

# Kognitívne poruchy pri deficite vitamínu B<sub>12</sub>

M. Grofik, M. Cibulka

## Súhrn

Neurologické prejavy deficitu vitamínu B<sub>12</sub> zahŕňajú širokú škálu prejavov zo strany centrálného aj periférneho nervového systému. Najčastejšie ide o nešpecifické prejavy, ako sú únava, apatia, nevykonnosť a známky depresie. Jedným z príznakov môžu byť aj poruchy kognitívnych funkcií, najmä poruchy pamäti, a to vo forme ľahkej kognitívnej poruchy (MCI – mild cognitive impairment) alebo demencie. Vzhľadom na častý výskyt uvedených symptómov, vrátane kognitívnych porúch, je potrebné na túto etiológiu myslieť a v rámci diferenciálno-diagnostického procesu indikovať vyšetrenie plazmatických koncentrácií vitamínu B<sub>12</sub>. Netreba však zabúdať ani na skutočnosť, že neurologické symptómy deficitu vitamínu B<sub>12</sub> sú často prítomné už pri dolnej hranici ešte normálneho laboratórneho rozmedzia. Včasnou a adekvátnou suplementáciou vitamínom B<sub>12</sub> môže dôjsť k výraznému zlepšeniu neurologických porúch, vrátane kognitívnych funkcií.

## Kľúčové slová

vitamín B<sub>12</sub> – kobalamín – holotranskobalamín – ľahká kognitívna porucha – demencia

## Summary

**Cognitive disorders in vitamin B<sub>12</sub> deficiency.** Neurological manifestations of vitamin B<sub>12</sub> deficiency include a wide range of manifestations from the central and peripheral nervous system. The most common are non-specific symptoms such as fatigue, apathy, lack of performance, and depressive symptoms. One of the symptoms can also be disorders of cognitive function, especially memory disorders, in the form of mild cognitive impairment (MCI) or dementia. Due to the frequent occurrence of the mentioned symptoms, including cognitive disorders, it is necessary to think about this etiology and, as part of the differential-diagnostic process, to indicate the examination of plasma concentrations of vitamin B<sub>12</sub>. However, we should not forget the fact that neurological symptoms of vitamin B<sub>12</sub> deficiency are often present already at the lower limit of the still normal laboratory range. Early and adequate vitamin B<sub>12</sub> supplementation can significantly improve neurological disorders, including cognitive function.

## Key words

vitamín B<sub>12</sub> – cobalamin – holotranscobalamin – mild cognitive impairment – dementia

## ÚVOD

Pojmom vitamín B<sub>12</sub> označujeme skupinu komplexných chemických látok, tzv. kobalamínov, ktoré plnia v ľudskom organizme nezastupiteľnú úlohu kofaktorov dvoch enzýmov – cytoplazmatickej metionínsyntázy a mitochondriál-

nej metylmalonyl-CoA mutázy. Vitamín B<sub>12</sub> je esenciálny pre správnu funkciu všetkých buniek, dominantne však pre správnu funkciu nervového systému a krvotvorby (anémia z nedostatku vitamínu B<sub>12</sub>). Odporúčaná denná dávka vitamínu B<sub>12</sub> je 2,4 µg. Deficit vitamínu

B<sub>12</sub> je relatívne častý, prevalencia v populácii osôb starších ako 75 rokov presahuje 10 % [1].

## VITAMÍN B<sub>12</sub> A NERVOVÝ SYSTÉM

Vitamín B<sub>12</sub> je nevyhnutný pre správne fungovanie buniek centrálného a periférneho nervového systému, a to najmä z dôvodu syntézy neurotransmiterov a myelínu (schéma 1). Neurotransmitery (napr. serotonín, dopamín, acetylcholín) zabezpečujú prenos impulzov na synapsách a sú nevyhnutné na udržanie všetkých funkcií mozgu (vrátane kognitívnych). Myelín je potrebný pre šírenie impulzov po nervových vláknach (axónoch) a súčasne zabezpečuje ich ochranu.

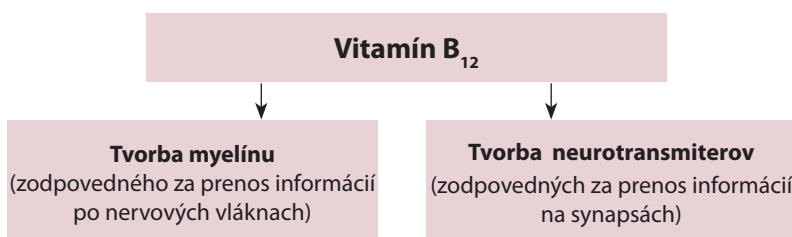


Schéma 1. Schéma významu vitamínu B<sub>12</sub> pre nervový systém.

Podstatou vzniku neurologických symptómov pri deficite vitamínu B<sub>12</sub> je práve zásah do týchto fyziologických procesov. Logickým dôsledkom je:

1. demyelinizácia (narušená syntéza myelínu v dôsledku poruchy metabolismu fosfolipidov);
2. porucha syntézy a degradácie neurotransmiterov (schéma 2).

Biochemická podstata úlohy vitamínu B<sub>12</sub> pre nervový systém a biochemické dôsledky jeho deficitu sú zhrnuté na prílohe 1.

## NEUROLOGICKÉ PREJAVY DEFICITU VITAMÍNU B<sub>12</sub>

Deficit vitamínu B<sub>12</sub> môže viesť k poškodeniu centrálného alebo periférneho nervového systému, prípadne k obom súčasne. Nedostatok vitamínu B<sub>12</sub> sa môže manifestovať ako encefalopatia, myelopatia alebo neuropatia.

### ENCEFALOPATIA (POŠKODENIE MOZGU PRI DEFICITE VITAMÍNU B<sub>12</sub>)

Encefalopatia sa môže prejaviť brady-psychizmom, apatiou, letargiou, depresiou a poruchami kognitívnych funkcií (najmä poruchami novopamäti) až obrazom demencie. Ojedinelejšie sa môžu vyskytnúť aj psychotické príznaky vrátane halucinácií [4]. Podrobnejšie je problematika kognitívnych funkcií rozobratá nižšie.

