

Deficit vitamínu B₁₂ – príčiny, možnosti liečby, bezpečnosť u onkologických pacientov

J. Chudej, J. Sokol, M. Hrnčár, F. Nehaj, Ľ. Lineková, M. Pěčová, J. Staško

Súhrn

Deficit vitamínu B₁₂ je častou príčinou megaloblastovej anémie, rôznych neuropsychiatrických a iných klinických symptómov. Skrining dospelých sa vo všeobecnosti neodporúča. Naopak, skrining môže byť potrebný u pacientov s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je napr. stav po resekcii žalúdka alebo tenkého čreva, zápalové ochorenie čriev, užívanie metformínu dlhšie ako štyri roky, užívanie inhibítorov protónovej pumpy alebo antagonistov histamínových H₂ receptorov dlhšie ako 12 mesiacov, vegánstvo alebo vegetariánstvo a pri veku nad 75 rokov. Počiatočné laboratórne vyšetrenie by malo zahŕňať kompletný krvný obraz a koncentráciu vitamínu B₁₂ v sére. Meranie sérovej hladiny kyseliny metylmalónovej sa má použiť na potvrdenie deficitu u asymptomatických vysokorizikových pacientov s nízkymi normálnymi koncentraciami vitamínu B₁₂. Perorálne podávanie vitamínu B₁₂ je pri úprave anémie a neurologických symptómov rovnako účinné ako jeho intramuskulárne podávanie. Intramuskulárna liečba však vedie k rýchlejšiemu zlepšeniu a mala by sa zväziť u pacientov so závažným deficitom alebo závažnými neurologickými príznakmi.

Kľúčové slová

deficit – liečba – manažment – vitamín B₁₂

Summary

Vitamin B₁₂ deficiency – causes, treatment options, safety in oncology patients. Vitamin B₁₂ deficiency is a common cause of megaloblastic anaemia, various neuropsychiatric symptoms, and other clinical manifestations. In general, screening for vitamin B₁₂ deficiency of adults is not recommended. Screening may be necessary in patients with one or more risk factors, such as gastric or small intestine resections, inflammatory bowel disease, use of metformin for more than four years, use of proton pump inhibitors or histamine H₂ receptor antagonists for more than 12 months, vegans or strict vegetarians, and adults older than 75 years. Initial laboratory assessment should include a complete blood count and serum vitamin B₁₂ level. Measurement of serum methylmalonic acid should be used to confirm deficiency in asymptomatic high-risk patients with low-normal levels of vitamin B₁₂. Oral administration of vitamin B₁₂ is as effective as intramuscular administration in treating anaemia and neurological symptoms. However, intramuscular therapy leads to more rapid improvement and should be considered in patients with severe deficiency or severe neurological symptoms.

Key words

deficiency – treatment – management – vitamin B₁₂

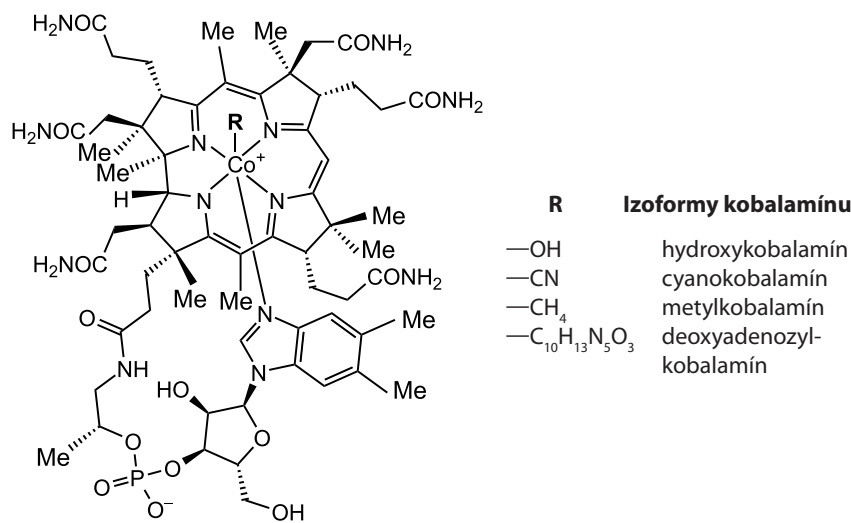
ÚVOD

Vitamín B₁₂ bol objavený tak trochu náhodne v rámci úsilia vyliečiť pernicióznou anémiu (v minulosti používané iné pomenovania – Addisonova alebo Biermerova anémia). Táto náhoda však viedla k udeľeniu dvoch Nobelových cien a záchrane tisícov ľudských životov. V rokoch 1849–1947 po identifikácii perniciózne anémie sa zistilo, že táto choroba reaguje na terapiu pečňovým extraktom. Začiatkom 20. rokov 20. storočia George Whipple zistil, že kŕmenie psov surovou pečňou viedlo k vyliečeniu anémie. Vďaka Whiplovej práci George Minot a William

Murphy v roku 1926 zistili, že strava bohatá na pečeň môže pernicióznou anémiu u ľudí vyliečiť. V roku 1934 získali Whipple, Minot a Murphy Nobelovu cenu za fyziológiu a medicínu za ich spoločnú prácu v terapii perniciózne anémie, ktorá predtým bola smrteľným ochorením. Ale až v roku 1948 Mary Shaw Shorbová a Karl Folkers prvýkrát izolovali vitamín B₁₂ z rôznych tkanív, vrátane pečene. V roku 1956 Dorothy Crowfoot Hodgkinová stanovila štruktúru vitamínu B₁₂. Hodgkinová získala v roku 1964 Nobelovu cenu za chémiu za štúdium štruktúry vitamínu B₁₂ a iných komplexných molekúl [1].

