

Vitamín B₁₂ v gynekologickej praxi: úloha v jednouhlíkovom metabolizme, súvislosti s infertilitou a význam materského deficitu pre novorodenca – prehľadový článok

M. Dráb

Súhrn

Vitamín B₁₂ (kobalamín) je koenzým s korínovým kruhom a centrálnym kobaltom, nevyhnutný pre metionínsyntázu a metylmalonyl-CoA mutázu. Tým priamo ovplyvňuje jednouhlíkový metabolizmus, metyláciu, syntézu DNA a mitochondriálne procesy. Deficiencia vedie k funkčným poruchám s eleváciou metylmalonátu (MMA) a často aj homocysteínu (tHcy), ktoré môžu mať hematologické aj neurologické dôsledky. V humánnej reprodukcii sa často diskutuje súvislosť nízkej hladiny B₁₂ (často v kontexte s kyselinou listovou) a jeho vplyv na nepriaznivé výsledky humánnej reprodukcie. U novorodencov je deficit B₁₂ významný najmä ako získaný stav *in utero* pri materskom deficite; môže viesť k závažnému neurovývinovému postihnutiu. Vo viacerých európskych štúdiách novorodeneckého laboratórneho skríningu deficitu B₁₂ bola popísaná nezanedbateľná incidencia a praktická implementovateľnosť skríninových algoritmov (10–13). Cieľom článku je poskytnúť praktický, na gynekologickú prax orientovaný prehľad vrátane algoritmov vyšetrenia pri infertilita a pri podozrení na materský a neonatálny deficit B₁₂.

Kľúčové slová

vitamín B₁₂ – kobalamín – infertilita – homocysteín – metylmalonát – gravidita – novorodenec – skrínig

Summary

Vitamin B₁₂ in gynecological practice: its role in one-carbon metabolism, links to infertility, and significance of maternal deficiency for the newborn – a review article. Vitamin B₁₂ (cobalamin) is a coenzyme with a corrin ring and a central cobalt atom, essential for methionine synthase and methylmalonyl-CoA mutase. It thereby directly influences one-carbon metabolism, methylation, DNA synthesis, and mitochondrial processes. Deficiency leads to functional disturbances with elevated methylmalonate (MMA) and also often with homocysteine (tHcy), which may have both hematologic and neurologic consequences. In human reproduction, an association between low vitamin B₁₂ levels (often discussed in the context of folic acid) and adverse reproductive outcomes is frequently considered. In newborns, vitamin B₁₂ deficiency is important mainly as an *in utero*-acquired condition due to maternal deficiency; it may result in severe neurodevelopmental impairment. Several European newborn screening studies for vitamin B₁₂ deficiency have reported a non-negligible incidence and practical feasibility of screening algorithms (10–13). The aim of this article is to provide a practical, gynecology-oriented overview, including diagnostic algorithms for infertility and for suspected maternal and neonatal vitamin B₁₂ deficiency.

Key words

vitamin B₁₂ – cobalamin – infertility – homocysteine – methylmalonic acid – pregnancy – newborn – screening

ÚVOD

Vitamín B₁₂ (kobalamín, Cbl) predstavuje skupinu biologicky príbuzných molekúl so špeciickou korínovou (corrin) štruktúrou a centrálnym atómom kobaltu. Z klinického pohľadu sa používa najmä cyanokobalamín alebo hydroxokobalamín, zatiaľ čo biologicky aktívne intracelulárne formy sú metylkobalamín a adenosylkobalamín [1–4]. Kľúčový význam B₁₂ je daný dvoma B₁₂-dependentnými enzýmami:

1. metionínsyntázou (remetylácia homocysteínu na metionín; väzba na folátový cyklus) a
2. metylmalonyl-CoA mutázou (mitochondriálna konverzia metylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA) [3–5].

Pri deficite B₁₂ typicky stúpa metylmalonát (MMA; relatívne špecifický marker intracelulárnej deficiencie) a často aj celkový homocysteín

(tHcy; menej špecifický marker) [2,6,7]. B₁₂ sa prirodzene nachádza predovšetkým v živočíšnych produktoch, preto sú rizikové najmä vegánske/striktne vegetariánske diéty bez suplementácie, malabsorpčné stavy, autoimunitná/atrofická gastritída, stavy po bariatrických výkonoch a vybrané lieky (najmä metformín a inhibítory protónovej pumpy) [2,8,9]. V gynekologickej praxi je podstatné, že jednouhlíkový metabolizmus ovplyvňuje metylá-

Tab. 1. Orientačné referenčné intervaly celkového sérového vitamínu B₁₂ a „šedá zóna“ (dospelí a novorodenci).