### MYELOPATIA (POŠKODENIE MIECHY PRI DEFICITE VITAMÍNU B<sub>12</sub>)

Najčastejším prejavom deficitu vitamínu B<sub>12</sub> je tzv. subakútna kombinovaná degenerácia miechy (v minulosti známa aj ako funikulárna myelóza). Typicky bývajú postihnuté zadné povrazce miechy v krčnej a hrudnej oblasti, ale môže dôjsť aj k postihnutiu laterálnych povrazcov, v ktorých prebiehajú kortikospinálne dráhy. Slovo kombinovaná vyjadruje kombináciu demyelinizačného a axonálneho poškodenia miechy. Charakteristickým symptómom je porucha rovnováhy, hlavne zhoršenie stability v postoji

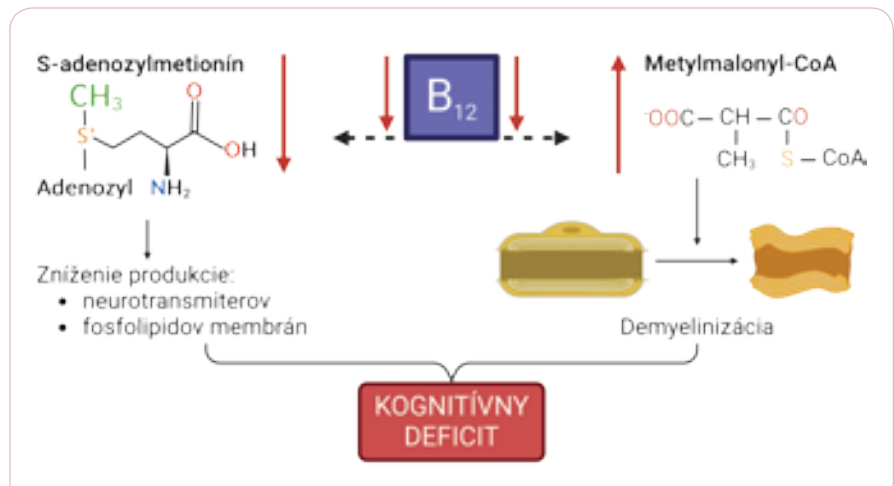


Schéma 2. Patomechanizmus neurologického poškodenia pri deficite vitamínu B<sub>12</sub> (autor ilustrácie M. Cibulka, 2024).

a pri chôdzi, ktorá sa zvyrazňuje v šere a pri zavretých očiach (tzv. zadnopovrazcová ataxia). Častým prejavom bývajú aj parestézie rúk a nôh a v ťažších prípadoch aj slabosť dolných končatín (paraparéza). Objektívne je prítomná ataxia postoja a chôdze, porucha pohybcitu, polohocitu a vibračnej citlivosti na dolných končatinách, pozitívny Rombergov príznak (neschopnosť udržať rovnováhu pri zatvorených očiach). Postihnutie laterálnych povrazcov sa klinicky prejaví hyperreflexiou, pozitivitou patologických reflexov (Babinského príznak) a výnimočne aj spastickou paraparézou dolných končatín [5,6].

### POLYNEUROPATIA (POŠKODENIE PERIFÉRNYCH NERVOV PRI DEFICITE VITAMÍNU B<sub>12</sub>)

Ďalším prejavom deficitu vitamínu B<sub>12</sub> je polyneuropatia. Má charakter distálnej symetrickej, čisto senzitivnej alebo zmiešanej senzitivno-motorickej polyneuropatie, najčastejšie axonálneho charakteru. Prejavuje sa parestéziami nôh a poruchami citlivosti na akrálnych častiach dolných končatín. Ďalším prejavom vyplývajúcim z poškodenia hlbokkej citlivosti sú poruchy rovnováhy (ataxia) a instabilita v postoji a pri chôdzi. Objektívne je prítomná hyporeflexia až areflexia fyziologických reflexov na dolných končatinách spolu s poruchami

citlivosti, vrátane poruchy polohocitu a pohybcitu [5,7].

## KOGNITÍVNE PORUCHY PRI DEFICITE VITAMÍNU B<sub>12</sub>

Jedným z prejavov poškodenia mozgových funkcií (encefalopatie z deficitu vitamínu B<sub>12</sub>) je aj porucha kognitívnych funkcií (kognitívna porucha, kognitívny deficit, kognitívna dysfunkcia).

Ako kognitívne funkcie (poznávacie funkcie, z lat. cognitio – spoznávanie) všeobecne označujeme funkcie, vďaka ktorým dokážeme spoznávať svet okolo nás, vnímať ho, adekvátne naň reagovať a adaptovať sa na jeho zmeny. Medzi základné kognitívne funkcie patrí: pozornosť, pamäť, myslenie, porozumenie, riešenie problémov, učenie, posudzovanie, vyjadrovanie sa.

Kognitívny deficit môže byť:

**1. SUBJEKTÍVNY** – napr. pacient občas zabudne meno, nespomenie si, kde čo položil alebo načo kam prišiel. Objektívne neuropsychologické testovanie je však v norme.

**2. OBJEKTÍVNY** – prítomné sú abnormality v neuropsychologických testoch.

Podľa závažnosti kognitívneho deficitu rozlišujeme dva typy:

- **ľahká kognitívna porucha** – mild cognitive impairment (MCI) – je definovaná ako porucha pamäti (zistená od pacienta alebo jeho rodiny), ktorá

Tab. 1. Symptómy MCI a demencie.

Symptómy	Príklady
poruchy pozornosti	neschopnosť sa sústrediť, pokračovať v nejakej činnosti
poruchy pamäte	opakované kladenie rovnakej otázky alebo zabúdanie, kde sa veci uchovávajú
jazykové problémy	zabudnutie jednoduchých slov uprostred rozhovoru
problémy s orientáciou	zablúdenie, hlavne v neznámych priestoroch
ťažkosti s rozhodovaním	neschopnosť sa rozhodnúť, chybné rozhodnutia
apraxia	neschopnosť správne robiť každodenné úlohy, ako sú napr. varenie, obliekanie...
zmeny osobnosti	zmeny nálad, paranoja alebo depresia

Tab. 2. Diagnostika porúch kognitívnych funkcií (upravené podľa [9]).

