

# Vitamin B12 p. o. v teorii i praxi

Na 16. konferenci Interní medicína pro praxi, která se uskutečnila 2021 on-line, byl jeden z bloků věnován vitaminu B12. Oba přednášející profesori – prof. MUDr. Richard Češka, CSc., a prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA – překvapili u tohoto tématu některými novými poznatky a především ukázali, že díky pasivní absorpci vitaminu B12 v tenkém střevě při perorálním podávání jeho vysokých dávek je možné dosáhnout cílové hladiny tohoto vitaminu v krvi a pacienti s deficiencí není nutné trápit opakovanou aplikací intramuskulárních injekcí. Popsali skupiny osob ohrožené deficitem vitaminu B12, jako jsou starší jedinci, vegani či pacienti léčení aminosalicyláty, inhibitory protonové pumpy či metforminem. Prezentovali také 2 kazuistiky, které dokládají využití vitaminu B12 gamma u pacientů s makrocytární anémií.

Vitaminy jsou nízkomolekulární látky nezbytné pro život, které si lidský organismus neumí sám vytvořit, a musí je proto získávat ze stravy. Dnes se s těžkými formami jejich nedostatku (avitaminózy) v ČR již nesetkáváme. Mohou se ale objevit lehčí formy (hypovitaminózy), které se léčí suplementací. Důležité je vybírat přípravky s doloženým obsahem látek a prokázanou účinností. Češi přitom za volně prodejné vitaminy a doplňky stravy utratí ročně až 5 miliard Kč.

## Příjem a vstřebávání vitaminu B12

Vitamin B12 zahrnuje několik molekul, které jsou si blízké svou chemickou strukturou, tzv. kobalaminů. V lidském organismu je esenciálně důležitý pro krvetvorbu, nervový systém (vznik myelinové vrstvy a tvorba neurotransmiterů) a obnovu buněk (tvorbu DNA). Deficit vitaminu B12 u dospělých způsobuje makrocytární anémii, zvýšení hladiny homocysteinu, poškození zadních a postranních provazců míšních, periferních nervů i demenci a depresi. Běžně je vitamin B12 doplňován výživou. Jeho zdrojem jsou výhradně potraviny živočišného původu. Bohatě je obsažen v mase, vnitřnostech a rybách, méně v mléce a mléčných výrobcích a ve stopovém množství v rostlinné stravě zpracované fermentací (např. kysané zelí). Vysoký obsah vitaminu B12 v potravě nemusí nutně znamenat jeho dobrou biologickou dostupnost. Navíc může být asi 10–15 % tohoto vitaminu degradováno tepelnou úpravou.

Kromě dostatečného příjmu je pro saturaci vitaminem B12 potřebný dostatek žaludeční kyseliny a vnitřního faktoru, jeho nenarušená absorpce v tenkém střevě a minimální spotřeba střevními bakteriemi. Doporučený denní příjem vitaminu B12 činí u dospělých 3 µg, u těhotných a kojících žen 3,3–4 µg. Kapacita jeho ukládání dosahuje 2 000–5 000 µg (60 % je uloženo v játrech a 30 % v kosterních svalech), přičemž biologický poločas skladování je 485 dnů. V lidském organismu jsou tedy běžně zásoby tohoto vitaminu až na 2–3 roky. Klinický nedostatek se proto projeví pozdě.

Po perorálním podání je vitamin B12 navázán v žaludku na transportní enzymy – na vnitřní faktor pro aktivní vstřebávání a na R-protein pro pasivní absorpci. Pankreatické enzymy pak v tenkém střevu uvolní vitamin B12 z vazby na tyto transportní proteiny. Pasivní absorpce prostřednictvím difúze začíná v jejunu v závislosti na množství dostupného vitaminu (čím vyšší dávka, tím silnější difúze). Aktivní absorpce vitaminu B12 uvolněného

z vazby na vnitřní faktor probíhá v distální části ilea přes cubillinové receptory buněk střevní sliznice, a to v závislosti na hustotě těchto receptorů. Maximálně se touto cestou vstřebá 1,5 µg vitaminu B12 za den. V krvi je vitamin B12 vázán na transportní proteiny – transkobalaminy a je přenášen do cílových buněk nebo ukládán do zásoby (1).

