

Zaznělo na 17. kongrese Praktického lékařství V Olomouci 21.–22. dubna 2023



Klinické souvislosti nedostatku vitamínu B – výzva pro lékaře i lékárníky

Přednášel: doc. MUDr. Bohumil Seifert, Ph.D.

Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK, Praha

Účastníci Kongresu Praktického lékařství, který se uskutečnil 21.–22. 4. 2023 v Olomouci, měli možnost vyslechnout si přednášku doc. Seiferta o deficienci neurotropního vitamínu B₁₂. Doc. Seifert, který pracuje jako praktický lékař, přednosta Ústavu všeobecného lékařství 1. LF UK v Praze a vědecký sekretář SVL, se pokusil najít důkazy dokládající nebo vyvracející 4 častá tvrzení o vitamínech. Upozornil, že nedostatkem vitamínu B₁₂ jsou ohroženi především pacienti s diabetem 2. typu léčení metforminem, osoby starší 60 let a jedinci s gastrointestinálními (GIT) chorobami. Nedostatek vitamínu B₁₂ patří podle stávajících doporučení do diferenciální diagnostiky diabetické neuropatie. Pro diagnostiku deficitu vitamínu B₁₂ je relevantní stanovení holotranskobalaminu (HTK), který ukazuje stav biologicky aktivního vitamínu B₁₂ v tkáních. Tímto testem je možné předejít řadě dalších nákladných a zatěžujících vyšetření. Navíc je dostupná kauzální léčba – suplementace vitamínem B₁₂. V posledních letech bylo doloženo, že perorální podávání vysokých dávek vitamínu B₁₂ může obnovit jeho hladinu stejně jako injekční i. m. aplikace.

Neurotropní vitaminy skupiny B

Neurotropní vitaminy skupiny B zahrnují vitamín B₁, B₆, B₁₂ a kyselinu listovou. Jde o hydrofilní vitaminy, jejichž zdrojem je pestrá a vyvážená strava. Pro lidský organismus jsou esenciální a jsou důležité pro správnou funkci, regeneraci a ochranu centrálního i periferního nervového systému. Vitamin B₁, thiamin, zajišťuje energetické potřeby nervové tkáně a podporuje metabolismus sacharidů, vitamin B₆, pyridoxin, je potřebný pro metabolismus neurotransmiterů (adrenalinu a serotoninu) a vitamin B₁₂, kobalamin, je nezbytný pro regeneraci nervů, syntézu myelinu a udržování myelinové pochvy. Podílí se také na tvorbě DNA a RNA.

Deficit vitamínů skupiny B je obvykle skupinový, izolovaný nedostatek je vzácný. Projevy jsou převážně nespecifické. Nedostatek thiaminu vyvolává úzkost, nespokojenost, deprese, únavu a podrážděnost. Absolutní nedostatek způsobuje onemocnění nervového systému zvané beri-beri. Mezi projevy deficitu pyridoxinu patří únavu, svalová slabost, nespavost, ztráta chuti k jídlu

a podrážděnost. Deficit kobalaminu je vedle chudokrevnosti, bledosti, dušnosti, poruch růstu a celkové slabosti provázen také neurologickými poruchami, jako je snížená citlivost, brnění a mravenčení převážně dolních končetin. U dětí je vitamin B₁₂ nezbytný pro vývoj CNS, podílí se na tvorbě nukleových kyselin a působí anabolicky. U dospělých se jeho deficit může projevit jako makrocytární anémie, postižení zadních a postranních provazců míšních, periferních nervů, může být příčinou únavy, nevykonnosti, poruch paměti, demence a deprese.

Vitamin B₁₂ v kontextu několika kontroverzních tvrzení

Tvrzení 1: V podmínkách ČR nehrozí při běžné stravě nedostatek vitamínů

Vitaminy B se nacházejí v rostlinných i živočišných zdrojích, ovšem vitamin B₁₂ je dostupný výhradně z potravin živočišného původu (maso, vnitřnosti, ryby, mléčné výrobky). Jeho běžný denní příjem je 3 µg,

u těhotných žen stoupá na 4,5 µg. Dostatek vitamínu B₁₂ ale nezávisí jen na jeho příjmu, ale také na vstřebávání, pro něž je nutné dostatečné množství žaludečních kyselin, vnitřního faktoru a nenarušená absorpce v jejunu. Vitamin B₁₂ také může být spotřebováván ve střevě bakteriemi nebo parazity. Na možnost deficitu tohoto vitamínu je třeba pomýšlet u diabetiků, osob starších 60 let, pacientů s periferní neuropatií, jedinců se zvýšenou konzumací alkoholu, s alternativní stravou (vegani, vegetariáni), u pacientů s malnutricí, při GIT chorobách (chronická gastritida, stav po bariatrické operaci či resekci střeva), dále v případě dlouhodobého užívání metforminu, inhibitorů protonové pumpy či kolchicinu a také u pacientů na dialýze (1–4).

