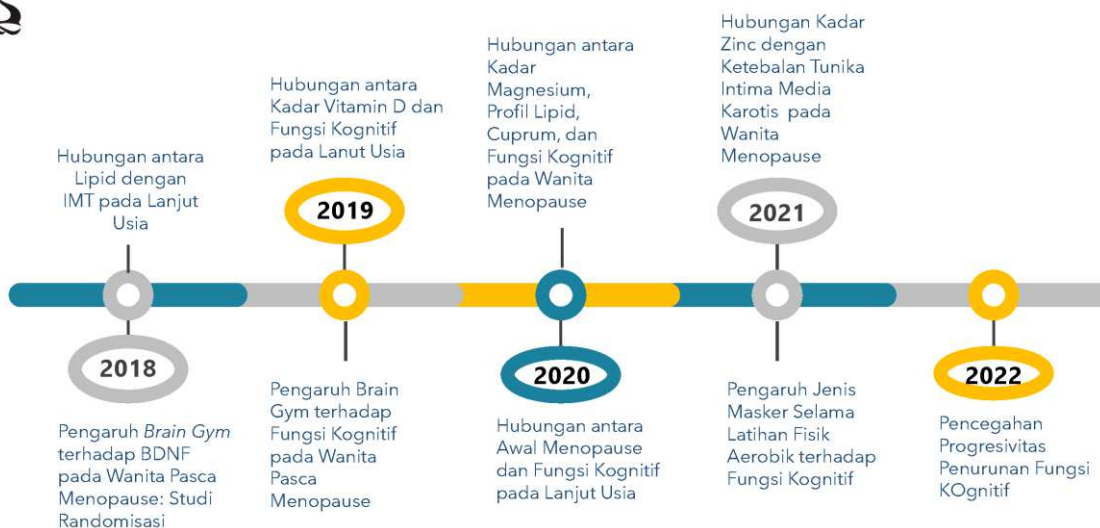
Peta Jalan Penelitian Dr. dr. Patwa Amani M.Kes



PETA JALAN PENELITIAN <DONNA ADRIANI>



PETA JALAN PENELITIAN <MUSTIKA ANGGIANE PUTRI>



PETA JALAN PENELITIAN <YUDHISMAN IMRAN>

LAMPIRAN 2. LUARAN PENELITIAN

LUARAN 1 :

Kategori Luaran : Hak Kekayaan Intelektual

Status : Tercatat/Tersedia

Jenis HKI : Hak Cipta

Nama HKI : Pentingnya Vitamin B12 Untuk Kesehatan Otot Lansia

No. Pendaftaran : EC00202340817

Tanggal Pendaftaran : 2023-06-05

No. Pencatatan : 000473738

Penulis (Tim Peneliti) :

1. Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes.
2. dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO.
3. dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO.
4. dr. Yudhisman Imran, Sp.N.

REPUBLIC INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA

SURAT PENCATATAN
CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan	: EC00202340817, 5 Juni 2023
Pencipta	
Nama	: Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes, dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO dkk
Alamat	: Jl. Perindustrian I No 10 Rt.001 Rw.001 Kel. Kebun Bunga, Palembang, Sumatera Selatan, 30152
Kewarganegaraan	: Indonesia
Pemegang Hak Cipta	
Nama	: Universitas Trisakti
Alamat	: Sentra HKI Universitas Trisakti, Lembaga Penelitian Dan Pengabdian Kepada Masyarakat Gedung M Lantai 11, Jl. Kyai Tapa No. 3 Gregori, Jakarta Barat, DKI Jakarta, 11140
Kewarganegaraan	: Indonesia
Jenis Ciptaan	: Karya Tulis
Judul Ciptaan	: Pentingnya Vitamin B12 Untuk Kesehatan Otot Lansia
Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia	: 10 Maret 2023, di Jakarta Barat
Jangka waktu perlindungan	: Berlaku selama 50 (lima puluh) tahun sejak Ciptaan tersebut pertama kali dilakukan Pengumuman.
Nomor pencatatan	: 000473738

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.

a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA
Direktur Hak Cipta dan Desain Industri

Anggoro Dasananto
Anggoro Dasananto
NIP. 196412081991031002

Disclaimer:
Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

LUARAN 2 :