<b>Praktický lekár</b>	<p><b>1. stanovenie syndrómu demencie</b> – na základe priamych alebo nepriamych anamnestických údajov (od príbuzných)</p> <p><b>2. vylúčenie sekundárnej (potenciálne liečiteľnej) príčiny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• základné laboratórne vyšetrenie: krvný obraz, hladiny minerálov (Na, K, Cl, Ca), glykémia, kreatinín, urea, kyselina močová, AST, ALT, GMT, bilirubín, albumín, zápalové markery (CRP);</li> <li>• moč chemicky a sediment, TSH, fT4, hladiny vitamínu B<sub>12</sub> a kyseliny listovej, sérologické testy na syfilis</li> </ul>
<b>Špecialista (neuroológ, psychiater)</b>	<b>3. MR vyšetrenie mozgu a neuropsychologické testy</b>

zasahuje do každodenného života pacienta, nie však do takej miery, že by bola ovplyvnená sebestačnosť pacienta. Poruchy pamäti sú objektivizované poklesom kognitívnych funkcií o –1 až –1,5 štandardnej odchýlky pod vekovým priemerom pri neuropsychologických testoch [8];

- **demencia** (de – bez, mens – myseľ, rozum) – v tomto prípade sú poruchy kognitívnych funkcií také závažné, že znemožňujú adekvátne plnohodnotné fungovanie pacienta v bežných denných aktivitách. Pacient stráca sebestačnosť a vyžaduje istú mieru pomoci druhej osoby.

Najčastejšie symptómy MCI a demencie sú uvedené v tab. 1.

### NEUROPSYCHOLOGICKÉ TESTY

V diagnostike kognitívnej dysfunkcie sa využíva široká škála neuropsychologických testov. Najznámejší a najrozšírenejší je MMSE – Mini Mental State Examination (príloha 2).

Diagnostika porúch kognitívnych funkcií sa riadi štandardom Ministerstva zdravotníctva SR, pričom jeho zjednodušený postup je schematicky znázornený v tab. 2.

### KOGNITÍVNE FUNKCIE A VITAMÍN B<sub>12</sub>

Prevalencia deficitu vitamínu B<sub>12</sub> u pacientov s najťažšou formou kognitívneho deficitu – demenciou – sa pohybuje okolo 5–7,5 % [10,11].

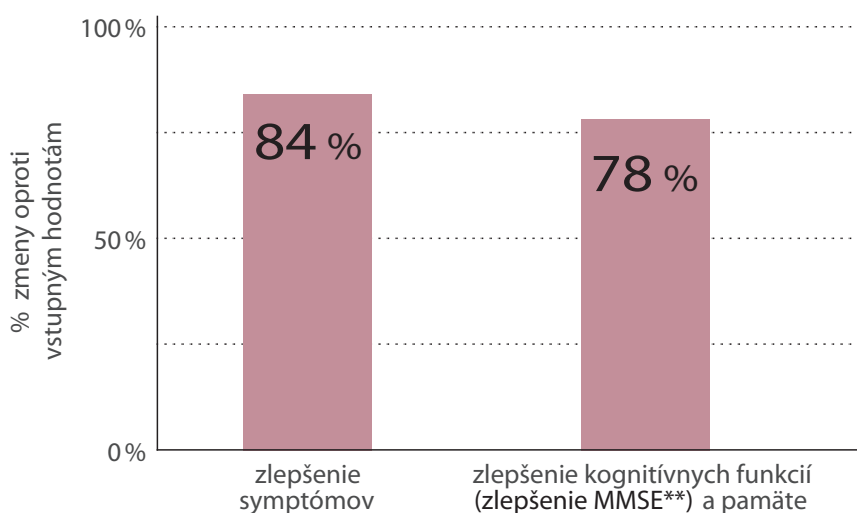
Autori viacerých nedávno publikovaných článkov dokumentujú, že deficit vitamínu B<sub>12</sub> spôsobuje pokles kognitívnych funkcií a že suplementácia vitamínom B<sub>12</sub> spomaľuje tento proces, rovnako ako aj proces atrofizácie sivej hmoty mozgu, a to zvlášť v hipokampálnej oblasti, čiže v „sídle pamäti“ [12–16].

V štúdií Jatoi et al. autori vyšetrili takmer 8 000 pacientov, ktorí vyhľadali neurologické zariadenie, z toho 1 470 pacientov (18,3 %) udávalo symptómy MCI. Do konečného hodnotenia bolo zaradených 281 pacientov, ktorí spĺňali kritériá

MCI a mali menej ako 24 bodov v skóre MMSE. Z nich u 202 pacientov (72 %) bol zistený deficit vitamínu B<sub>12</sub>, a to na základe nízkej hladiny vitamínu B<sub>12</sub> v sére a zvýšenej hladiny homocysteínu. Vysoké percento pacientov s deficitom B<sub>12</sub> sa dá vysvetliť tým, že za hornú hranicu deficitu si autori zvolili hodnotu celkového vitamínu B<sub>12</sub> 350 pg/ml – teda hodnotu vrátane hraničného pásma ešte normálnych laboratórnych hodnôt [17]. Viedla ich k tomu aj skúsenosť zo staršej práce Morris et al., ktorí pozorovali príznaky kognitívneho deficitu u pacientov na dolnej hranici ešte normálneho pásma hodnôt celkového vitamínu B<sub>12</sub> [18].

Po 3-mesačnej liečbe vitamínom B<sub>12</sub> došlo u 171 pacientov (84 %) k výraznému subjektívnemu zlepšeniu kognitívnych funkcií a u 158 (78 %) pacientov k objektívnemu zlepšeniu v skóre MMSE. Zo 44 pacientov, ktorí neudávali subjektívne zlepšenie, sa MMSE zlepšilo u 26 pacientov [17]. Výsledky štúdie sú zobrazené na obr. 1.