## Projevy a stanovení deficitu vitaminu B12

Známky nedostatku vitaminu B12 jsou celkově nespecifické. Laboratorně je zjištěna hyperchromní makrocytární anémie. Z klinických příznaků jde o předčasně vyčerpání, apatii a únavnost pacienta. Pacient uvádí nesnášenlivost zvýšené fyzické zátěže. Při vyšetření zjišťujeme zvýšenou tepovou frekvenci, hladký červený jazyk, ústní ragády. Pacienti si stěžují také na bolest žaludku a obstrukci. Další skupinu projevů tvoří neurologické změny, jako jsou parestezie, poruchy citlivosti, nestabilní chůze s tendencí k zakopnutí či pádům ve tmě, vzácně ochrnutí. Objevit se mohou také neuropsychiatrické příznaky zahrnující poruchy paměti a soustředění, zmatenost, depresi, neklid, demence, apatie, až psychotické stavy.

Právě neurologické příznaky z nedostatku vitaminu B12 se mohou krýt s příznaky diabetické neuropatie. Při léčbě pacienta s diabetem, u něhož se rozvinou výše uvedené neurologické příznaky, je proto třeba tyto dvě příčiny odlišit.

Normální hladina kobalaminu je 200–1 000 ng/l. Hodnoty 200–400 ng/l již ale ukazují vysoké riziko deficitu. Pro stanovení deficitu vitaminu B12 má nejvyšší specifitu a senzitivitu hladina holotranskobalaminu. Představuje biologicky aktivní formu vitaminu B12 v tkáních. Normální hodnoty jsou > 50 pmol/l. Rozmezí 35–50 pmol/l znamená vysoké riziko rozvoje deficitu vitaminu B12 a při hladině < 35 pmol/l pak jde o zjevný deficit. Funkčním (nespecifickým) ukazatelem může být i homocystein, jehož výrazně zvýšené hladiny (> 10 µmol/l) svědčí pro deficit vitaminu B12. Při nedostatku vitaminu B12 se zvyšuje také hladina kyseliny methylnalonové. Její normální hodnoty v séru jsou v rozmezí 50–300 nmol/l. Může být ale zvýšená také při poruše funkce ledvin.

Deficit vitaminu B12 se rozvíjí pozvolna v několika stupních (2). Nejprve dochází k vyčerpání jeho zásob v organismu, poté ke snížení hladiny v krvi, následuje pokles jeho množství v buňkách, změny na celulární úrovni a teprve poté se rozvíjí anémie, neurologické a další příznaky. K tomu dochází

až po zhruba 2 letech nedostatečného příjmu vitamínu B12, proto lékař, který se setká s pacientem s klinickými projevy deficitu vitamínu B12, musí léčit nejen projevy deficitu, ale také suplementací doplnit zásoby tohoto vitamínu v organismu nemocného.

### **Kdo je ohrožen nedostatkem vitamínu B12?**

Riziku nedostatku vitamínu B12 jsou vystaveny osoby s některými chorobami nebo farmakoterapií. Jde o onemocnění gastrointestinálního traktu (celiakie, Crohnova choroba, chronická gastritida, pankreatická nedostatečnost, resekce žaludku, neoplazie), o malnutrice a závislosti (veganství/vegetariánství, alkoholismus), choroby jater (snížení kapacity zásob), užívání antacid, inhibitorů protonové pumpy (PPI), diabetes mellitus (narušení metabolismu vitamínů, léčba metforminem) a další nemoci, jako je funkční nedostatečnost vnitřního faktoru, Zollingerův-Ellisonův syndrom, chybění transkobalaminu či rybí tasemnice. Skupinami populace ohroženými nedostatkem vitamínu B12 jsou osoby starší 60 let z důvodu zhoršujícího se metabolismu tohoto vitamínu s věkem, dále osoby s mal-digescí/malabsorpcí vitamínu B12, kam patří vegani a vegetariáni, jedinci s celiakií, po chirurgických výkonech na gastrointestinálním traktu, jedinci s atrofickou gastritidou, perniciózní anémií a neuropatií, a také pacienti s dlouhodobou léčbou PPI, metforminem a deriváty aminosalicylátů. Kombinací rizikových faktorů se riziko deficitu vitamínu B12 zvyšuje.