Populácia	Celkový B ₁₂ (pg/mL)	Celkový B ₁₂ (pmol/L)	Interpretácia / poznámka
dospelí (ženy aj muži)	300–800	221–590	bežne uvádzaný referenčný interval v klinických zdrojoch [20]
dospelí – „šedá zóna“	200–300	148–221	odporúča sa doplniť MMA (± tHcy) na potvrdenie/vylúčenie deficitu [2]
dospelí – pravdepodobný deficit	< ~200	< ~148	často používaný cut-off v klinickej praxi; interpretovať v kontexte kliniky a funkčných markerov [2]
novorodenec (pri narodení)	–	medián 314 (IQR 238–468)	populačné dáta: B ₁₂ pri narodení býva vyšší než u matky [21]
0– < 1 rok (plazma/sérum)	–	180–1 400	navrhnuté vekovo špecifické RI pre plazmu B ₁₂ [22]

Referenčné intervaly sa môžu líšiť podľa metodiky a laboratória; tabuľka uvádza hodnoty používané v klinických zdrojoch a populačných štúdiách. „Šedá zóna“ nepredstavuje samostatný referenčný interval mimo normy, ale interpretačné pásmo hraničných hodnôt, pri ktorých je vhodné doplniť funkčné markery (najmä MMA ± tHcy) na potvrdenie/vylúčenie funkčnej deficiencie. IQR – interkvartilové rozpätie (pozn. je to interval, do ktorého patrí polovica všetkých nameraných hodnôt).

ciu a syntézu DNA, teda procesy relevantné pre gametogenézu, embryogenézu a implantáciu [5]. Z neonatologického pohľadu je kritické, že významná časť deficitov v dojčenskom veku je sekundárna k materskému deficitu a môže sa manifestovať závažnými neurovývinovými dôsledkami [10–12].

MATERIÁL A METÓDY

Práca je koncipovaná ako prehľadový článok zameraný na:

1. biochemické a klinické aspekty deficitu B₁₂ v kontexte infertility a jej liečby;
2. dôsledky materskej hypovitaminózy B₁₂ pre plod a novorodenca a
3. úvahy o plošnom novorodeneckom skríningu deficitu B₁₂ na základe európskych skúseností.

Zahrnuté boli prehľadové práce o jednouhlíkovom metabolizme, klinické kohorty z oblasti humánnej reprodukcie a publikované dáta o novorodeneckom skríningu vrátane európskych prehľadov heterogenity NBS panelov a štúdií hodnotiacich prínos skríningu vitamínu B₁₂ pre prevenciu symptomatickej deficiencie v prvom roku života [10–13].

VÝSLEDKY

Infertilita a B₁₂: súhrn dôkazov a biologické zdôvodnenie

Jednouhlíkový metabolizmus je kľúčový pre metylačné procesy a syntézu DNA. B₁₂ sa podieľa na regenerácii tetrahydrofolátu a tvorbe metionínu, čím ovplyvňuje metylačnú kapacitu a poten-

ciálne aj kvalitu oocytov, včasný embryonálny vývin a implantáciu [5]. V observačných dátach z oblasti ART vyššie predliečebné koncentrácie folátu aj vitamínu B₁₂ sa asociovali s vyššou pravdepodobnosťou živonarodenia; tento nález podporuje klinickú racionalitu cieľného vyšetrenia B₁₂ u rizikových infertilných žien [14].

Materský deficit B₁₂: riziko pre plod a novorodenca

Deficit B₁₂ vo včasnom detstve sa môže prezentovať neprospevaním, makrocytárnou anémiou, hypotóniou a najmä oneskorením alebo regresom psychomotorického vývoja. Časť prípadov vzniká ako deficit získaný *in utero* pri materskom deficite, ktorý môže byť u matky subklinický [10,11]. Vo viacerých európskych štúdiách novorodeneckého laboratorného skríningu deficitu B₁₂ bola popísaná nezanedbateľná incidencia a realizovateľné skríningové algoritmy; novšie práce naznačujú, že skríning môže znížiť riziko symptomatického deficitu v prvom roku života [10–13].

Chronická gastritída matky a sociálne determinanty

Pri vyhodnocovaní neonatálnych deficitov sa v skríningových protokoloch zdôrazňuje potreba paralelného došetrenia matky (celkový B₁₂, holoTC podľa dostupnosti, MMA a tHcy) a etiologického pátrania po príčine malabsorpcie. V publikovaných kohortách skríningových programov sa uvádzajú asociácie s chronickou gastritídou a s nepriaznivými

sociálnymi determinantmi, vrátane nízkeho socioekonomického statusu [10–13].