Všeobecná charakteristika vitamínu B₁₂

Vitamín B₁₂ je jedným z ôsmich vitamínov skupiny B. Je tiež známy pod názvom kobalamín (Cbl). Vitamín B₁₂ je vo vode rozpustný a vo svojej molekule obsahuje ako jediný vitamín kov – kobalt. Je chemicky najkomplexnejší zo všetkých vitamínov a pre ľudí je jediným vitamínom, ktorý musí pochádzať z potravín živočíšneho pôvodu. Len niektoré archeóny a baktérie dokážu syntetizovať celú molekulu vitamínu B₁₂ (biosyntéza molekuly pozostáva z približne 30 krokov). Základom molekulovej štruktúry



Obr. 1. Štruktúra kobalamínu a jeho izoformám.

sú 4 pyrolové kruhy v strede s centrálnym atómom – kobaltom. Toto usporiadanie je teda značne podobné molekule hému (súčasť hemoglobínu), kde je centrálnym atómom železo, alebo chlorofylu s centrálnym atómom – horčíkom. Šesť koordinačných väzieb kobaltu je obsadených nasledujúco: na štyroch sú naviazané pyrolové jadrá, na piatom je ligand 5,6-dimetylbenzimidazolový ribonukleotid. Na šiestej pozícii existuje vysoká variabilita viazaného ligandu (obr. 1) [2,3].

Medzi dva najvýznamnejšie ligandy patrí metylová skupina (metylkobalamín – MetCbl) a 5-deoxyadenozylková skupina (adenozylkobalamín – AdoCbl). MetCbl a AdoCbl sú potrebné kofaktory v dvoch enzymatických reakciách v ľudskom organizme:

1. kofaktor cytoplazmatického enzýmu – metionín syntázy (metylácia homocysteínu na metionín), t. j. plní úlohu v metabolizme aminokyselín. V dôsledku deficitu vitamínu B₁₂ potom dochádza k akumulácii homocysteínu.
2. kofaktor mitochondriálneho enzýmu – metylmalonyl-CoA mutázy (transformácia metylmalonát-CoA na sukcinyl-CoA), t. j. dôležitá úloha v oxidácii mastných kyselín. V dôsledku de-

ficitu vitamínu B₁₂ potom dochádza k akumulácii kyseliny metylmalónovej (MMA) v krvi.

K synteticky pripraveným izoformám kobalamínu patrí hydroxykobalamín (OHCbl) a cyanokobalamín (CNClb) [2,3].

Metabolické dôsledky nedostatku vitamínu B₁₂

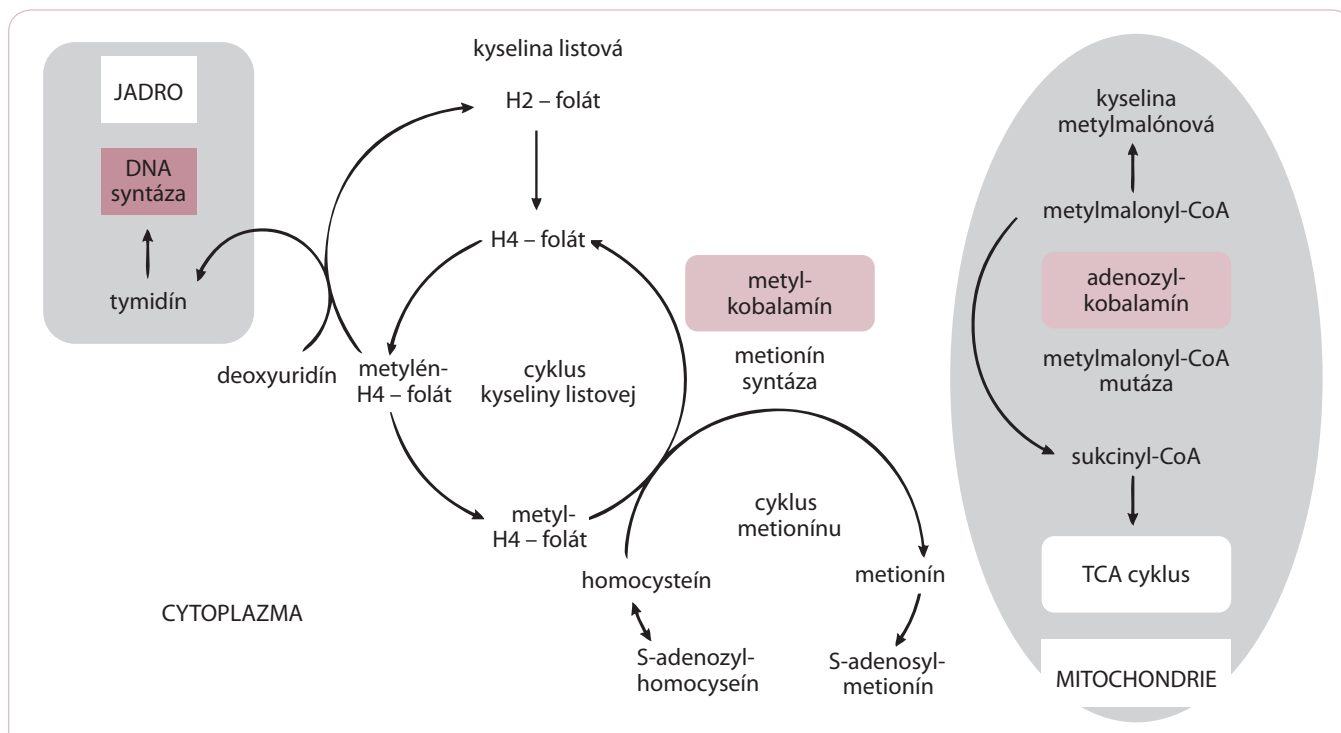
Vitamín B₁₂ a kyselina listová sú potrebné pre metionínsyntetázovú reakciu, pri ktorej sa metylová skupina z metyltetrahydrofolátu preniesie na homocysteín (koenzým je tu MetCbl), pričom vzniká metionín. Výsledný tetrahydrofolát sa potom môže vrátiť do folátového poolu a sprístupniť sa na tvorbu metyléntetrahydrofolátu, t. j. formy potrebnej pre *de novo* syntézu tymidínu, ktorý je potrebný pre opravu a replikáciu DNA. V prípade nedostatku vitamínu B₁₂ je folát „zачytený“ v nepoužiteľnej metylovej forme. Vitamín B₁₂ sa tiež podieľa na konverzii metylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA, pričom na reakcii sa zúčastňuje enzým metylmalonyl-CoA-mutáza (kofaktorom je AdoCbl). Sukcinyl-CoA je hlavným sprostredkovateľom cyklu trikarboxylových kyselín. Pri nedostatku vitamínu B₁₂ sa hromadia substráty oboch reakcií závislých od vitamínu B₁₂, čo vedie