### 3-mesačná liečba\* deficiencie B<sub>12</sub> preukázala u pacientov s MCI:<sup>1</sup>



Graf vyjadruje zhodnotenie zmeny klinických príznakov a hodnotenie kognitívnych funkcií prostredníctvom MMSE\*\* oproti vstupným hodnotám.

Celkový počet pacientov s MCI v štúdií: 1 470; počet hodnotených B<sub>12</sub> deficiентných pacientov s MCI: 202.

Po 3 mesiacoch liečby mali všetci pacienti hladiny sérového kobala mínu v rozsahu 400–800 pg/ml. Pacienti mali vstupné hodnoty sérového B<sub>12</sub> v rozpätí 51–300 pg/ml.

pg/ml = ng/l

**Obr. 1. Efekt suplementácie vitamínu B<sub>12</sub> u pacientov s MCI a deficitom vitamínu B<sub>12</sub> (upravené podľa [17]).**

Po liečbe došlo u všetkých pacientov s deficitom B<sub>12</sub> k normalizácii hladiny vitamínu B<sub>12</sub>. Potvrdil sa očakávaný fakt, že čím nižšia bola hladina B<sub>12</sub>, tým bolo nižšie skóre MMSE (výraznejší kognitívny deficit); veľmi zaujímavým faktom bol „paradox“, že čím menší bol sérový pokles B<sub>12</sub>, tým výraznejšie bolo klinické zlepšenie kognitívnych funkcií, čo potvrdzuje dôležitosť včasnej liečby deficitu vitamínu B<sub>12</sub>, keď môžu byť neurologické príznaky plne reverzibilné.

#### LABORATÓRNA DIAGNOSTIKA DEFICITU VITAMÍNU B<sub>12</sub>

V minulosti bolo zlatým štandardom stanovenie hladiny **celkového vitamínu B<sub>12</sub> (kobalamínu)** v sére. Normálne hladiny sú v pásme 200–1 000 ng/l. Hodnoty 200–400 ng/l, hoci sú ešte v pásme normy, poukazujú už na vysoké riziko deficitu vitamínu B<sub>12</sub>. Hodnoty < 200 ng/l dokazujú jednoznačný nedostatok vitamínu B<sub>12</sub> [19].

Hladina celkového vitamínu B<sub>12</sub> vo fyziologickom rozmedzí teda nevyklučuje jeho deficit. Aj keď podľa WHO je dolná hranica normy celkového vitamínu B<sub>12</sub>

203 ng/l [20], je opakovane dokumentované, že neurologické príznaky deficitu vitamínu B<sub>12</sub> sa objavujú aj nad touto hranicou, a to dokonca v pásme hodnôt až do 350 ng/l, a preto sa v súčasnosti uvažuje nad návrhom zvýšiť dolnú hranicu normy na túto úroveň [21,22].

Jedným z obmedzení vyšetrenia celkového vitamínu B<sub>12</sub> je fakt, že až 80 % cirkulujúceho celkového vitamínu B<sub>12</sub> sa viaže na bielkovinu haptokorín, a takto viazaný vitamín B<sub>12</sub> nie je dostupný pre bunky. Ďalšou nevýhodou je jeho slabá korelácia s vnútrobunkovými zásobami.

**Vyšetrením s vyššou mierou výpovednej hodnoty je stanovenie aktívnej formy vitamínu B<sub>12</sub> – holotranskobalamínu.** Ten predstavuje cca 20 % frakcie celkového vitamínu B<sub>12</sub> v sére. Vitamín B<sub>12</sub> viazaný na holotranskobalamín je dostupný pre bunky a zároveň lepšie odráža stav vnútrobunkových zásob vitamínu B<sub>12</sub>. Normálne hodnoty sú > 50 pmol/l. Hodnoty 35–50 pmol/l poukazujú na vysoké riziko deficitu vitamínu B<sub>12</sub> a hodnoty < 35 pmol/l dokazujú jednoznačný deficit [19,23].

Interpretácia laboratórnych nálezov je schematicky znázornená v tab. 3. Uvedené hodnoty sú orientačné a v klinickej praxi je nutné riadiť sa normami príslušného laboratória.

Pri hraničných hodnotách aktívnej formy vitamínu B<sub>12</sub> v sére (platí to aj pre hraničné hodnoty celkového vitamínu B<sub>12</sub>) môže reálny deficit vitamínu B<sub>12</sub> potvrdiť zvýšenie hladiny kyseliny metylmalónovej (špecifický funkčný marker deficitu vitamínu B<sub>12</sub>) a homocysteínu (nešpecifický funkčný marker deficitu vitamínu B<sub>12</sub>) [12]. Nešpecifita homocysteínu spočíva v tom, že zvýšená koncentrácia môže byť spôsobená nielen deficitom B<sub>12</sub>, ale aj deficitom kyseliny listovej, príp. pomerne vysoko frekventovanou génovou variáciou génu kódujúceho metyléntetrahydrofolátreduktázu.

Výsledky je vždy potrebné interpretovať aj v súvislosti s inými možnými príčinami abnormálnych hodnôt, ktoré sú prehľadne zhrnuté v tab. 4.

#### LIEČBA DEFICITU VITAMÍNU B<sub>12</sub>

Liečba deficitu vitamínu B<sub>12</sub> je dlhodobá a jej spôsob závisí od jeho závažnosti.

**Tab. 3. Interpretácia laboratórných nálezov pri deficite vitamínu B<sub>12</sub> (upravené podľa [19,23]).**

	Norma	Hraničné nálezy (vysoké riziko deficitu)	Jednoznačný deficit
celkový vitamín B <sub>12</sub> (kobalamín)	200–1 000 ng/l	200–400 ng/l	< 200 ng/l
aktívna forma vitamínu B <sub>12</sub> (holotranskobalamín)	> 50 pmol/l	35–50 pmol/l	< 35 pmol/l

ng/l = pg/ml; V niektorých laboratóriách sú používané jednotky pmol/L, následne je potrebné použiť konverzný vzorec **pmol/L × 1,355 = pg/mL**. Normálna hodnota celkového vitamínu B<sub>12</sub> je potom udávaná v rozmedzí 156–677 pmol/l (t. j. 211,4–917,3 pg/ml). Hraničné pásmo svedčiace pre vysoké riziko deficitu je od hodnoty 90 pmol/l).