DISKUSIA

Praktické závery pre gynekologickú prax (infertilita/ART)

V gynekologickej praxi sa deficit B₁₂ môže maskovať hraničnými hodnotami celkového B₁₂. Pri hraničných výsledkoch a klinickom podozrení je vhodné doplniť funkčné markery (MMA ± tHcy), keďže MMA lepšie odráža intracelulárny deficit [2,6,7]. Odporúčania NICE (NG239) poskytujú rámec diagnostiky a manažmentu a pri perorálnej liečbe, vrátane malabsorpcie, uvádzajú dávku aspoň 1 mg denne [6,15]. V kontexte infertility má praktický význam cieľný skríning žien ohrozených rizikom a korekcia deficitu ešte pred koncepciou alebo ART cyklom. Hoci dôkazy pre priamu kauzalitu sú limitované observačným dizajnom štúdií, asociácia medzi vyšším B₁₂ (v kontexte folátu) a priaznivejšími výsledkami v liečbe infertility podporuje klinickú racionalitu tohto prístupu [14].

Suplementácia B₁₂ pri infertilných pároch

Pri potvrdennej deficiencii je substitúcia štandardom. V gravidite sú akceptované perorálne aj intramuskulárne režimy; odborné farmakoterapeutické zdroje (SPS – Specialist Pharmacy Service; Spojené kráľovstvo, UK) uvádzajú možnosť podávania IM hydroxoko-

balamínu alebo perorálneho cyanokobalamínu, pričom pri perorálnej liečbe je vhodné zvažovať dávku 1 mg denne [16]. Bezpečnostné stanovisko UK Teratology Information Service (UKTIS) uvádza, že suplementácia B₁₂ v gravidite nie je dôvodom na ukončenie gravidity ani na špeciálne fetálne monitorovanie [17]. Pre gynekologickú prax je preto obhájiteľné:

1. cielene testovať ženy s hroziacim rizikom;
2. liečiť preukázaný deficit/funkčný deficit a
3. monitorovať odpoveď na liečbu pred koncepciou a vo včasnej gravidite.

Novorodenecký skrining B₁₂: európsky kontext a kritéria (tab. 1)

V európskych prehľadoch sa ukazuje heterogenita novorodeneckých skriningových panelov a trend ich rozširovania s využitím MS/MS technológií [10]. Vitamín B₁₂ spĺňa viacero kritérií skriningovej vhodnosti: ide o potenciálne závažný, často latentný a liečiteľný stav, pričom časové okno pre prevenciu neurologického poškodenia je limitované. Vzťah k Wilsonovým-Jungnerovým princípom skriningu, teda ku klasickým kritériám hodnotiacim vhodnosť ochorenia pre

populačný skrining (význam ochorenia, dostupnosť liečby, existencia vhodného testu a organizácie následnej starostlivosti), podporuje odbornú diskusiu o implementácii, pričom kľúčové sú nastavenie hraničných hodnôt, minimalizácia falošnej pozitivity a zabezpečenie následnej starostlivosti o dieťa aj matku [18].

ZÁVER (PRAKTICKÉ VÝSTUPY PRE PRAX)

Infertilita/liečba infertility: B₁₂ je integrálnou súčasťou jednouhlíkoveho metabolizmu. U rizikových infertilných žien alebo v súvislosti

Praktický box A: Vyšetrovací algoritmus pri infertilita (gynekologická prax)