Významná je zde terapie metforminem. Toto antidiabetikum v ČR užívá naprostá většina pacientů s diabetem 2. typu (DM2). Studie se 799 pacienty s DM2 ve věku 20–80 let doložila, že se stoupající dávkou metforminu a délkou terapie metforminem stoupá riziko nedostatku vitamínu B₁₂. U jedinců léčených metforminem v dávce > 1000 mg/den déle

než 4 roky přesahuje prevalence tohoto deficitu 26 % (5). S přibývajícím prevalence DM2 tak můžeme očekávat i nárůst podílu populace s nedostatkem vitamínu B₁₂. Častý deficit vitamínu B₁₂ nacházíme také u osob nad 60 let věku, podle odhadů jde o 10–50 % této populace. Významný vliv na tuto prevalenci může mít i fakt, že až 40 % jedinců starších 80 let má atrofickou gastritidu.

Tvrzení 2: Lidé obtěžují lékaře zbytečnými žádostmi o vyšetření hladin vitamínů

Stanovení hladiny vitamínu B₁₂ je důležité v diferenciální diagnostice řady klinických stavů, jako je únavový syndrom, neuropatie, poruchy chůze, pády, anémie, poruchy paměti, poruchy kognitivních funkcí, deprese, glossitida či GIT obtíže. Přínosem může být i u rizikových skupin. Jedná se o jednoduchou diagnostiku, která spočívá v pouhém biochemickém stanovení sérové hladiny vitamínu B₁₂. Toto stanovení nabízí mnohdy možnost vyhnout se nákladným a zatěžujícím vyšetřením. Navíc je při zjištění deficitu možná kauzální léčba. Existují dokonce práce, které doporučují screening deficitu vitamínu B₁₂ u seniorů. Autoři argumentují vyšší prevalence atrofické gastritidy, malabsorpce a perniciózní anémie u seniorů, jejich polymedikací a faktem, že příznaky deficitu jsou obvykle neurčitě a nerozpoznané. Z hlediska neuropatie a demence je navíc třeba substituci zahájit co nejdříve, před rozvojem ireverzibilních změn (6). Přestože testování a léčba mohou být pro seniory přínosem bez rizika poškození, laboratorní diagnostika má své limity a screening je sporný.

Biochemické vyšetření sérové hladiny kobalamínu je běžně dostupné za nízkou cenu okolo 200 Kč. Normální hladina se pohybuje mezi 200 a 1000 ng/l, přičemž hodnoty 200–400 ng/l ukazují na rizikové pacienty. Problémem je, že sérová hladina neodráží intracelulární množství vitamínu B₁₂ a polovina pacientů s jeho subklinickým nedostatkem má normální sérovou hladinu. Sérovou hladinu vitamínu B₁₂ je proto třeba považovat pouze za orientační ukazatel. Vhodnější je stanovení holotranskobalamínu (HTK), který ukazuje stav biologicky aktivního vitamínu B₁₂ v tkáních. Normální hladina HTK je > 50 pmol/l, nedostatek je definován jako hladina

< 35 pmol/l, přičemž rozmezí 35–50 pmol/l znamená vysoké riziko deficitu vitamínu B₁₂. I toto vyšetření je v ČR běžně dostupné.

Léčba vitamínu B₁₂, B₆ a B₁₂ přispívá k regeneraci a ochraně nervů. Tyto látky působí synergicky a v kombinaci tak jsou účinnější než při samostatném podávání (7–10).

Tvrzení 3. Vitamin B₁₂ se vstřebává jen po parenterálním podání

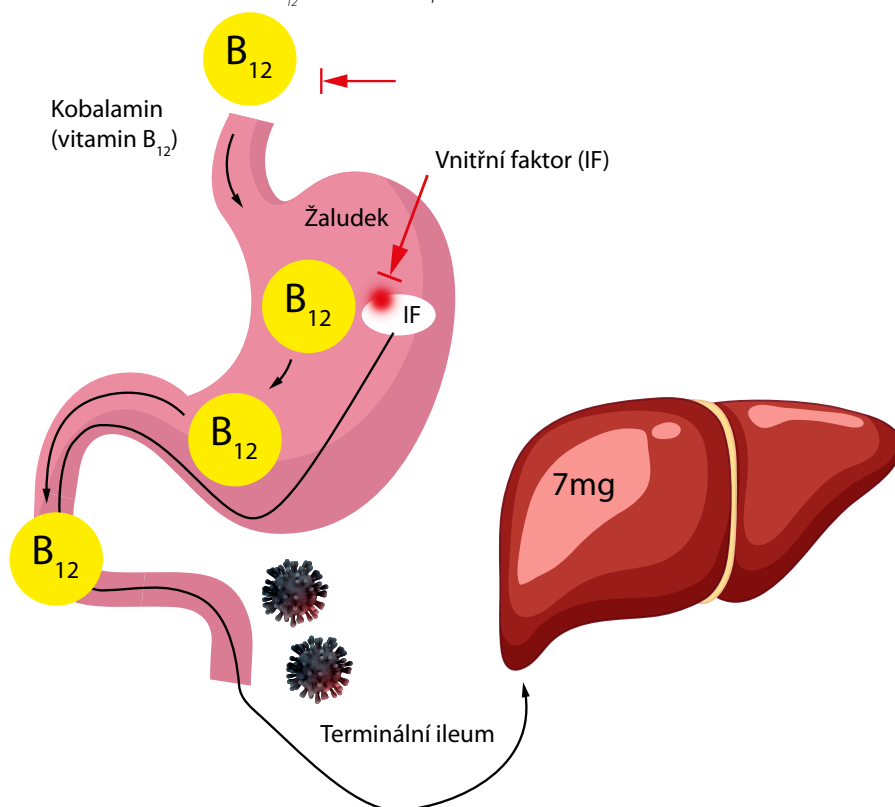
Tradičně byl terapeuticky vitamin B₁₂ podáván intramuskulárně. Toto opakované parenterální podání v ordinaci lékaře má také silný placebový efekt. Poslední studie ale ukazují srovnatelný účinek vitamínu B₁₂ při intramuskulárním i při perorálním podání (11–13).