Jednou ze skupin nejvíce ohrožených deficitem vitamínu B12 jsou **starší jedinci** (3–7). Ve věku nad 60 let má nedostatek vitamínu B12 10–60 % jedinců, zejména z důvodu snížené tvorby vnitřního faktoru. Asi 40 % osob nad 80 let má navíc atrofickou gastritidu, která snižuje vstřebávání tohoto vitamínu. Specifikem nedostatku vitamínu B12 ve vyšším věku je časnější výskyt neurologických příznaků, jako je apatie, spavost, emoční nestálost, dezorientace, zmatenost, demence až depresivní psychóza, které mohou předcházet změnám v krevním obraze (5).

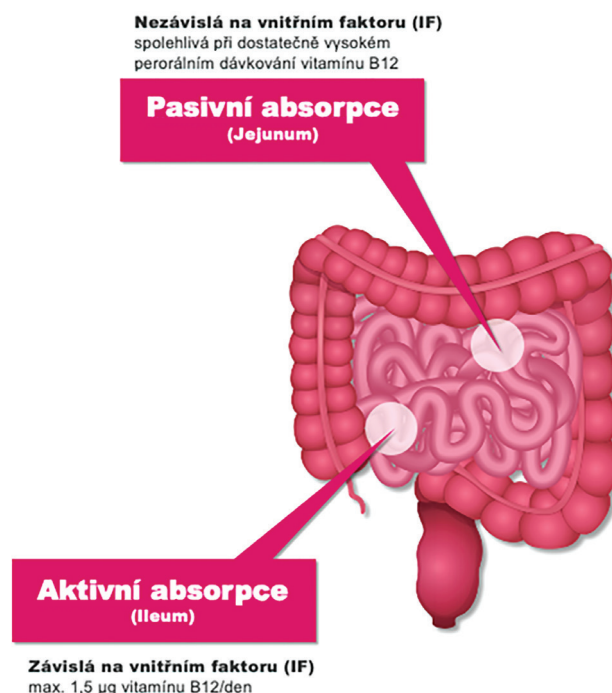
Další ohroženou skupinu představují **vegani a vegetariáni** (3). Analýza 18 studií ukázala nedostatek vitamínu B12 u 21–41 % veganů/vegetariánů, přičemž v případě těhotenství tento podíl narůstá až na 62 % (3).

Riziko deficitu vitamínu B12 s sebou nese také **užívání PPI a metforminu**. Preskripce PPI vzrostla mezi rokem 2015 až 2019 v ČR o 11 %. Dlouhodobá léčba PPI je přitom u osob nad 50 let věku spojena se zvýšením rizika nedostatku vitamínu B12 o 65 % a u osob starších 60 let dokonce o 75 % (8, 9). Podíl osob s deficitem vitamínu B12 činil po roce užívání PPI 75 % v porovnání s 11 % u populace bez léčby PPI (9). Podobně stoupá s rozrůstající se populací pacientů s diabetem 2. typu preskripce metforminu, která mezi roky 2015–2019 stoupla o 15 %. Pacienti s diabetem léčení metforminem, což jsou téměř všichni diabetici 2. typu, mají oproti nediabetikům riziko deficitu vitamínu B12 zvýšené trojnásobně (10). Nedávno publikovaná práce se 799 pacienty s diabetem 2. typu ve věku 20–80 let léčených metforminem déle než 3 měsíce ukázala, že se stoupající dávkou a délkou léčby tímto antidiabetikem riziko deficitu vitamínu B12 stoupá. U jedinců léčených metforminem v dávce > 1 000 mg/den po dobu delší než 4 roky, činila prevalence deficitu vitamínu B12 26,3 % (10).