Kedy myslieť na B₁₂ (indikácie):	Nevysvetlená infertility/opakované skoré potrácanie/pred asistovanou reprodukciou (ART), najmä pri rizikách: vegánstvo bez suplementácie, bariatrická anamnéza, malabsorpcia (idiopatické črevné zápalové ochorenia/celiakia), podozrenie na autoimunitnú gastritídu, dlhodobé užívanie inhibítorov protónovej pumpy (IPP) alebo metformínu, makrocytóza alebo nevysvetlená anémia, parestézie/neurologické príznaky [2,8,9].
Krok 1 – základný panel (pred koncepciou/ART):	Krvný obraz + MCV (priemerný objem erytrocytov), ferritín (diferenciál), celkový B ₁₂ , folát [2,6].
Krok 2 – funkčné markery:	Ak je B ₁₂ hraničný alebo je vysoké klinické podozrenie, doplniť MMA ± tHcy [2,6,7]. Orientačne sa často používa sérum MMA > 0,40 μmol/l ako abnormálne; interpretáciu treba viazať na referenčné intervaly laboratória a renálnu funkciu [7,19].
Krok 3 – liečba:	Diétna insuficiencia alebo bez jasnej malabsorpcie: perorálny cyanokobalamín 1 mg denne. Pri malabsorpcii pri perorálnej liečbe odporúča NICE (National Institute for Health and Care Excellence) dávku ≥ 1 mg denne [6,15]. Pri podozrení na malabsorpciu alebo pri neurologických príznakoch zvážiť IM (intramuskulárny) hydroxokobalamín podľa štandardných schém [16,17].
Sledovanie:	Kontrola po 6–8 týždňoch: KO/MCV + (B ₁₂ alebo MMA podľa vstupu) + klinický stav; pri pretrvávajúcom deficitnom profile došetriť príčinu a nastaviť dlhodobú substitúciu [6,16].
Odporúčanie pre gynekologickú prax:	U každej rizikovej pacientky s infertilitou alebo pred asistovanou reprodukciou (ART) aktívne vyšetriť B ₁₂ (a pri hraničných hodnotách MMA/tHcy) a deficit korigovať ešte pred koncepciou.

Praktický box B: Algoritmus pri podozrení na materinský a neonatálny deficit B₁₂

B1. V gravidite (gynekologická prax) – riziková tehotná pacientka:	Vegánstvo bez suplementácie, bariatrická anamnéza, malabsorpcia, podozrenie na autoimunitnú/atrofickú gastritídu, dlhodobé užívanie inhibítorov protónovej pumpy (IPP)/metformínu, makrocytóza/anémia [2,8,9].
Vyšetriť:	Krvný obraz + MCV (priemerný objem erytrocytov), celkový B ₁₂ , folát; pri hraničnom B ₁₂ alebo podozrení doplniť MMA ± tHcy [2,6,7].
Liečba:	Perorálne cyanokobalamín 1 mg denne (pri perorálnej liečbe pri malabsorpcii podľa NICE [National Institute for Health and Care Excellence] ≥ 1 mg denne) alebo IM (intramuskulárny) hydroxokobalamín podľa klinického obrazu [15,16]. Suplementácia B ₁₂ v gravidite sa nepovažuje za dôvod na ukončenie gravidity ani na špeciálne fetálne monitorovanie [17].
Kontrola:	Kontrola po 6–8 týždňoch: krvný obraz/MCV + B ₁₂ alebo MMA + klinika; pri podozrení na malabsorpciu zabezpečiť interné/gastroenterologické došetrenie [6,16].
B2. Po pôrode / novorodenec – spolupráca s neonatológom/pediatrom:	Pri skriningovo pozitívnom novorodencovi alebo pri klinickom podozrení (neprospievanie, hypotónia, regres vývoja) overiť prípadný deficit B ₁₂ (B ₁₂ /holoTC podľa dostupnosti, MMA, tHcy) a paralelne vyšetriť aj matku; v literatúre sa zdôrazňuje, že významná časť prípadov je materinského pôvodu [10–12].
Sledovanie:	Kontroly biomarkerov a klinického obrazu podľa pediatrického protokolu; pri príčine zo strany matky nastaviť dlhodobý manažment matky, aby sa znížilo riziko recidívy v ďalšej gravidite [16,17].
Odporúčanie pre gynekologickú prax:	Rizikové tehotné pacientky vyšetriť a liečiť ešte v gravidite; pri záchyťe neonatálneho deficitu vždy vyšetriť a liečiť aj matku – ide o preventabilný stav s potenciálne závažnými neurologickými dôsledkami v prípade absencie liečby.

s liečbou infertility je vhodné cielene vyšetriť celkový B₁₂ a pri hraničných hodnotách doplniť MMA/tHcy; preukázaný deficit je potrebné korigovať ešte pred koncepciou [2,6,14,15]. Gravidita a novorodenec: materinský deficit B₁₂ môže viesť k získanému *in utero* neonatálnemu deficitu s rizikom závažných neurologických následkov. Prevencia spočíva v aktívnom vyhľadávaní rizikových tehotných žien a vočasnej liečbe deficitu; pri záchyťte neonatálneho deficitu je vždy indikované paralelné vyšetrenie a liečba matky [10–12,16,17].