k zvýšeným hladinám kyseliny metylmalónovej a homocysteínu (obr. 2) [4].

Dostupnosť vitamínu B₁₂

Mikroorganizmy (baktérie a archeóny) sú hlavným zdrojom vitamínu B₁₂ v prírode a v konvenčnej strave je vitamín B₁₂ dostupný výlučne len zo živočíšnych zdrojov potravy ako mäso, pečeň, ryby, vajcia a mliečne výrobky. Denná potreba vitamínu B₁₂ je 2–3 µg. Ide o ľahko splniteľný limit u ľudí, ktorí konzumujú živočíšne produkty. Tento limit nie je dosiahnuteľný u vegánov (neexistujú žiadne bezpečné prirodzené rastlinné zdroje B₁₂). Treba si uvedomiť, že nízky príjem potravín živočíšneho pôvodu môže byť nedobrovoľný v dôsledku obmedzenej dostupnosti stravy (krajiny tretieho sveta, vysoká cena potravín...), alebo dobrovoľný v dôsledku kultúrnych, náboženských alebo osobných obmedzení. Okrem toho sa nároky a potreby líšia v závislosti od veku a fyziologického stavu, ako je napr. tehotenstvo. Zásoba vitamínu B₁₂ je u zdravého človeka okolo 2 až 5 mg, vydrží teda až niekoľko rokov. Napriek tomu, že organizmus využíva vitamín B₁₂ priamo len v dvoch metabolických dráhach, existuje komplexný systém nosičov kobalamínu. Tieto nosiče zabezpečujú jeho transport cez extracelulárne tekutiny až do konečného bunkového miesta použitia [4]. Kobalamín obsiahnutý v potrave sa prijíma vo forme MetCbl, AdoCbl a OHCbl. Ďalšia cesta je nasledujúca:

1. Po peptidickom natrávení požitej potravy v kyslom prostredí žalúdka dochádza k jeho uvoľneniu a naviazaniu na R-proteín (transkobalamín I – TC I). Ten sa tvorí v ústnej dutine slinnými žľazami. Kobalamín má niekoľkonásobne vyššiu afinitu k R-proteínu než k vnútornému faktoru. Tento proteín chráni Cbl pred kyslosťou žalúdka vďaka glykozylovanej štruktúre, ktorá je odolná voči nízkemu pH [5].
2. V duodene (v prostredí s neutrálnym pH) je R-proteín natrávený pankreatickými peptidázami. Uvoľnený kobalamín sa naviaže na druhý nosič – vnútorný faktor (intrinsic factor alebo Castle factor). Ten tvoria žalúdočné



Obr. 2. Metabolizmus vitamínu B₁₂ a kyseliny listovej.

H₂ – dihydro-; H₄ – tetrahydro-; TCA – cyklus trikarboxylových kyselín

parietálne bunky. Podobne ako R-proteín aj vnútorný faktor chráni vitamín pred enzymatickým natrávením. Okrem tejto metódy absorpcie dôkazy podporujú existenciu alternatívneho systému, ktorý je nezávislý od vnútorného faktora [6].

3. V spoločnom komplexe putujú až do ilea. V terminálnom ileu sa v procese endocytózy komplex vnútorný faktor s naviazaným Cbl internalizuje CUBAM-ovým receptorovým komplexom. CUBAM je umiestnený na kefkovom leme enterocyту. Tvorí ho transmembránová doména, ktorá riadi internalizáciu, a extracelulárna časť označená ako kubilín, ktorá viaže komplex vnútorného faktora a kobalamínu [7].
4. Po endocytóze sa vnútorný faktor v lyzozóme degraduje a Cbl prechádza cez intracelulárnu lyzozomálnu membránu pomocou LMBRD1 [8].
5. V cytoplazme bunky sa Cbl buď využije, alebo sa uvoľní z bazolaterálnej strany enterocyту do krvného toku. Vstupnou bránou Cbl do telesných tekutín je MRP1 (multidrug resistance protein 1). Existuje však aj možnosť

transportu cez iný nosič (nebol ešte opísaný) alebo cez pasívnu difúziu vo voľnej forme [9].