### **Léčba deficitu vitamínu B12**

Dříve byla možnost léčby deficitu vitamínu B12 pouze ve formě intramuskulárních injekcí. Injekce se podávají zpočátku obden, později 1x za

**Obr. 1.** Aktivní a pasivní absorpce vitamínu B12 (12, 13)



2 týdny a následně dlouhodobě 1x za 3 měsíce. Dnes již můžeme využít i perorální formu suplementace tímto vitamínem, která využívá cestu pasivní difúze jeho vstřebávání ve střevě. První práce, která hodnotila použití p. o. kyanokobalaminu v léčbě deficitu vitamínu B12, byla publikována v roce 1968. Pacienti s perniciózní anémií a malabsorpcí vitamínu B12 v ní byli léčení p. o. kyanokobalaminem v dávce 500 nebo 1 000 µg po dobu 60 měsíců. Autoři popisují úspěšné použití této suplementace při udržovací léčbě bez nežádoucích účinků a uvádějí, že absorpce je zabezpečena i v případě nepřítomnosti vnitřního faktoru (11).

Jak již bylo zmíněno, kromě aktivní absorpce s vazbou na vnitřní faktor, může být vitamin B12 vstřebán pasivní difúzí přes stěnu celého tenkého střeva. Tato pasivní difúze je základem pro perorální léčbu nedostatku vitamínu B12 a je dosažitelná pomocí přípravku s vysokou dávkou tohoto vitamínu (Obr. 1). Aktivní absorpce je omezena množstvím 1,5 µg/den. Se zvyšující se dávkou vitamínu B12 dochází k převaze pasivní absorpce nad aktivní. Při perorálním podávání vysocedávkovaného vitamínu B12 může být díky zesílené pasivní absorpci dosažena dostatečná plazmatická hladina i při případném narušení aktivního mechanismu absorpce (12, 13). Bylo doloženo, že perorálně podávaný vitamin B12 může dosáhnout stejné sérové hladiny (normální hladina 400 pg/ml) jako při parenterálním podání (Obr. 2) (14).

### **Vitamin B12 gamma**

V současné době můžeme využít jak intramuskulární, tak perorální suplementaci vitamínem B12. Perorální přípravek Vitamin B12 gamma obsahuje 1 000 µg kyanokobalaminu v 1 potahované tabletě. Je vhodný pro dlouhodobou prevenci i léčbu nedostatku vitamínu B12 a jeho klinických projevů (15). Vitamin B12 gamma je indikován u pacientů s nutričním nedostatkem vitamínu B12, s malabsorpcí tohoto vitamínu, s perniciózní anémií, atrofickou gastritidou a celiakií. Slouží také jako doplňková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, PPI a met-

# Nyní máte na VÝBĚR



B<sub>12</sub>

NOVÝ LÉK  
tablety

## Vitamin B12 gamma®

1000 mikrogramů obalené tablety

cyanocobalaminum

Perorální podání.

50 obalených tablet



Lék Vitamin B12 gamma® obsahuje  
1000 mikrogramů kyanokobalaminu v jedné tabletě.

Je vysoce účinný a snadno se užívá.



Vysoká dávka:  
1000 µg  
v 1 tbl.