Kategori Luaran : Publikasi di Jurnal

Status : Submitted

Jenis Publikasi Jurnal : Internasional Bereputasi

Nama Jurnal : Journal of Nepal Health Research Council

ISSN : 1727-5482

EISSN : 1999-6217

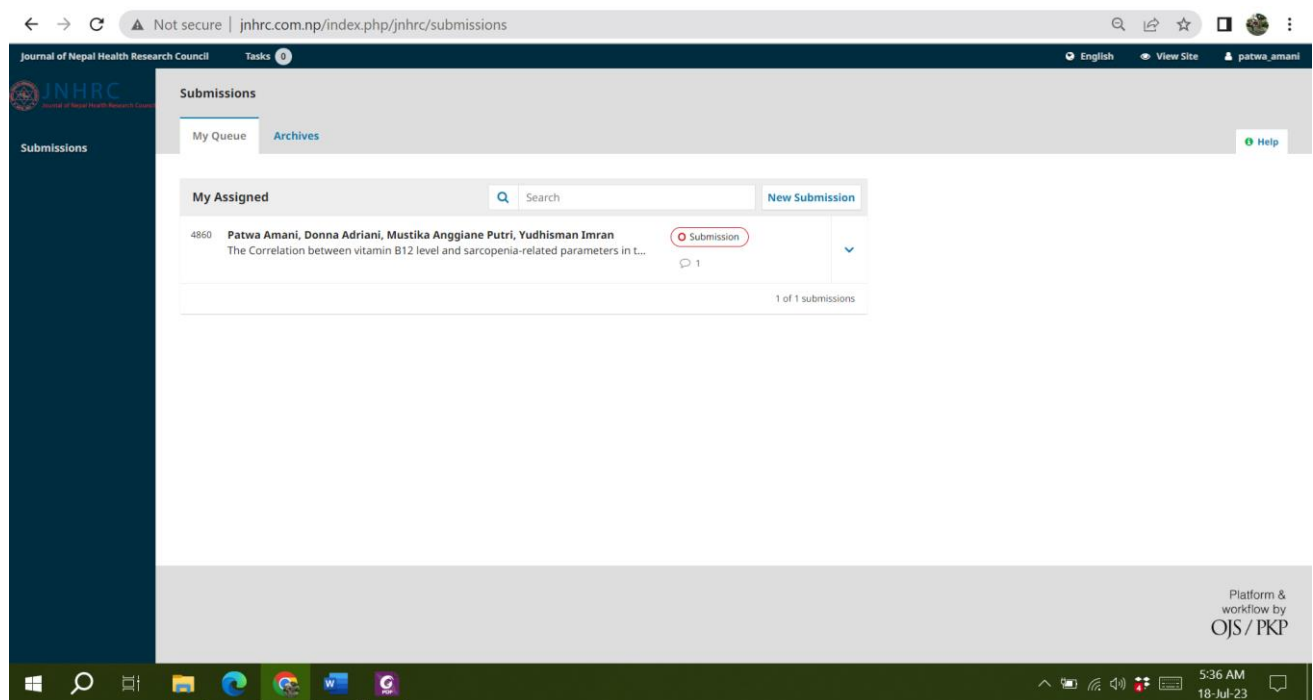
Lembaga Pengindek : Scopus

Url Jurnal : <http://www.jnhrc.com.np/index.php/jnhrc>

Judul Artikel : Correlation between vitamin B12 level and sarcopenia-related parameters in the healthy elder population

Penulis (Tim Peneliti) :

1. Dr. dr. Patwa Amani, M.Kes. (First Author)
2. dr. Donna Adriani Kusumadewi Muhammad, M.Biomed., AIFO. (Other Author)
3. dr. Mustika Anggiane Putri, M.Biomed., AIFO. (Other Author)
4. dr. Yudhisman Imran, Sp.N. (Other Author)



mail.google.com/mail/u/0/#inbox/FMfcgZGtwDCPZlvtVLhJwMLThLdnNr

Gmail Search in mail

Compose

Inbox 407

Starred

Snoozed

Sent

Drafts 3

More

Labels

- 20 paper ex inhenche
- PPT Presentasi inhenche 2
- Revisi Inhenche Round 3 4
- Revisi Inhenche- Round 1
- Revisi Inhenche-round 2 24