6. V krvi sa Cbl prenáša pomocou transkobalamínu II (TCII) a haptokorínu (HC). Ako v prípade transportného páru R-proteín/vnútorný faktor, tieto dva proteíny majú tiež rôzne afinity k vitamínu so selektívnym významom. TCII sa vylučuje vaskulárnymi endotelovými bunkami a viaže Cbl s vysokou selektivitou za vzniku komplexu nazývaného holotranskobalamín II (HTCII), čo je cirkujúca biologicky dostupná frakcia vitamínu. Zvyšný Cbl (asi 80 % celkového krvného vitamínu) sa viaže na HC. Funkciu HC presne nepoznáme, ale vzhľadom na jej nízku selektivitu v porovnaní s TCII sa predpokladá, že zohráva úlohu pri odstraňovaní poškodených molekúl vitamínov alebo má funkciu zásobníka vitamínu [10].
7. Väčšina Cbl sa uskladní do zásoby v pečeni. Cbl, ktorý sa cestou vena portae dostal do žlče, putuje opäť do tenkého čreva, naviaže sa na R-proteín a opäť podlieha ďalšiemu enterohepatickému cyklu [10].

Tab. 1. Príčiny deficitu vitamínu B₁₂.

Nutričný deficit

Nedostatočný príjem vitamínu B₁₂ (napr. alkoholicy, starší ľudia, vegáni...)

Malabsorbčný syndróm

- na jedlo viazaná malabsorbcia (dlhodobé užívanie inhibítorov protónovej pumpy, antagonistov histamínových H₂ receptorov...)
- deficit vnútorného faktora alebo deštrukcia parietálnych buniek (perniciózna anémia, atrofická gastritída, gastrektómia...)

Iné gastrointestinálne príčiny

- ileálna malabsorbcia (enteritída, resekcia ilea, Crohnova choroba...)
- ochorenie pankreasu a pankreatektómia
- biologická súťaživosť (pásomnica, premoženie baktérií)
- dlhodobé užívanie metformínu

Iné príčiny

- deficit transkobalamínu II
- rajsý plyn

Tab. 2. Klinické príznaky pri deficite vitamínu B₁₂***Kožené**

- hyperpigmentácia
- vitiligo
- ikterus

Gastrointestinálne

- glositída
- stomatitída

Hematologické

- anémia
- leukopénia
- trombocytopenia
- pancytopenia

Neuropsychiatrické

- areflexia
- kognitívna porucha (vrátane symptómov podobných demencii a akútnej psychóze)
- abnormality chôdze
- podráždenosť
- strata propriocepcie a vibračného zmyslu
- porucha čuchu
- periférna neuropatia

Príčiny deficitu vitamínu B₁₂

Príčiny nedostatku vitamínu B₁₂ možno rozdeliť do štyroch skupín: diétny nedostatok, malabsorpčné syndrómy, iné gastrointestinálne príčiny a iné príčiny (tab. 1) [11].

Diétny nedostatok

Zdrojmi vitamínu B₁₂ sú predovšetkým mäso a mliečne výrobky. V typickej západnej strave človek získava približne 5 až 15 µg vitamínu B₁₂ denne, čo je oveľa viac než odporúčaná denná dávka 2 µg (pozor: v závislosti od veku a stavu organizmu). Za normálnych okolností si ľudia udržiavajú veľkú zásobu vitamínu B₁₂, ktorá môže vydržať 2 až 5 rokov aj v prítomnosti ťažkej malabsorpcie. Napriek tomu sa v špecifických populáciách môže vyskytnúť nutričný deficit. Zvlášť vysokému riziku sú vystavení starší ľudia s diétou „čaj a toast“ a chronickí alkoholi-

ci. Osobitnú pozornosť treba venovať aj vegetanom [11].

Malabsorpčné syndrómy

Patrí sem predovšetkým perniciózna anémia, t. j. autoimunitné ochorenie spôsobujúce deštrukciu parietálnych buniek žalúdka. Deštrukcia týchto buniek obmedzuje tvorbu vnútorného faktora a následne obmedzuje aj vstrebávanie vitamínu B₁₂ [11]. Fenomén malabsorpcie viazanej na potravu nastáva, keď vitamín B₁₂, ktorý je naviazaný na bielkoviny v potravinách, sa nemôže štiepiť a uvoľniť. Akýkoľvek proces, ktorý narúša tvorbu žalúdočnej kyseliny, môže viesť k tomuto stavu. Napr. atrofická gastritída s následnou hypochlórhydriou je hlavnou príčinou malabsorpcie u starších ľudí. Ako už bolo spomenuté, rozšírené a dlhodobé používanie antagonistov histamínových H₂ receptorov a inhibítorov protónovej pumpy taktiež môže spôsobiť deficit vitamínu B₁₂ [11]. Na potvrdenie malabsorpcie sa v minulosti používal tzv. Schillingov test s podaním rádioizotopu značeného kobalamínu. V súčasnosti sa už rutinne nepoužíva. Detegovalo sa množstvo kobalamínu v moči, podľa ktorého sa vyhodnocovala schopnosť gastrointestinálneho traktu vstrebávať vitamín B₁₂. Schillingov test upadol do nemilosti – jeho vykonávanie je komplikované, rádioaktívne značený vitamín B₁₂ je ťažko dostupný a interpretácia výsledkov testu môže byť problematická napr. u pacientov s renálnou insuficienciou.