Snadné  
užití,  
tablety



Pouze  
1x denně



Bezbolestná  
lčba

#### Zkrácená informace o léku:

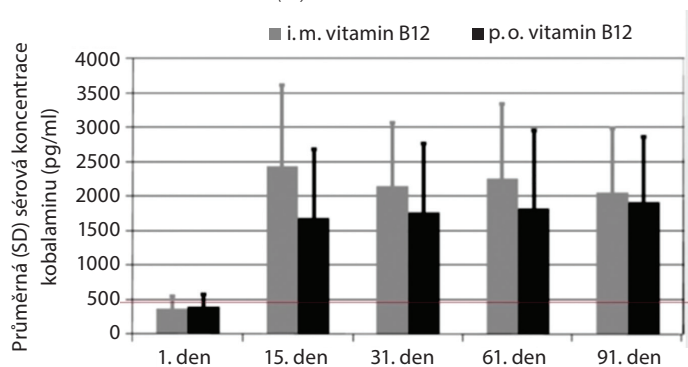
**Léková forma:** Obalená tableta. **Terapeutické indikace:** Léčba nedostatku vitamínu B12 u pacientů s nutričním nedostatkem vitamínu B12; kteří trpí malabsorpcí vitamínu B12; kterým byla diagnostikována perniciózní anémie; kterým byla diagnostikována atrofická gastritida; kteří trpí celiakií. Doplnková léčba při dlouhodobém užívání aminosalicylátů, inhibitorů protonové pumpy a metforminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. **Dávkování:** Denní doporučená dávka je 1000 mikrogramů kyanokobalaminu (1 tableta přípravku Vitamin B12 gamma). **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek Vitamin B12 gamma se nesmí podávat pacientům, kteří podléhají detoxikaci kyanidů (např. pacienti s tabákovou amblyopií nebo retinulární neuritidou při perniciózní anémii). V této situaci je nutno podat jiné deriváty kobalaminu. Jedinci s nedostatkem vitamínu B12, kteří jsou ohroženi Leberovou atrofií zrakového nervu, nesmějí k léčbě nedostatku vitamínu B12 používat kyanokobalamin. **Nežádoucí účinky:** Ve vědecké literatuře byly hlášeny ojedinělé případy nežádoucích účinků při perorální suplementaci v dávkách až 1000 mikrogramů denně. Nežádoucí účinky byly hlášeny převážně po parenterálním podání. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Nejsou známy žádné škodlivé účinky kyanokobalaminu na lidskou fertilitu. Při suplementaci vitamínu B12 bylo pozorováno zlepšení kvality spermatu. Důkazy naznačují, že suplementace vitamínu B12 během těhotenství a kojení přináší matce a kojenci minimální riziko. Důkazy svědčí o tom, že podávání kyanokobalaminu je slučitelné s kojením. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Vitamin B12 gamma nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Velikost balení:** PVC/PVDC/Al blistry s 50 obalenými tabletami a se 100 obalenými tabletami. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** 86/1027/16-C. **DATUM REVIZE TEXTU:** 23. 4. 2020. **ZPŮSOB VÝDEJE A ÚHRADY:** Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. **POZNÁMKA:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

Wörwag Pharma Česko s.r.o., Bucharova 2657/12 Stodůlky, 158 00 Praha 5, info@woerwagpharma.cz, www.woerwagpharma.cz



B12HCP62021

**Obr. 2.** Vliv suplementace parenterálním a perorálním vitaminem B12 na sérovou hladinu kobalaminů (14)



forminu. Přípravek je určen pro dospělé pacienty. Doporučené dávkování je jednoduché – 1x denně 1 tableta. Léčba by měla být dlouhodobá, u některých pacientů i doživotní. Dobrá snášenlivost přípravku je pro tuto dlouhodobou suplementaci výhodou.

## Kazuistika 1

U 38leté ženy, která měla v anamnéze pouze konjunktivitidy a bolesti kloubů, se náhle objevila námahová dušnost, která se postupně zhoršovala a dosáhla stupně II–III. Pacientka uváděla zadýchávání i při běžné chůzi do zaměstnání. Občas se objevilo vertigo. Nebyly přítomny stenokardie ani palpitace. Byl proveden rentgen srdce a hrudníku, EKG, echokardiografie a spirometrické vyšetření, vše s negativním výsledkem. Krevní obraz ovšem ukázal koncentraci hemoglobinu 86 g/l, počet erytrocytů  $3,2 \cdot 10^{12}/l$  a objem erytrocytu 110 fl, což svědčí pro makrocytární anémii a anemický syndrom. Pacientce byl nasazen p.o. vitamin B12 v dávce 1000 µg/den.