[JNHRC] Submission Acknowledgement External

Prof Dr Shankar Man Rai editor@jnhrc.com.np via sendgrid.net to me 2:00 PM (11 minutes ago)

Patwa Amani:

Thank you for submitting the manuscript, "The Correlation between vitamin B12 level and sarcopenia-related parameters in the healthy elder population" to Journal of Nepal Health Research Council. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL: <http://jnhrc.com.np/index.php/jnhrc/authorDashboard/submission/4860>
Username: patwa_amani

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Prof Dr Shankar Man Rai

Thank you for the information. Thank you for your response. Thank you for your mail.

Reply Forward

2:12 PM 17-Jul-23

CORRELATION BETWEEN VITAMIN B12 LEVEL AND SARCOPENIA-RELATED PARAMETERS IN THE HEALTHY ELDER POPULATION

Patwa Amani¹, Donna Adriani¹, Mustika Anggiane Putri¹, Yudhisman Imran²

¹Physiology Department, Medical Faculty, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia, ²Neurology Department, Medical Faculty, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

Correspondence: Patwa Amani, Physiology Department, Medical Faculty of Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia. Email: patwa.amani@trisakti.ac.id, Phone: +6287795239966

ABSTRACT

Background: Sarcopenia is a condition of decreased muscle mass and performance that is often found in the elderly population as the aging process. Vitamin B12, a water-soluble micronutrient, is essential in the DNA synthesis process, and the level is also often deficient in the elderly. Several previous studies have reported an association between the two with varying results. This present study assessed the correlation between vitamin B12 status and sarcopenia-related parameters.

Methods: A total of 57 healthy older people, consisting of 18 men and 39 women, ranging from 40 to 70 years, were randomly chosen as participants in this cross-sectional study. Sarcopenia-related parameters were evaluated by measuring body composition, muscle strength (hand grip test), muscle performance (6 min walking test), and muscle growth regulator myokine (IGF-1 and myostatin).

Results: Study results show the prevalence of sarcopenia in our respondents is 21.1%. There was a significant positive correlation between VB12 deficiency and appendicular skeletal muscle ($p=0.032$, $r=-0.284$) also with IGF-1 serum level ($p=0.000$, $r=0.661$). A negative correlation was observed between VB12 and Myostatin levels ($p=0.000$, $r=-0.718$). There was no correlation between VB12 with muscle strength and muscle performance ($p=0.811$ and $p=0.893$).

Conclusions: There are possible mechanisms that VB12 plays a role in the process of sarcopenia.

Keywords: Elder Population, sarcopenia, vitamin B12

INTRODUCTION

Sarcopenia define objectively as a condition including weight loss, excessive fatigue, limb weakness assessed by grip strength, decreased walking speed and decreased physical activity.¹ The global incidence of sarcopenia in elder population ranged from 10 – 27%.² Sarcopenia occur due to physiological aging or pathological processes.³ Nutritional factors are frequent pathological causes of sarcopenia, including low energy and protein intake, gastrointestinal disorders, and micronutrient deficiencies.⁴

Vitamin B12 (VB12) is involved as a cofactor in the process of DNA synthesis in every cell of the body, plays a vital role in cell growth and regeneration.⁵ VB12 deficiency is common in the elderly population, the prevalence ranges from 5% to 40%.⁶ This condition is due to the aging process, gastric atrophy, decrease in gastric acid and pepsin secretion, also the use of long-term medications like metformin and acid lowering agent.^{7,8}

Previous studies have reported an association between VB12 and sarcopenia with varying results.^{9–11} This study aimed to evaluate the correlation between VB12 status and sarcopenia-related parameters.

METHODS

Study design and sample

A total of 57 healthy elderly people, consisting of 18 men and 39 women, ranging of 40 to 70 years, were randomly chosen as subjects in this cross-sectional study. All subjects in this study were members of the elderly health group at Putewa Primary Clinic, Duren Sawit, East Jakarta, Indonesia. This study was conducted from March to May 2023. This research was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Universitas Trisakti with clearance number 064/KER/FK/V /2023. All respondents signed a written informed consent form before participating in the study.