Iné gastrointestinálne príčiny

Iné gastrointestinálne príčiny, aj keď sú menej časté, si zaslúžia našu pozornosť. Pacienti s preukázaným deficitom vitamínu B₁₂ a chronickými gastrointestinálnymi symptómami ako dyspepsia, recidivujúce peptické vredové ochorenie alebo hnačka, môžu vyžadovať vyšetrenie na také klinické entity, ako je Whippleova choroba (infekčné ochorenie tenkého čreva spôsobené grampozitívnou baktériou *Tropheryma whipplei*), Zollingerov-Ellisonov syndróm (gastrinóm

spôsobujúci peptický vred a hnačku) alebo Crohnova choroba. Nadmerný bakteriálny rast sa pozoruje u pacientov s anamnézou črevných operácií a striktúr. V tomto prípade baktérie súťažajú s organizmom o vitamín B₁₂. Mechanizmus zníženej absorpcie vitamínu B₁₂ pri užívaní metformínu súvisí so zmenou homeostázou vápnika. Črevné vychytávanie komplexu vitamín B₁₂-vnútorný faktor si vyžaduje vápnik. Pri dlhodobom užívaní metformínu koncentrácia vápnika klesá [11–13].

Iné príčiny

Oxid dusný (N₂O, rajsý plyn) sa môže použiť ako inhalačné anestetikum alebo ako rekreačná droga (napr. „whippets“ alebo „hippy crack“). Oxid dusný zasahuje do metabolizmu vitamínu B₁₂ oxidáciou atómu kobaltu a ireverzibilnou inaktiváciou enzýmu – metionín syntáza. Použitie N₂O (na akýkoľvek účel) môže urýchliť nástup príznakov súvisiacich s deficitom vitamínu B₁₂ [14].

Komplikácie spôsobené deficitom vitamínu B₁₂

Nedostatok vitamínu B₁₂ postihuje viaceré systémy. Príznaky môžu byť nezávažné (napr. mierna únava) až veľmi závažné (napr. ťažké neurologické poruchy). Značné ukladanie vitamínu B₁₂ v pečeni môže oddialiť klinické prejavy aj o niekoľko rokov. Prehľad zmien pozri v tab. 2 [1].

Bunkové dôsledky

Na molekulovej úrovni dochádza k narušeniu metionínsyntetázovej a metylmalonyl-CoA-mutázovej reakcie. Výsledkom je hromadenie homocysteínu a kyseliny metylmalónovej v organizme. Akumulácia homocysteínu zvyšuje bunkový stres, aktivuje sa apoptóza a môže dochádzať k tzv. homocysteínylácii funkčných proteínov v krvi a tkanivách. S-adenozylmetionín je „darcom“ metylovej skupiny v epigenetických reakciách, vrátane metylácie DNA, histónov a iných regulátorov génovej expresie. Dôsledky akumulácie kyseliny metylmalónovej pre organizmus nie sú úplne jasné. Zní-

žená syntéza sukcinyl-CoA a akumulácia kyseliny metylmalónovej by teoreticky mohli prispieť k neurologickým prejavom nedostatku vitamínu B₁₂ prostredníctvom tvorby mastných kyselín s nepárnyim počtom uhlíkov a s tvorbou rozvetvených metylových reťazcov. Nedostatok vitamínu B₁₂ indukuje zvýšenú expresiu fosfatázy 2A, nervového rastového faktora a TNF (tumour necrosis factor) a zníženú expresiu epidermálneho rastového faktora. Tieto zmeny sú v súlade s vplyvom deficitu vitamínu B₁₂ na homeostázu myelínu [4].

Poruchy nervového systému

Vitamín B₁₂ je nevyhnutný vitamín pre správne fungovanie a vývoj mozgu a nervových buniek. Neurologické príznaky pri deficite vitamínu B₁₂ sa vysvetľujú demyelinizačnými procesmi v mieche a poruchami metabolizmu fosfolipidov. Ako k tomu dochádza, nie je úplne jasné, navrhnuté sú dva mechanizmy [4]:

- a) Metabolizmus s jedným uhlíkom zahŕňa dva cykly, a to s metionínom a kyselinou listovou (obr. 2). V tomto procese sa poskytuje jedna uhlíková jednotka (metylová skupina) na syntézu DNA, RNA, neurotransmiterov, membránových fosfolipidov a myelínu. Medzi nimi sú neurotransmitery (sérotónín, dopamín a acetylcholin...) nevyhnutné na udržanie kognitívnych funkcií mozgu a myelín je potrebný na ochranu neurónov a komunikáciu.
- b) Ďalšia biochemická reakcia, premena metylmelonyl-CoA na sukcinyl-CoA, tiež vyžaduje koenzým koalamín. Ak táto reakcia nenastane, metylmalonyl-CoA sa premení na kyselinu metylmalónovú, ktorá je destabilizátorom myelínu. Jej nadbytok vedie k syntéze abnormálnych mastných kyselín namiesto myelínu. Tieto abnormálne mastné kyseliny sú začlenené do neuronálnych lipidov, čo vedie k vytvoreniu krehkého myelínového obalu. Následne dochádza k abnormálnej myelinizácii alebo demyelinizácii. Výsledkom je ťažká dysfunkcia centrálného a periférneho nervového systému.

Nedostatok vitamínu B₁₂ spôsobuje neurologické a psychiatrické problémy u dospelých vo veku od 40 do 90 rokov. Zriedkavo postihuje mladších ľudí. Neurologické prejavy zahŕňajú myelopatiu (ochorenie miechy), neuropatiu (ochorenie nervov), zmyslové poruchy, abnormality chôdze a slabosť, zatiaľ čo psychiatrické problémy siahajú od kognitívnych porúch, porúch správania až po demenciu. V minulosti stav skončil až ako tzv. megaloblastové šialenstvo [4].