**Tab. 4. Laboratórne ukazovatele deficitu vitamínu B<sub>12</sub> a faktory, ktoré môžu vplývať na ich hladiny.**

Laboratórny parameter	Faktory, ktoré môžu spôsobiť eleváciu hladín	Faktory, ktoré môžu spôsobiť pokles hladín
celkový vitamín B <sub>12</sub> (kobalamín)	nádorové ochorenie autoimunitné ochorenia obezita	vegetariánska/vegánska strava metformín inhibítory protónovej pumpy
aktívny vitamín B <sub>12</sub> (holotranskobalamín)		chemoterapia vegetariánska/vegánska strava
homocysteín	deficit kyseliny listovej menopauza, vyšší vek deficit vitamínu B <sub>6</sub> a B <sub>12</sub> nadmerné užívanie doplnkov výživy s obsahom cysteínu a metionínu porucha obličkových funkcií genetické faktory (MTHFR C677T; MTHFR A1298C)	diabetes mellitus 1. typu (v úvode ochorenia)
metylmalónova kyselina	porucha obličkových funkcií vyšší vek (nad 70 rokov)	

Prvých päť dní sa odporúča 1 000 µg intramuskulárne denne na doplnenie celotelových zásob, neskôr 500–1 000 µg 1-krát týždenne počas 2–3 mesiacov. V prípade potvrdenej malresorpcie je nutná doživotná liečba, obvykle 1 mg mesačne [6,24].

Možná je aj perorálna substitúcia, pretože približne 1 % podaného vitamínu B<sub>12</sub> sa vstrebáva pasívnou cestou (difúziou). Tak aj v prípade pernicioznej anémie alebo malresorpcie sa pri perorálnom podaní 1 000 µg denne vstrebe potrebných 10 µg (odporúčaná denná dávka je 2,4 µg, najmä ak v úvode doplníme zásoby vitamínu B<sub>12</sub> aj niekoľkými injekciami) [25].

V minulosti sa za štandardnú liečbu považovala parenterálna aplikácia, kým perorálna liečba bola vyhradená len pre

pacientov, ktorí netolerovali injekcie alebo ich aplikácia nebola možná z iných dôvodov (napr. súčasná antikoagulačná liečba).

V súčasnosti sa perorálna liečba považuje za liečbu plne rovnocennú parenterálnej terapii a navyše nezaťažuje pacienta dochádzaním na injekcie do zdravotníckeho zariadenia [19,26]. Je však potrebné opäť zdôrazniť, že k dokonalému vstrebávaniu a dosiahnutiu adekvátnych koncentrácií je potrebné dodať vitamín B<sub>12</sub> v dostatočnej dávke, teda 1 000 µg denne [27–30]. Na danú skutočnosť je potrebné upozorniť pacienta, aby sa nerozhodol pre liečbu výživovými doplnkami, ktoré takéto množstvá neobsahujú. Problematika liečby vitamínom B<sub>12</sub> je detailne spracovaná

v článku *Vitamín B<sub>12</sub> – proč, kdy a jak?*, uverejnenom v *Súčasnej klinickej praxi* v roku 2022 [19].

## ZÁVER

- Na deficit vitamínu B<sub>12</sub> treba myslieť pri diferenciálnej diagnostike celého radu neurologických ochorení a pri výskyte často veľmi nešpecifických príznakov, ako je únava, depresia, apatia a letargia.
- Typickými neurologickými prejavmi deficitu vitamínu B<sub>12</sub> je polyneuropatia, myelopatia (funikulárna myelóza) a encefalopatia, ktorá sa môže prejavovať kognitívnou poruchou, hlavne poruchami pamäti a pozornosti.
- Normálna hladina celkového vitamínu B<sub>12</sub> v sére nevylučuje jeho zá-

- važný deficit, a to zvlášť vtedy, ak ide o hodnoty na dolnej hranici normy, t. j. v rozmedzí 200–400 ng/l.
- Väčšina neurologických symptómov deficiencie vitamínu B<sub>12</sub> je zaznamenaná pri sérových hodnotách celkového vitamínu B<sub>12</sub> v pásme do 350 ng/l.
  - Dôležité je včasné stanovenie diagnózy deficitu vitamínu B<sub>12</sub>, keďže pri dlhom časovom intervale medzi vznikom prvých príznakov a začiatkom liečby môžu u pacienta vzniknúť ireverzibilné zmeny s reziduálnym neurologickým deficitom.
  - Pri včasnom začatí liečby je prognóza pacientov veľmi dobrá a možnosť úplného uzdravenia je vysoko reálna.
  - Vzhľadom na nešpecifickosť symptómov deficitu vitamínu B<sub>12</sub> sa javí ako ideálna možnosť nielen vyšetrenie symptomatických pacientov, ale aj skriningové vyšetrenie starších pacientov a v rizikových skupinách pacientov.
  - Suplementácia vitamínu B<sub>12</sub> je dlhodobá, pričom perorálna liečba vysokými dávkami vitamínu B<sub>12</sub> (1 000 µg denne) je plne adekvátnou a pre pacienta výhodnejšou možnosťou liečby než intramuskulárna forma liečby.