The exclusion criteria for this research were:

- Subjects with mobility limitation, musculoskeletal disorders, or physical trauma.
- Subjects with severe cardiovascular disease, such as history of myocardial infarction, uncontrolled hypertension, aneurysm, and heart failure.
- Subjects with metabolic diseases, such as diabetes and thyroid disease

- Subjects with a pacemaker (contraindication to examining electrical bioimpedance devices)
- Subjects with malignancy, autoimmune disease, and other chronic infections with significant weight loss.

Muscle related test

Hand grip test

The hand grip strength test was measured using a handgrip dynamometer (CAMRY EH10117, USA), and adjustments were made according to hand size. All participants performed three trials of grip strength in the dominant hand, the maximum score shown on the dynamometer was taken as the grip score of each attempt. The average of three scores was then used for analysis.

Six minutes walking test

At the beginning, all the participants underwent an examination of blood pressure, oxygen saturation, general physical examination, and anamnesis to ensure good condition. The six minutes walking test was carried out by asking the participants to walk back and forth on a 20-meter straight track for 6 minutes. The participants were asked to walk at the fastest and most comfortable pace but weren't allowed to run. After 6 minutes, the total distance traveled by the subject was measured for analysis.

Total muscle percentage

Body composition was evaluated with bioimpedance technique for each subject using a digital body analyzer (TANITA BC-730, USA). Total body muscle percentage is the percentage of muscle mass per total body weight. Appendicular muscle mass is calculated by dividing muscle mass in kilograms by height in meters squared. Diagnosis of sarcopenia using an algorithm according to the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP).⁴

Laboratory test

Blood samples were taken from the participants as much as 10 cc and then processed to produce plasma. The level of Vitamin B12, Myostatin, and IGF-1 were measured from plasma samples using the ELISA kit from MyBioSource, USA.

Statistic analysis

Data analysis used the SPSS for Windows 15 package program software. Descriptive data is presented in the form of mean $\pm$ standard deviation, and the number of cases is presented as a percent for the nominal variable. The mean difference between the two groups (man and woman) was tested

by an independent t-test. The correlation between the two variables was tested with Pearson Correlation. Results $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

In this study, 57 older people joined as participants, consisting of 39 women and 18 men ranging from 40 to 70 years. The participant's average body mass index was 27.27 kg/m^2 , categorized as obesity according to the Indonesian Ministry of Health.¹² There was no significant difference in body mass index between men and women ($p=0.059$). The average value of skeletal appendicular muscle, hand grip strength, and 6-minute walking test in both men and women are still in the normal range compared to the population in their age group.⁴ Based on the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) algorithm, 12 respondents of this study (21.1%) were categorized as sarcopenia. This prevalence was in line with another study with similar age groups.²

The average VB12 value in the participants was still in the normal ranges, but as many as five respondents (8.77%) were VB12 deficient with a cut-off of 350 ng/mL. The mean of myostatin level was 2.14 ng/dl, in line with another study which reported the range in the elderly population was 1.8-3.1 ng/dl.¹³ The average IGF-1 level in our respondents was 118.04 ng/ml, this value is lower than the average elderly population. According to the literature, this value predicts higher mortality from all causes compared to persons with IGF-1 levels of 120-160ng/ml.¹⁴ The baseline data of this study are presented in Table 1 and the correlation between VB12 and sarcopenia-related parameters are shown in Table 2.

Table 1. Baseline data of the respondents

Parameters	Total (n=57)		Woman (n=39)		Man (n=18)		Independent <i>t</i> -test (woman vs man)
	Mean	Std. Dev	Mean	Std. Dev	Mean	Std. Dev	<i>p</i> -value
Ages (years)	53.46	8.320	54.41	8.795	51.39	6.963	0.205
Body Weight (kg)	66.77	10.033	68.14	10.898	63.82	7.251	0.132
Body Height (kg)	157.03	7.476	155.94	7.900	159.39	5.996	0.106
BMI (kg/m ²)	27.07	4.081	27.66	4.68	25.79	2.775	0.059
Total Muscle Percentage (%)	38.03	2.410	38.39	2.706	37.24	1.34	0.037*
Appendicular Skeletal Muscle (kg/m ²)	10.38	2.070	10.84	2.204	9.39	1.31	0.012*
6 Min Walking Test (meters)	544.54	161.606	520.28	164.465	597.11	145.919	0.096
Hand Grip Strength (kg)	23.49	8.243	22.24	7.59	26.20	9.148	0.092
Vitamin B12 (ng/mL)	565.73	136.446	561.49	144.814	574.93	119.668	0.733
Myostatin (ng/mL)	2.14	1.479	2.38	1.696	1.62	0.59	0.016*
IGF-1(pg/mL)	118.04	45.182	112.96	36.661	131.06	59.017	0.162