Hematologické zmeny

Pri deficite vitamínu B₁₂ dochádza k rozvoju megaloblastovej anémie, ktorá je dôsledkom narušenia syntézy DNA. Pri deficite B₁₂ je narušená funkcia tetrahydrofolát syntázy, čo obmedzuje prísun požadovanej formy folátu pre syntézu tymidínu. V hemopoetických bunkách sa pozoruje asynchrónia medzi dozrievaním cytoplazmy a jadra (zrelá cytoplazma/nezrelé jadro). V kostnej dreni vznikajú abnormálne veľké bunky s jemným nezrelým jadrovým chromatinom. To postihuje predovšetkým erytroidné prekurzory. V periférnej krvi pozorujeme makrocytovú anémiu. Neúčinná erytropoéza môže mať za následok intramedulárnu hemolýzu. Postihnuté sú aj iné hematopoetické bunky, čo vedie k vzniku veľkých gigantických granulocytových prekurzorov, megakaryocytov v kostnej dreni. V periférnej krvi pozorujeme hypersegmentované neutrofile. Keďže ide o poruchu syntézy DNA, môže v ťažkých prípadoch dôjsť až k zníženiu počtu všetkých krvných elementov (pancytopenia) [1,4].

Perorálna vs. parenterálna terapia

Väčšina lekárov vo všeobecnosti nevie, že perorálna liečba vitamínom B₁₂ je účinnou liečebnou modalitou v porovnaní s tradičnou intramuskulárnou liečbou deficitu vitamínu B₁₂. Už v roku 1968 sa ukázalo, že perorálny vitamín B₁₂ má rovnakú účinnosť ako injekčná liečba pri pernicioznej anémii a iných chorobných stavoch spojených s defi-

citom vitamínu B₁₂. Hoci väčšina vitamínu B₁₂ v potrave sa absorbuje v terminálnom ileu prostredníctvom komplexu s vnútorným faktorom, dôkazy pre existenciu alternatívnych transportných systémov sú čoraz početnejšie [15,16]. Do jednej štúdie bolo zaradených 1 838 pacientov s deficitom vitamínu B₁₂. Boli randomizovaní na rameno s perorálnou vs. parenterálnou liečbou. Pacienti v skupine s parenterálnou terapiou dostávali 1 000 µg vitamínu B₁₂ intramuskulárne v dňoch 1, 3, 7, 10, 14, 21, 30, 60 a 90. Pacienti v skupine s perorálnou liečbou dostávali 2 000 µg vitamínu B₁₂ denne po obdobie 120 dní. Na konci 120. dňa mali pacienti, ktorí dostávali perorálnu liečbu, signifikantne vyššie koncentrácie vitamínu B₁₂ v sére a nižšie koncentrácie kyseliny metylmalónovej než pacienti v skupine s parenterálnou liečbou. Skutočný transportný mechanizmus v tomto prípade zostáva záhadou, ale predpokladá sa, že vitamín B₁₂ sa absorbuje „hromadne“ v prípade, že sa podáva vo vysokých dávkach [17]. V jednej štúdiu sa prekvapivo ukázalo, že dokonca aj u pacientov, ktorí podstúpili gastrektómiu, je možné zvrátiť rozvoj deficitu vitamínu B₁₂ jeho perorálnou substitúciou [18]. Intramuskulárne injekcie, hoci sú bezpečné a lacné, majú niekoľko nevýhod. Sú bolestivé, zdravotnícky personál, ktorý injekcie podáva, je vystavený riziku poranenia ihlou a podávanie intramuskulárnych injekcií zvyšuje náklady terapie [18].

Všeobecné princípy terapie

Tieto usmernenia vychádzajú z odporúčaní Britského výboru pre štandardy v hematológii (The British Committee for Standards in Haematology) z roku 2014 [19].

- 1. Všetci jedinci s dokázaným deficitom vitamínu B₁₂ a/alebo folátu by mali byť liečení, pokiaľ neexistuje vážny dôvod, prečo tak neurobiť** (napr. paliatívna starostlivosť alebo odmietnutie pacientom).
- 2. Urgentnosť korekcie deficitu vitamínu B₁₂.** Väčšina jedincov s deficitom vitamínu B₁₂ alebo folátu sa pre-

živa u tých, ktorí nemajú kapacitu na absorpciu perorálnej náhrady (napr. pri pernicióznej anémii). Parenterálna cesta je zvyčajne dobre tolerovaná. Avšak aj vysokodávková perorálna (alebo sublingválna) terapia vitamínom B₁₂ môže byť účinná u pacientov s poruchou absorpcie za predpokladu:

1. dávka je dostatočná,
2. je dobrá adherencia k liečbe zo strany pacienta,
3. existuje zdokumentovaná odpoveď na terapiu.

- Dôkaz preukazujúci ekvivalenciu parenterálnej a vysokodávkovej perorálnej liečby je uvedený vyššie. Vo všeobecnosti nepoužívame intranazálne formy pre ich variabilnú absorpciu a vyššiu cenu. Táto forma môže tiež spôsobiť rinoreu.
- Diétny deficit: perorálna náhrada je vhodná pre tých, ktorých deficit vitamínu B₁₂ je spôsobený zníženým príjmom potravy živočíšneho pôvodu a ktorí majú zachovanú schopnosť prijímať a absorbovať perorálne doplnky.