## Literatúra

- Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33(1): 34–41. doi: 10.1093/ageing/afg109.
- 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.
- Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inher Metab Dis* 2019; 42(4): 673–685. doi: 10.1002/jimd.12009.
- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318(26): 1720–1728. doi: 10.1056/NEJM198806303182604.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368(2): 149–160. doi: 10.1056/NEJMc1113996.
- Bednařík J, Urban. Toxická a kareční postihnutí centrálního nervového systému. In: Bednařík J, Ambler Z, Růžička E. *Klinická neurologie, část speciální II*. Praha: Triton 2010.
- Martinka I, Špalek P, Hančinová V et al. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12 – súbor 10 pacientov a literárny prehľad. *Neurologia* 2012; 7: 131–137.
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256(3): 183–194. doi: 10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x.
- Grossmann J, Šlepecký M, Šišilová A. Štandardný diagnostický, preventívny a liečebný postup pre psychologický manažment pacienta so syndrómom demencie. Dostupné z: [https://www.health.gov.sk/Zdroje/?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/1-10-2021/12\\_4-SDTP-postup-pre-psychologicky-manazment-pacienta-so-syndromom-demencie.pdf](https://www.health.gov.sk/Zdroje/?/Sources/dokumenty/SDTP/standardy/1-10-2021/12_4-SDTP-postup-pre-psychologicky-manazment-pacienta-so-syndromom-demencie.pdf).
- Ueno A, Hamano T, Enomoto S et al. Influences of vitamin B12 supplementation on cognition and homocysteine in patients with vitamin B12 deficiency and cognitive impairment. *Nutrients* 2022; 14(7): 1494. doi: 10.3390/nu14071494.
- Sashindran VK, Aggarwal V, Khera A. Prevalence of vitamin B12 deficiency in elderly population (>60 years) presenting with dementia to outpatient department. *Med J Armed Forces India* 2022; 78(1): 94–98. doi: 10.1016/j.mjafi.2020.11.003.
- Spence JD. Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res* 2016; 36(2): 109–116. doi: 10.1016/j.nutres.2015.10.003.
- Markun S, Gravestock I, Jäger L et al. Effects of vitamin B12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients* 2021; 13(3): 923. doi: 10.3390/nu13030923.
- Soh Y, Lee DH, Won CW. Association between vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99(30): e21371. doi: 10.1097/MD.0000000021371.
- Zhou L, Bai X, Huang J et al. Vitamin B12 supplementation improves cognitive function in middle aged and elderly patients with cognitive impairment. *Nutr Hosp* 2023; 40(4): 724–731. doi: 10.20960/nh.04394.
- Hooshmand B, Appold F, Fissler P et al. Markers of vitamin B12 status in relation to cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease and cognitive performance. *Ann Neurol* 2023; 94(2): 223–231. doi: 10.1002/ana.26673.
- Jatoi S, Hafeez A, Riaz SU et al. Low vitamin B12 levels: an underestimated cause of minimal cognitive impairment and dementia. *Cureus* 2020; 12(2): e6976. doi: 10.7759/cureus.6976.
- Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH et al. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(1): 193–200. doi: 10.1093/ajcn/85.1.193.
- Češka R, Kvapil M, Lukáš M. Vitamin B12 – proč, kdy a jak? *Súč Klin Pr* 2022; 1: 11–16.
- de Benoist B. Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29(2 Suppl): S238–S244. doi: 10.1177/156482650802925129.
- Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev Med* 2004; 39(6): 1256–1266. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.04.047.
- Andres E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171(3): 251–259. doi: 10.1503/cmaj.1031155.
- Hýánek J. Aktivní vitamin B12 (holotranskobalamin) a diagnostický význam jeho stanovení. 2022 [online]. Dostupné z: [www.vyzivaspol.cz/aktivnivitamin-b12-holotranskobalamin-a-diagnosticky-vyznam-jeho-stanoveni](http://www.vyzivaspol.cz/aktivnivitamin-b12-holotranskobalamin-a-diagnosticky-vyznam-jeho-stanoveni).
- Martinka I. Neurologické prejavy deficitu vitamínu B12. *Neurol Praxi* 2013; 14(6): 287–291.
- Castelli M, Friedman K, Sherry J et al. 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.e2–371.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.03.003.
- Lane LA, Rojas-Fernandez C. Treatment of vitamin B(12) – deficiency anemia: oral versus parenteral therapy. *Ann Pharmacother* 2002; 36(7–8): 1268–1272. doi: 10.1345/aph.1A122.
- Bolam Z, Kadikoylu G, Yukselen V et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003; 25(12): 3124–3134. doi: 10.1016/s0149-2918(03)90096-8.
- Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med* 2005; 165(10): 1167–1172. doi: 10.1001/archinte.165.10.1167.
- Andres E, Loukili NH, Noel E et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171(3): 251–259. doi: 10.1503/cmaj.1031155.
- 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.