Literatúra

1. PubChem. Cobalamin. 2026 [online]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cobalamin>.
2. NIH. Vitamin B12 – fact sheet for health professionals. 2026 [online]. Dostupné z: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>.
3. Mascarenhas R, Goudarzi M, Ruetz M et al. Human B12-dependent enzymes: methionine synthase and methylmalonyl-CoA mutase. *Methods Enzymol* 2022; 668: 309–326. doi: 10.1016/bs.mie.2021.12.012.
4. National Library of Medicine. GeneReviews®: disorders of intracellular cobalamin metabolism. 2008 [online]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/>.
5. Korsmo HW, Jiang X, Caudill MA. One carbon metabolism and early development. *Nutrients* 2021; 13(7): 2292.
6. NICE. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management. 2024 [online]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng239>.
7. NICE. NG239 Evidence C: diagnostic tests (cut-offs incl. MMA). 2024 [online]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng239/evidence/c-diagnostic-tests-pdf-13316000799>.
8. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016; 42(5): 316–327. doi: 10.1016/j.diabet.2016.03.008.
9. Choudhury A, Jena A, Jearth V et al. Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 17(5): 479–487. doi: 10.1080/17474124.2023.2204229.
10. Stanovský S, Bártl J, Barvíková K et al. Deficit vitamínu B12 – ďalší výzva k rozšírení novorozeneckého laboratorného screeningu? *Čes Slov Pediatr* 2024; 79(3): 145–149. doi: 10.55095/CSPediatric2024/024.
11. Mütze U, Gleich F, Haas D et al. Vitamin B12 deficiency newborn screening. *Pediatrics* 2024; 154(2): e2023064809. doi: 10.1542/peds.2023-064809.
12. Kaufman C, Margreitter J, Herle M et al. Newborn screening alone cannot prevent most cases of severe vitamin B12 deficiency in the first year of life. *Nutrients* 2025; 17(22): 3583. doi: 10.3390/nu17223583.
13. Loeber JG, Platis D, Zetterström RH et al. Neonatal screening in Europe revisited: an ISNS perspective on the current state and developments since 2010. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7(1): 15. doi: 10.3390/ijns7010015.
14. Gaskins AJ, Chiu YH, Williams PL et al. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. *Am J Clin Nutr* 2015; 102(4): 943–950. doi: 10.3945/ajcn.115.112185.
15. NICE. Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management – recommendations. 2024 [online]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng239/chapter/recommendations>.
16. Specialist Pharmacy Service. Vitamin B12 deficiency: treatment during pregnancy. 2024 [online]. Dostupné z: <https://www.sps.nhs.uk/articles/vitamin-b12-deficiency-treatment-during-pregnancy/>.
17. UKTIS. Use of vitamin B12 in pregnancy. 2023 [online]. Dostupné z: <https://uktis.org/monographs/use-of-vitamin-b12-in-pregnancy/>.
18. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. 1968 [online]. Dostupné z: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/37650/WHO_PHP_34.pdf.
19. Cleveland Clinic. Methylmalonic acid test. 2024 [online]. Dostupné z: <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/methylmalonic-acid-test>.
20. MedlinePlus Medical Encyclopedia. Vitamin B12 level. 2026 [online]. Dostupné na: <https://medlineplus.gov/ency/article/003705.htm>.
21. Monsen ALB, Ueland PM, Vollset SE et al. Determinants of cobalamin status in newborns. *Pediatrics* 2001; 108(3): 624–630. doi: 10.1542/peds.108.3.624.
22. Abildgaard A, Soendersoe Knudsen C, Greibe E et al. Reference intervals for plasma vitamin B12 and plasma/serum methylmalonic acid. *Clin Chim Acta* 2022; 525: 62–68. doi: 10.1016/j.cca.2021.12.015.

Skratky

B₁₂ – vitamín B₁₂; Cbl – kobalamín; MMA – kyselina metylmalónová/metilmalonát; tHcy – celkový homocysteín; holoTC – holotranskobalamín; NBS/NLS – novorodenecký skrínig; ART – asistovaná reprodukcia (assisted reproductive technologies); IBD – idiopatické črevné zápalové ochorenia; IPP – inhibitory protónovej pumpy; MCV – priemerný objem erytrocytov; IF – intrinsic factor; MS/MS – tandemová hmotnostná spektrometria; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SPS – Specialist Pharmacy Service; UK – Spojené kráľovstvo; UKTIS – UK Teratology Information Service; IM – intramuskulárny; IQR – interkvartilové rozpätie.

Autor článku nedeklaroval žiaden konflikt záujmov.

MUDr. Marek Dráb, PhD.
II. gynekologicko-pôrodnická klinika
LF UK a UN Bratislava
drab3@uniba.sk