Statistically significant, **p*<0.05

Table 2. Correlation between VB12 and sarcopenia-related parameters

Parameters	Pearson Correlation	
	<i>p</i> -value	R coefficient
Ages (years)	0.593	-0.72
Body Weight (kg)	0.087	-0.228
Body Height (kg)	0.243	0.157
BMI (kg/m ²)	0.091	-0.226
Total Muscle Percentage (%)	0.096	0.222
Appendicular Skeletal Muscle (kg/m ²)	0.032*	0.284
6 Min Walking Test (meters)	0.893	0.018
Hand Grip Strength (kg)	0.811	0.032
Myostatin (ng/mL)	0.000**	-0.718
IGF-1(pg/mL)	0.000**	0.661

Statistically significant, * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$

DISCUSSION

Our result showed no significant correlation between VB12 levels with age, body weight, height, and BMI ($p=0.593$, $p=0.087$, $p=0.243$, and $p=0.243$, respectively). Nevertheless, there is a negative trend of VB12 with the increase in age, body weight, and BMI ($r= -0.72$, $r= -0.228$, and $r= -0.226$). These results are consistence with several studies that state a relationship between increased body weight and BMI with lower serum VB12.^{15–17} Research on both human and animal models also supports the association between VB12 deficiency and obesity, insulin resistance, and the incidence of dyslipidemia^{18–21}. A possible explanation is that VB12 is a cofactor for the enzyme methionine synthase (MS), which is actively involved in the synthesis of s-adenosyl methionine (SAM), a methyl donor for various biochemical processes. SAM regulates epigenetic mechanisms and translational factors in de novo lipogenesis. A decrease in VB12 levels also leads to the accumulation of methylmalonic acid (MMA), which disrupts the beta-oxidation pathway resulting in lipogenesis, insulin resistance and dyslipidemia.²²

In this study, VB12 was significantly correlated with appendicular skeletal muscle ($p=0.032$, $r=0.284$) but not with total muscle percentage and physical performance as assessed by the 6-minute walking test ($p=0.096$ and $p=0.893$, respectively). This study is in line with Choi, et.al (2023), who conducted a longitudinal study of the effects of VB12 deficiency on sarcopenia in the elderly population for two years¹⁰. In contrast, another study showed that the total skeletal mass and skeletal muscle index were lower in patients with VB12 deficiency.⁹

There was a significant positive correlation between VB12 levels IGF-1 levels ($p=0.000$, $r=0.661$). Research which evaluates the association between VB12 and IGF-1 is still limited. A study concluded that there were significant differences in IGF-1 levels in patients with VB12 levels in the first quintile versus the fifth quintile group ($p<0.0001$).¹⁴ The aging process is followed by a decrease in growth hormone secretion. Insuline-like growth factors-1 (IGF-1) is a protein synthesized in the liver in response to growth hormone stimulation, functions to stimulate cell proliferation, inhibit apoptosis, and promote cell differentiation and transformation. The literature states that IGF-1 is considerably associated with the process of muscle cell regeneration, muscle mass, and muscle performance.^{23,24} This present study has remarkable results that showed a significant correlation between VB12 and IGF-1 levels in the elderly population.