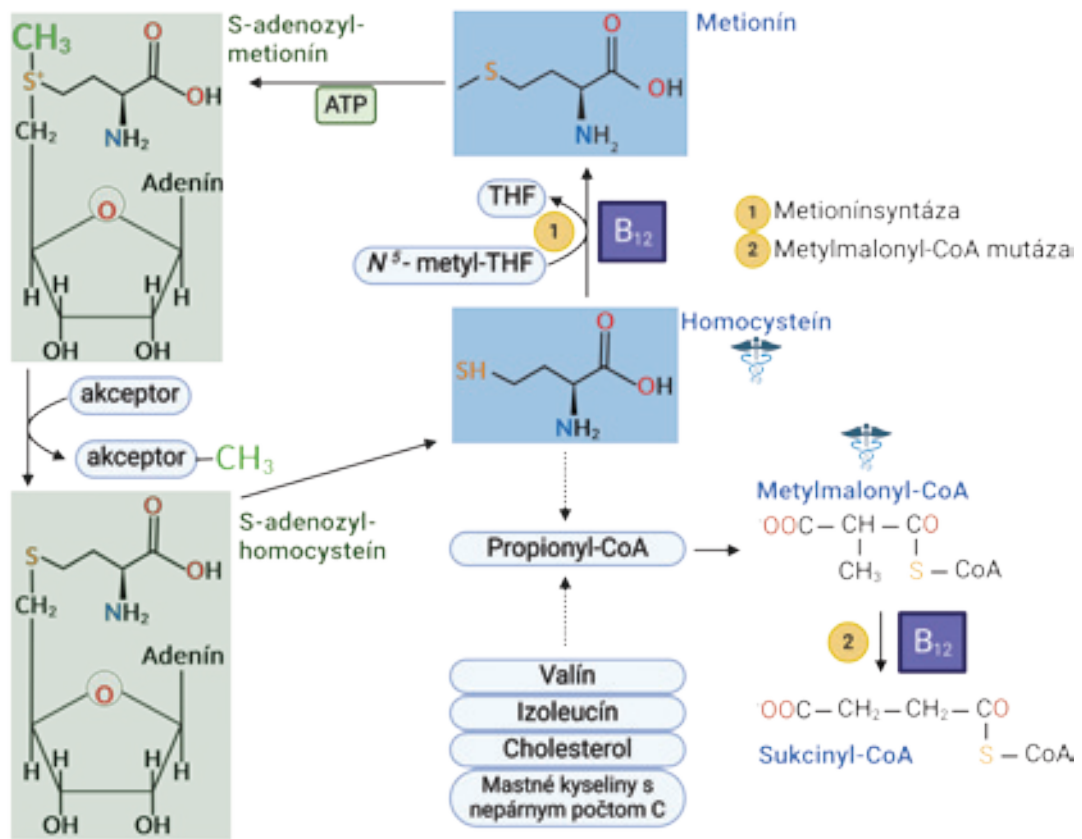
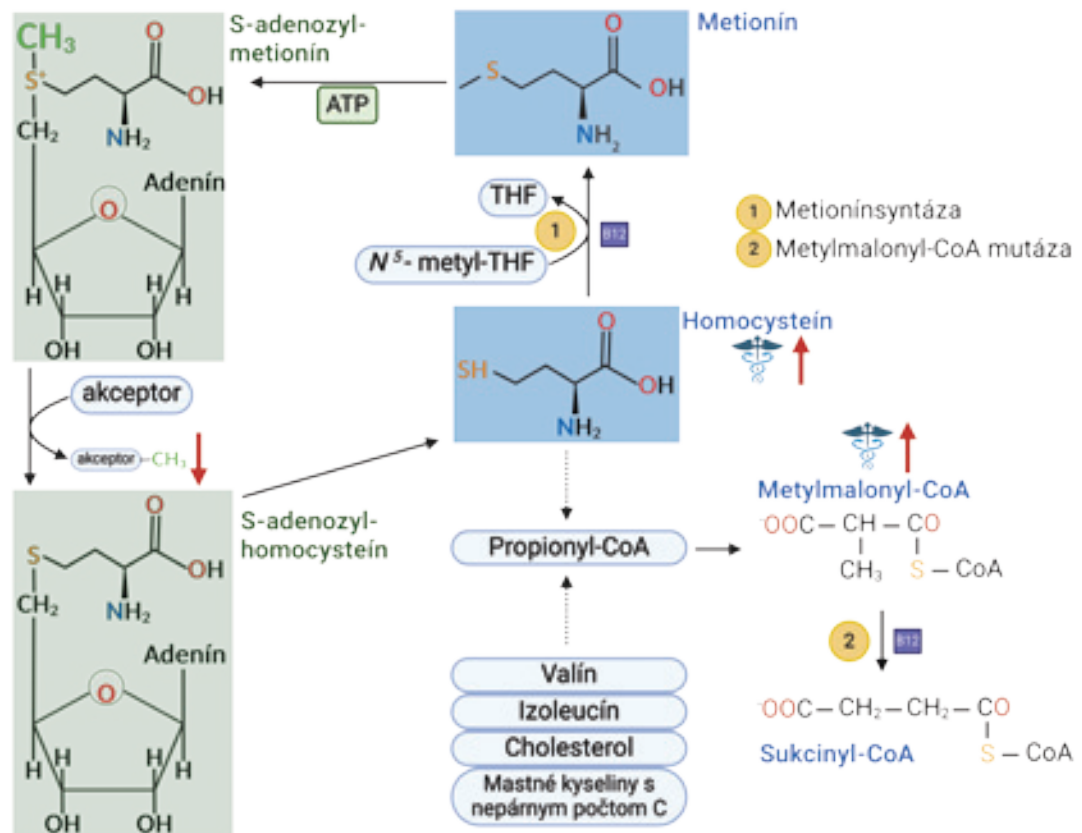
Autori článku nedeklarovali konflikt záujmov s výnimkou nasledujúcich skutočností: • M. Grofik: prednášajúci pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko, s. r. o. • M. Cibulka: prednášajúci pre spoločnosť Wörwag Pharma Slovensko, s. r. o.

doc. MUDr. Milan Grofik, PhD.<sup>1</sup>  
MUDr. Michal Cibulka, PhD.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurologická klinika  
JLF UK a UN Martin

<sup>2</sup> Biomedicínske centrum, Martin  
milangrofik@gmail.com

## A) Normálny stav.

B) Stav pri deficite vitamínu B<sub>12</sub>.

Príloha 1. Biochemická podstata významu vitamínu B<sub>12</sub> pre nervový systém (autor ilustrácie M. Cibulka, 2024).  
CoA – koenzým A

**Z biochemického pohľadu sa akceptujú dva základné patomechanizmy, ktoré pri deficite vitamínu B<sub>12</sub> vedú k poruche nervových funkcií:**

**1. Narušenie metabolizmu jednouhlíkových zvyškov, do ktorého je zapojená okrem vitamínu B<sub>12</sub> aj kyselina listová.**

V metabolizme jednouhlíkových zvyškov zohráva dôležitú úlohu enzým metionínsyntáza, ktorá katalyzuje premenu homocysteínu na metionín pripojením metylového zvyšku. Zároveň dochádza k premene cirkulujúceho N<sup>5</sup>-metyltetrahydrofolátu na tetrahydrofolát. Metionínsyntáza využíva metyl-kobalamín ako donor jednouhlíkového zvyšku pre syntézu metionínu a súčasne regeneruje metyl-kobalamín prenosom jednouhlíkového zvyšku z N<sup>5</sup>-metyltetrahydrofolátu, čím vzniká tetrahydrofolát. Tetrahydrofolát je (po získaní jednouhlíkového zvyšku od serínu) vo forme N<sup>5</sup>-N<sup>10</sup>-metyléntetrahydrofolátu nevyhnutný pre syntézu deoxytymidínmonofosfátu (ktorý je nevyhnutný pre syntézu DNA) metyláciou deoxyuridínmonofosfátu. Hlavný produkt reakcie, katalyzovanej metionínsyntázou – esenciálna aminokyselina metionín – následne po premene na S-adenozylmetionín slúži ako zdroj jednouhlíkových zvyškov pre metyláciu: fosfatidyletanolamínu na fosfatidylcholín; noradrenalínu na adrenalín; DNA a histónov (čím je kontrolovaná expresia génov) a pri syntéze koenzýmu Q<sub>10</sub>. V tomto procese sa teda poskytuje jednouhlíková jednotka (metylová skupina) na syntézu DNA, RNA, neurotransmitterov, membránových fosfolipidov a myelinu.