## LITERATURA

- Andrés E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004; 171(3): 251–259.
- Herbert V. Staging vitamin B-12 (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 1994; 59(5 Suppl): 1213S–1222S.
- Pawlak R, Parrott SJ, Raj S, Cullum-Dugan D, Lucus D. How prevalent is vitamin B(12) deficiency among vegetarians? *Nutr Rev*. 2013; 71(2): 110–117.
- Ekabe CJ, Kehbila J, Abanda MH, Kadia BM, Sama CB, Monekosso GL. Vitamin B12 deficiency neuropathy; a rare diagnosis in young adults: a case report. *BMC Res Notes*. 2017; 10(1): 72.
- Dali-Youcef N, Andrés E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009; 102(1): 17–28.
- Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015; 21(2): 155–164.
- John S, Hoegerl C. Nutritional deficiencies after gastric bypass surgery. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109(11): 601–604.
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013; 310(22): 2435–2442.
- Rozgonyi NR, Fang C, Kuczmarski MF, Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobala-

Při kontrole po 3 měsících byla zjištěna úplná normalizace krevního obrazu a pacientka popisovala vymizení obtíží. Zpočátku byla pacientka při preskripci p.o. vitaminu B12 nedůvěřivá, protože tento vitamin užívala v tabletách již dříve. Pravděpodobně se ale jednalo o přípravek s nízkým/nepotvrzeným obsahem léčivé látky.

## Kazuistika 2

Druhou pacientkou je 67letá žena, která měla v anamnéze hypothyreózu, dyslipidemii a hypotenzi. Jednalo se o bývalou baletku, která si stále pomocí diety udržovala nízkou tělesnou hmotnost, byla astenická, neurastenická. Vyjadřovala polymorfní stesky na váhový úbytek ( $BMI < 20 \text{ kg/m}^2$ ), parestezie v horních i dolních končetinách, nejistotu při chůzi, závratě, únavový syndrom a poruchy paměti. Pacientka byla podrobně vyšetřována a v diagnostické rozvaze byla zvažována i Parkinsonova či Alzheimerova choroba. Výsledky neurologického vyšetření byly ale nekonkluzivní. Proběhlo proto stanovení hladiny vitaminu B12 s velmi nízkým výsledkem (140 ng/l). I této pacientce byl nasazen p.o. vitamin B12 v dávce 1000 µg/den. Po 3 měsících došlo k normalizaci jeho hladiny a také k velmi výraznému zlepšení celkového stavu, i když s přetrváváním astenie a neurastenie.

## Závěr

Suplementace perorálně podávaným lékem – vitaminem B12 je alternativou i.m. injekcím tohoto vitaminu (16). Perorální léčba je pro pacienta příjemnější a jednodušší, snižuje počet nutných návštěv u lékaře z důvodu injekční aplikace vitaminu B12, a tím zátěž zdravotnického systému, a u některých pacientů může zvýšit adherenci k léčbě.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

- min nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder*. 2010; 29(1): 87–99.
- Ko SH, Ko SH, Ahn YB, Song KH, Han KD, Park YM, Ko SH, Kim HS. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(7): 965–972.
- Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand*. 1968; 184(4): 247–258.
- Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med*. 2005; 165(10): 1167–1172.
- Bolaman Z, Kadikoylu G, Yukselen V, Yavasoglu I, Barutca S, Senturk T. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther*. 2003; 25(12): 3124–3134.
- Castelli MC, Friedman K, Sherry J, Brazzillo K, Genoble L, Bhargava P, Riley MG. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther*. 2011; 33(3): 358–371.e2.
- SPC vitamin B12 gamma. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
- Chan CQ, Low LL, Lee KH. Oral Vitamin B12 Replacement for the Treatment of Pernicious Anemia. *Front Med (Lausanne)*. 2016; 3: 38.