Myostatin is one of the myokines secreted by the TGF- β protein superfamily and is expressed in skeletal muscle. Myostatin inhibits myoblast proliferation and induces muscle atrophy through downregulation of the IGF-Akt pathway, being a potent negative regulator of skeletal muscle regeneration and development.²⁵ This present study showed a strong negative correlation between VB12 levels and myostatin levels ($p=0.000$, $r=-0.718$). It is difficult to find literature that evaluates the association between VB12 and myostatin level. Several studies have proposed the theory that tissue damage caused by low VB12 is regulated through the Akt signaling pathway, the same pathway as myostatin regulation.^{26,27}

Up until now, the relationship between VB12, muscle mass, and physical performance has not been clear. Nonetheless, several studies elucidate some of the possible mechanisms. First, a decrease in VB12 levels will increase homocysteine and MMA levels in both plasma and tissues, which may disrupt cell structures in the musculoskeletal system, including degeneration of elastin, collagen, and proteoglycan, leading to decreased muscle mass and performance.²⁸ Furthermore, homocysteine is also a risk factor for cardiovascular disease, causing damage to the endothelial and smooth muscle components of the vessels, leading to angiototoxicity and atherosclerosis.^{29,30} Second, decreased levels of VB12 may induce demyelination in the nervous system, causing innervation disturbances to the

motor unit, proprioception, balance and reflex systems which affect the performance of the musculoskeletal system.⁷

In this study, two myokines were assessed, namely IGF-1 and myostatin. These two myokines are involved in the process of dynamic changes in muscle mass, IGF-1 is a positive regulator, and myostatin is a negative regulator in the muscle growth process. In concordance with this statement, our study showed a significant correlation of VB12 levels with appendicular muscle mass. Nonetheless, our study showed no correlation between VB12 level and muscular performance assessed by hand grip strength test and six minutes walking test. Further assessment of VB12 association with other muscular performance tests is needed. This research has some limitations because the cross-sectional study design and assessed the VB12 deficiency only by serum VB12 level, without evaluating the homocysteine and MMA levels.

CONCLUSIONS

In conclusion, sarcopenia is frequent in the elderly population. There was a significant positive correlation between VB12 level, appendicular skeletal muscle and IGF-1 serum level. A negative correlation was observed between VB12 and Myostatin levels. There are possible mechanisms that VB12 plays a role in the process of sarcopenia.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was funded by Grant from Medical Faculty of Universitas Trisakti, namely Hibah Penelitian Unggulan Fakultas, academic year 2022/2023.

REFERENCES

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146–57. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146
2. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, Lara J, Ho FK, Pell JP, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):86–99. DOI: 10.1002/jcsm.12783
3. Setiorini A. Sarcopenia dan Risiko Jatuh pada Pasien Geriatri. *Muhammadiyah J Geriatr*.

2021;2(1):10. DOI: 10.24853/mujg.2.1.10-16

4. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019;393(10191):2636–46. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9
5. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:1–19. DOI: 10.1038/nrdp.2017.40
6. Wong CW. Vitamin B12 Deficiency in the Elderly. In: *Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging*. Elsevier; 2017. p. 159–66. DOI: 10.1016/B978-0-12-805376-8.00016-2
7. Green R. Review Article Vitamin B 12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129(19):2603–12. DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186.In
8. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019;3(2):200–14. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002
9. Bulut EA, Soysal P, Aydin AE, Dokuzlar O, Kocyigit SE, Isik AT. Vitamin B12 deficiency might be related to sarcopenia in older adults. *Exp Gerontol [Internet]*. 2017;95:136–40. DOI: 10.1016/j.exger.2017.05.017
10. Choi S, Chon J, Lee SA, Yoo MC, Chung SJ, Shim GY, et al. Impact of Vitamin B12 Insufficiency on the Incidence of Sarcopenia in Korean Community-Dwelling Older Adults: A Two-Year Longitudinal Study. *Nutrients*. 2023;15(4). DOI: 10.3390/nu15040936
11. Soh Y, Won CW. Association between frailty and vitamin B12 in the older Korean population. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22327. DOI: 10.1097/MD.00000000000022327
12. Kementerian Kesehatan RI. Klasifikasi Obesitas Setelah Pengukuran IMT [Internet]. 2018.
13. Planella-Farrugia C, Comas F, Sabater-Masdeu M, Moreno M, Moreno-Navarrete JM, Rovira O, et al. Circulating irisin and myostatin as markers of muscle strength and physical condition in elderly subjects. *Front Physiol*. 2019;10(JUL):1–12. DOI: 10.3389/fphys.2019.00871
14. Rahmani J, Montesanto A, Giovannucci E, Zand H, Barati M, Kopchick JJ, et al. Association between IGF-1 levels ranges and all-cause mortality: A meta-analisis. *Aging Cell*. 2022;21(e13540):1–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/accel.13540>
15. Abu-Samak M, Khuzaie R, Abu-Hasheesh M, Jaradeh M, Fawzi M. Relationship of vitamin B12 deficiency with overweight in male Jordanian youth. Vol. 8, *Journal of Applied Sciences*. 2008. p. 3060–3. DOI: 10.3923/jas.2008.3060.3063