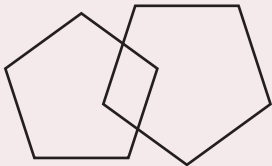
**2. Zníženie rýchlosti premeny metylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA.**

Pri degradácii viacerých látok, vrátane aminokyselín valínu, izoleucínu a metionínu, cholesterolu a mastných kyselín s nepárnym počtom uhlíkov vzniká propionyl-koenzým A. Po karboxylácii sa propionyl-koenzým A premieňa na metylmalonyl-koenzým A a následne na sukcinyl-koenzým A činnosťou metylmalonylkoenzým-A-mutázy, ktorá je aktívna v mitochondrii. Ide o druhý enzým, ktorý vyžaduje vitamín B<sub>12</sub> vo forme 5'-deoxyadenozylkobalamínu ako kofaktora. Výsledný produkt – sukcinyl-koenzým A sa môže následne zapojiť do Krebsovho cyklu a prispieť k získavaniu energie v mitochondrii. V prípade deficitu vitamínu B<sub>12</sub> dochádza k hromadeniu metylmalonyl-koenzýmu A, ktorý zásadne vplýva na metabolizmus lipidov v bunke. Ide predovšetkým o syntézu mastných kyselín s rozvetveným reťazcom, obsahujúcim metylové zvyšky. Takto nasyntetizované mastné kyseliny sú nevhodné pre výstavu myelínových obalov a vedú k demyelinizácii [2,3].

**Príloha 1 – pokračovanie. Biochemická podstata významu vitamínu B<sub>12</sub> pre nervový systém .**



## Príloha 2. Štandardizovaný Mini Mental test Examination – MMSE.

Orientácia	Počet bodov
Na každú otázku má pacient 10 sekúnd. Za každú správnu odpoveď je 1 bod.	0–1
1. Aký je dnes deň v týždni? (akceptuje sa iba správna odpoveď)	0–1
2. Aký je dnešný dátum? ( $\pm 1$ deň)	0–1
3. Aký je mesiac? ( $\pm 1$ deň)	0–1
4. Aké je ročné obdobie? ( $\pm 1$ týždeň)	0–1
5. Aký rok je teraz? (akceptuje sa iba správna odpoveď)	0–1
6. V ktorom štáte sme? (akceptuje sa iba správna odpoveď)	0–1
7. V ktorom kraji sme? (akceptuje sa iba správna odpoveď)	0–1
8. V ktorom sme meste? (akceptuje sa iba správna odpoveď)	0–1
9. Ako sa volá táto budova? (akceptuje sa iba správna odpoveď)	0–1
10. Na ktorom poschodí budovy sa nachádzame? (akceptuje sa iba správna odpoveď)	0–1
<b>Krátkodobá pamäť</b>	0–1–2–3
11. Opakujte tieto slová: strom, okno, kniha (alebo citrón, kľúč, balón). (Požiadajte pacienta, aby slová zopakoval. Posudzovateľ má vysloviť slová rýchlosťou 1 slovo za sekundu. Pri ťažkostiach možno zopakovať 5x. Pacient má na pokus 20 sekúnd na odpoveď. Za každú správnu odpoveď dostane 1 bod.)	
<b>Pozornosť a počítanie</b>	0–1–2–3–4–5
12. Odpočítajte číslo 7 od čísla 100 (alebo hláskovanie slova POKRM odzadu). (Za každé správne odpočítanie je 1 bod. Po 5 odpočítaniach sa pacient zastaví. Možno opakovať 3x, ak sa pacient zastaví. Na odpoveď má pacient minútu.)	
<b>Pamäť</b>	0–1–2–3
13. Opakovanie slov z úlohy č. 11. Spomeňte si na slová, ktoré som vám povedal. (Pacient má na úlohu 10 sekúnd, 1 bod dostane za každú správnu odpoveď bez ohľadu na poradie slov.)	
<b>Vyššie kognitívne funkcie</b>	
14. Spoznanie a pomenovanie hodiniek. (Ukážte náramkové hodinky. Opýtajte sa pacienta: „Ako sa toto nazýva?“ Neakceptuje sa čas, budík a pod.)	0–1
15. Spoznanie a pomenovanie ceruzky. (Ukážte ceruzku. Opýtajte sa pacienta: „Ako sa toto nazýva?“ Neakceptuje sa pero.)	0–1
16. Opakovanie vety. „Nijaké keď a alebo ale“.	0–1
17. Porozumenie. Písomný 1-stupňový povel: „Zatvorte oči“.	0–1
18. Trojstupňový povel „Vezmite papier do pravej / ľavej ruky“. (Pravák berie papier ľavou rukou, ľavák pravou.) „Prenhite ho na polovicu“, „Hodte ho na zem“. (1 bod je pridelený za každý správne splnený príkaz.)	0–1–2–3
19. Napísanie ľubovoľnej vety. Požiadajte pacienta, aby napísal nejakú vetu. Podajte mu papier a ceruzku. Časový limit je 30 sekúnd. Veta musí mať zmysel, chyby sa neberú do úvahy.	0–1
20. Obkreslenie dvoch obrazcov (podľa predlohy). Prienik dvoch päťuholníkov musí byť štvoruholník. Akceptuje sa pootočenie a krivé čiary. Počet pokusov je neobmedzený. Časový limit je 1 minúta.	0–1
	
<b>Výsledné skóre</b>	
30–25 bodov norma, bez poruchy kognitívnych funkcií	
24–20 bodov mierna kognitívna porucha	
19–10 bodov stredná kognitívna porucha	
9–0 bodov ťažká kognitívna porucha	

(Poledníková et al., 2006, s. 210; Hanisková, 2006, s. 333–336; Németh et al., 2009, s. 165–168)