4. **Dostupné prípravky.** Vitamín B₁₂ je dostupný ako kyanokobalamín, ktorý obsahuje kyanidovú (CN) skupinu, alebo ako hydroxykobalamín. Kyanokobalamín sa používa hlavne v USA a hydroxykobalamín sa používa prevažne v Európe. Je potrebné poznamenať, že farmakokinetika týchto dvoch foriem sa líši. V dôsledku toho sa udržiavacie dávky podávajú rozdielne.
5. **Trvanie liečby.** Trvanie liečby závisí od toho, či pôvodná príčina deficitu vitamínu pretrváva. Doživotná náhrada je nevyhnutná u jedincov so stavom, ktorý sa nedá zvrátiť (napr. gastrektómia, autoprotilátky proti vnútornému faktoru). Ak je možné liečiť alebo odstrániť príčinu deficitu (napr. nadmerne obmedzujúca diéta, deficit vyvolaný liekmi, reverzibilná príčina malabsorpcie), je možné suplementáciu prerušiť alebo ukončiť.
6. **Nežiaduce účinky/predávkovanie.** Vitamín B₁₂ a kyselina listová sú vo

vode rozpustné vitamíny, ktoré sa vylučujú, keď sú zásoby dostatočné. Boli hlásené prípady hypersenzitivity alebo akneiformných erupcií pri substitúcii vitamínom B₁₂.

Algoritmus terapie deficitu vitamínu B₁₂ je znázornený na obr. 3.

Autori inej publikácie navrhujú nasledujúcu orientačnú liečbu nedostatku vitamínu B₁₂ perorálnou cestou [20]. Zčať liečbu (doba saturácie) v 1.–8. týždni, t. j. 1 000 µg perorálne 1× denne. Následne pokračovať v liečbe v 9.–52. týždni, t. j. 1 000 µg alebo 2 000 µg perorálne 1× týždenne. Dávkovanie v tomto prípade závisí od typu pacienta, teda od úvodných koncentrácií (1.–8. týždeň) vitamínu B₁₂. Pacient s hodnotami 211–281 pg/ml by mal dostávať 2 000 µg perorálnej formy vitamínu B₁₂ 1× týždenne. Pacient s hodnotami 281–380 pg/ml by mal dostávať 2 000 µg perorálnej formy vitamínu B₁₂ 1× týždenne. V čase do 26. týždňa musíme opätovne verifikovať koncentráciu vitamínu B₁₂. Každý pacient, ktorý dosiahne koncentrácie 380 pg/ml, môže dostávať 1 000 µg perorálnej formy vitamínu B₁₂ 1× týždenne [20].

Vitamín B₁₂ a onkologickí pacienti

Vitamín B₁₂ je dôležitý pre syntézu nukleových kyselín, jeho príjem v potrave môže teda teoreticky chrániť pred rakovinou znížením nestability DNA a ovplyvnením DNA. Do imunologickej protirakovinovej obrany sú v organizme zapojené lymfocyty CD8+ a NK-bunky, ktoré sú silno ovplyvnené deficitom vitamínu B₁₂. Takto by sa dalo očakávať, že vitamín B₁₂ bude mať pozitívny účinok na protirakovinovú obranu a zlepši protirakovinovú liečbu a že znížená hladina vitamínu B₁₂ v plazme bude silno korelovať s rizikom rakoviny. Lenže značný počet pacientov s rôznymi typmi rakoviny, napr. myelodysplastický syndróm, myeloproliferatívne neoplázie, mnohočetný myelóm, hepatocelulárny karcinóm, karcinóm prostaty, majú – naopak – hladinu vitamínu B₁₂ v krvi zvýšenú [21]. Súčasné znalosti nie sú dostatočné na to,

aby úplne opísali súvislosť medzi tumorigenézou a metabolizmom vitamínu B₁₂. Intuitívne väčšina odborníkov rozumie možným dôsledkom nedostatku vitamínu B₁₂ v narušení imunitného systému, a v tom vidí aj možnú príčinnú súvislosť s rozvojom rakoviny. No vo väčšine štúdií nenachádzame potvrdenie domnienky, že by jeho zvýšený príjem mohol znížiť riziko rakoviny [21].

Je bezpečné užívať vitamín B₁₂ v priebehu onkologického ochorenia?

V odbornej literatúre nie sú k dispozícii klinické údaje, ktoré by potvrdzovali spojenosť medzi zvýšeným príjmom vitamínu B₁₂ a progresiou prebiehajúceho onkologického ochorenia. Vzhľadom na úlohu vitamínu B₁₂ v procese delenia buniek sa na prvý pohľad zdá, že by sme mali byť opatrní v jeho suplementácii u onkologických pacientov. Je však dôležité si uvedomiť, že onkologických ochorení je viacero typov, takže napr. pacienti s karcinómom žalúdka liečení pomocou gastrektómie sú od podávania vitamínu B₁₂ závislí, aplikácia vitamínu B₁₂ je rovnako nevyhnutná pri terapii nemalobunkového karcinómu pľúc alebo malígneho mezoteliómu pleury pemetrexedom. S deficienciou vitamínu B₁₂ sú spojené aj neuroendokrinné nádory tenkého čreva (karcinoidy) [22]. V prípade potenciálu poskytnúť ochranu pred periférnou neuropatiou indukovanou chemoterapiou sa na potvrdenie štúdiami ešte čaká [23]. **Vzhľadom na to, že vitamín B₁₂ je nevyhnutný pre syntézu červených krviniek a nervové funkcie, je určite vo výžive onkologických pacientov dôležitý pre minimalizáciu nepriaznivých účinkov ako anémia, oslabená imunita a kognitívne ťažkosti.** A ako bolo uvedené vyššie [19]: **Všetci jedinci s dokázaným deficitom vitamínu B₁₂ a/alebo folátu by mali byť liečení, pokiaľ neexistuje vážny dôvod, prečo tak neurobiť.**

ZÁVER

V bežnej populácii je nedostatok vitamínu B₁₂ pomerne častým nálezom. Výskyt rastie s vekom.