16. Oliai Araghi S, Braun KVE, van der Velde N, van Dijk SC, van Schoor NM, Zillikens MC, et al. B-vitamins and body composition: integrating observational and experimental evidence from the B-PROOF study. *Eur J Nutr* [Internet]. 2020;59(3):1253–62. DOI: 10.1007/s00394-019-01985-8
17. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese Children and Adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(9):933–6. DOI: 10.1001/archpedi.160.9.933
18. Ghosh S, Sinha JK, Putcha UK, Raghunath M. Severe but Not Moderate Vitamin B12 Deficiency Impairs Lipid Profile, Induces Adiposity, and Leads to Adverse Gestational Outcome in Female C57BL/6 Mice. *Front Nutr* [Internet]. 2016;3(1):1–10. DOI: 10.3389/fnut.2016.00001
19. Özer S, Sönmezgöz E, Demir O. Negative correlation among vitamin B12 levels, obesity severity and metabolic syndrome in obese children: A case control study. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(11):1648–53.
20. Sianipar IR, Ujjanti I, Yolanda S, Jusuf AA, Kartinah NT, Amani P, et al. Low vitamin B12 diet increases liver homocysteine levels and leads to liver steatosis in rats. *Universa Med*. 2019;38(3):194–201. DOI: 10.18051/univmed.2019.v38.194-201
21. Sukumar N, Venkataraman H, Wilson S, Goljan I, Selvamoni S, Patel V, et al. Vitamin B12 status among pregnant women in the UK and its association with obesity and gestational diabetes. *Nutrients*. 2016;8(12):6–15. DOI: 10.3390/nu8120768
22. Boachie J, Adaikalakoteswari A, Samavat J. Low Vitamin B12 and Lipid Metabolism : Evidence. *Nutrients*. 2020;12(1925):1–19. DOI: ;10.3390/nu12071925
23. Philippou A, Maridaki M, Halapas A, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology. *In Vivo (Brooklyn)*. 2007;21(1):45–54.
24. Van Nieuwpoort IC, Vlot MC, Schaap LA, Lips P, Drent ML. The relationship between serum IGF-1, handgrip strength, physical performance and falls in elderly men and women. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(2):73–84. DOI: 10.1530/EJE-18-0076
25. Elliott B, Renshaw D, Getting S, Mackenzie R. The central role of myostatin in skeletal muscle and whole body homeostasis. *Acta Physiol*. 2012;205(3):324–40. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2012.02423.x
26. Kiss E, Forika G, Mohacsi R, Nemeth Z, Krenacs T, Dank M. Methyl-donors can induce

- apoptosis and attenuate both the akt and the erk1/2 mediated proliferation pathways in breast and lung cancer cell lines. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):1–14. DOI: 10.3390/ijms22073598
27. Taherian N, Vaezi G, Neamati A, Etemad L, Hojjati V, Gorji-Valokola M. Vitamin B12 and estradiol benzoate improve memory retrieval through activation of the hippocampal AKT, BDNF, and CREB proteins in a rat model of multiple sclerosis. 2021;24(2):256–63. DOI: 10.22038/IJBMS.2021.51469.11681
 28. Van Wijngaarden JP, Doets EL, Szczecińska A, Souverein OW, Duffy ME, Dullemeijer C, et al. Vitamin B12, folate, homocysteine, and bone health in adults and elderly people: A systematic review with meta-analyses. *J Nutr Metab.* 2013;2013:1–19. DOI: 10.1155/2013/486186
 29. Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J.* 2015;14:6. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6
 30. McCully KS. Homocysteine and the pathogenesis of atherosclerosis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8(02):1–9. DOI: 10.1586/17512433.2015.1010516

LEGENDS

Table 1. Baseline data of the respondents

Table 2. Correlation between VB12 and sarcopenia-related parameters