Väčšina prípadov má len mierne príznaky. Najčastejšou príčinou je malabsorpcia. V diagnostike deficitu vitamínu B₁₂ hrá prvoradú úlohu dôkladná anamnéza. Doposiaľ sme za štandardnú terapiu väčšinou považovali parenterálne podanie vitamínu B₁₂ (červené ampulky pacienti často poznajú a tie potom pôsobia aj ako placebo). V súčasnosti by sme mali zvážiť a pacientovi ponúknuť možnosť perorálneho podania vitamínu B₁₂. Nie je to možnosť úplne nová, v literatúre sú prvé zmienky o úspešnej liečbe makrocytárnej anémie perorálnou formou vitamínu B₁₂ už v roku 1968. Niekto túto perorálnu liečbu nazývali ako „dobré ukryté tajomstvo medicíny“.

Literatúra

1. Stabler SP. Vitamin B₁₂ Deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 149–160. doi: 10.1056/NEJMcp1113996.
2. Langan R, Goodbred AJ. Vitamin B₁₂ Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician* 2017; 96(6): 384–389.
3. Hirmerová J. Homocysteine and venous thromboembolism – Is there any link? *Cor Vasa* 2013; 55(3): E248–E258. doi: 10.1016/j.crvasa.2013.01.007.
4. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL et al. Vitamin B₁₂ deficiency. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40.
5. Hygum K, Lildballe DL, Greibe EH et al. Mouse transcobalamin has features resembling both human transcobalamin and haptocorrin. *PLoS One* 2011; 6(5): e20638. doi: 10.1371/journal.pone.0020638.
6. Gordon MM, Hu C, Chokshi H et al. Glycosylation is not required for ligand or receptor binding by expressed rat intrinsic factor. *Am J Physiol* 1991; 260(5): G736–G742. doi: 10.1152/ajpgi.1991.260.5.G736.
7. Sahali D, Mulliez N, Chatelet F et al. Characterization of a 280-kD protein restricted to the coated pits of the renal brush border and the epithelial cells of the yolk sac. Teratogenic effect of the specific mono – clonal antibodies. *J Exp Med* 1988; 167(1): 213–218. doi: 10.1084/jem.167.1.213.
8. Rutsch F, Gailus S, Miousse I et al. Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cblF defect of vitamin B₁₂ metabolism. *Nat Genet* 2009; 41(2): 234–239. doi: 10.1038/ng.294.
9. Beedholm-Ebsen R, van de Wetering K, Hardlei T et al. Identification of multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1) as a molecular gate for cellular export of cobalamin. *Blood* 2010; 115(8): 1632–1639. doi: 10.1182/blood-2009-07-232587.
10. Mørkbak AL, Hvas, AM, Lloyd-Wright Z et al. Effect of vitamin B₁₂ treatment on haptocorrin. *Clin Chem* 2006; 52(6): 1104–1111. doi: 10.1373/clinchem.2005.061549.
11. Oh RC, Brown DL. Vitamin B₁₂ Deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67(5): 979–986.
12. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B₁₂). *Ann Intern Med* 1994; 120(3): 211–215. doi: 10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00006.
13. Termanini B, Gibril F, Sutliff VE et al. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B₁₂ levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998; 104(5): 422–430. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00087-4.
14. Garakani A, Jaffe RJ, Savla D et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. *Am J Addict* 2016; 25(5): 358–369. doi: 10.1111/ajad.12372.
15. Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia: back from the verge of extinction. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(9): 1125–1127. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb06651.x.
16. Lederle FA. Oral cobalamin for pernicious anemia. Medicine's best kept secret? *JAMA* 1991; 265(1): 94–95.
17. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92(4): 1191–1198.
18. Adachi S, Kawamoto T, Otsuka M et al. Enteral vitamin B₁₂ supplements reverse postgastrectomy B₁₂ deficiency. *Ann Surg* 2000; 232(2): 199–201. doi: 10.1097/00000658-200008000-00008.
19. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol* 2014; 166(4): 496–513. doi: 10.1111/bjh.12959.
20. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I et al. Oral versus intramuscular administration of vitamin B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency in primary care: a pragmatic, randomised, non-inferiority clinical trial (OB₁₂). *BMJ Open* 2020; 10(8): e033687. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033687.
21. Todorova TT, Ermenlieva N, Tsankova G. Vitamin B₁₂: Could It Be a Promising Immunotherapy? In: *Immunotherapy*. 2017 [online]. doi: 10.5772/65729. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/chapters/53117>
22. Lind A, Wängberg B, Ellegard L. Vitamin D and vitamin B₁₂ deficiencies are common in patients with midgut carcinoid (SI-NET). *Eur J Clin Nutr* 2016; 70(9): 990–994. doi: 10.1038/ejcn.2016.40.
23. Liu YW, Liu Ch T, Su YL et al. A Narrative Review of Complementary Nutritional supplements for Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy. *Altern Ther Health Med* 2020; 26(4): 43–49.

Podakovanie

Táto práca bola podporená grantom KEGA 056UK-4/2022 a VEGA 1/0250/22.

Autori článku nedeklarovali žiaden konflikt záujmov.

MUDr. Juraj Chudej, PhD., MBA¹
doc. MUDr. Juraj Sokol, PhD., MBA¹
MUDr. Matej Hrnčár, PhD., MBA²
MUDr. František Nehaj, PhD., MBA^{3,4}
MUDr. Ľudmila Lineková¹
MUDr. Monika Pěčová¹
prof. MUDr. Ján Staško, PhD.¹

¹ Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UN Martin

² Onkologická klinika SZU a FNŠP F. D. Roosevelta Banská Bystrica

³ Oddelenie arytmológie a kardiostimulácie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

⁴ Klinika kardiológie a angiológie, SZU v Bratislave
 juraj.sokol@uniba.sk