Absorpce vitamínu B₁₂ probíhá po perorálním podání 2 mechanismy. V první řadě jde o aktivní transport, kdy se při fyziologických dávkách vitamin B₁₂ naváže na vnitřní faktor produkovaný buňkami žaludeční sliznice a tento komplex, rezistentní vůči trávicím enzymům, je absorbován v terminálním ileu (Obr. 1). Tento mechanismus má omezenou kapacitu (je saturovatelný), absorbuje se asi 1,5–2 µg vitamínu B₁₂ po 1 dávce/po jídle, a může být narušen při některých zdravotních obtížích. Při podávání vyšších farmakologic-

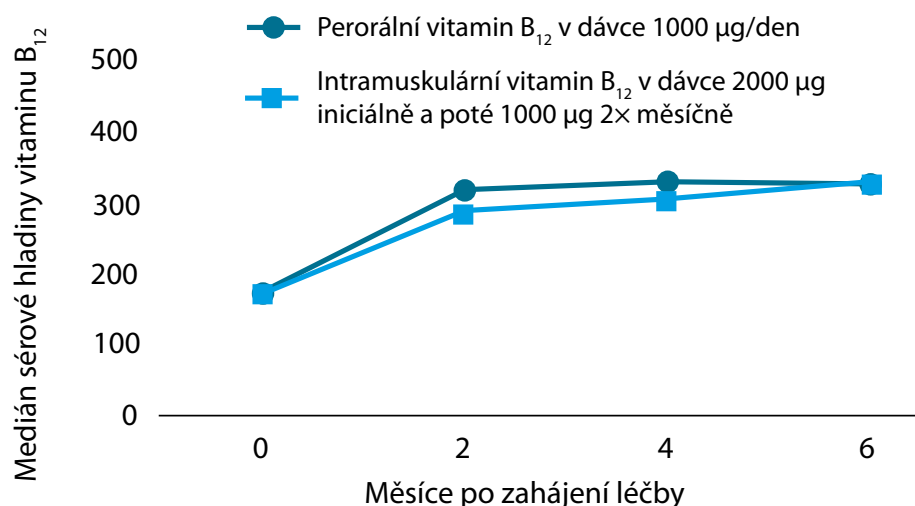
kých dávek (≥ 30 µg) vitamínu B₁₂ se uplatňuje také pasivní transport cestou difúze. Není tak rychlý a účinný, protože se absorbuje pouze 1,2 % p. o. podaného kobalamínu, ovšem absolutní absorbované množství lze zvýšit navýšením dávky, protože se jedná o nesaturovatelný proces. Po absorpci je vitamin B₁₂ transportován krví ve vazbě na bílkovinu transkobalamin a uchováván v játrech.

Bylo doloženo, že p. o. podávání vyšších dávek vitamínu B₁₂ je při obnově jeho hladiny účinnější než nižší dávky (14, 15). Studie, která porovnávala p. o. podávání vitamínu B₁₂ (1 000 µg/den) s i. m. aplikací (iniciální dávka 2 000 µg a pak 1 000 µg 2× měsíčně), na základě hladiny vitamínu B₁₂, homocysteinu a kyseliny methylmalonové (MMA) v séru prokázala, že p. o. podávání může obnovit hladinu vitamínu B₁₂ stejně jako injekční aplikace (Obr. 2) (16, 17). V randomizované dvojité zaslepené studii závislosti účinku na dávce u 120 jinak zdravých osob starších 70 let s mírným deficitem vitamínu B₁₂ byl hodnocen vliv denní dávky vitamínu B₁₂ p. o. 2,5, 100, 250, 500 a 1 000 µg po dobu 16 týdnů. Sledovanými parametry byly sérová hladina vitamínu B₁₂, MMA, homocysteinu a HTK. Výsledky ukázaly, že vstřebávání vitamínu B₁₂ je závislé na dávce.

Obr. 1. Vstřebávání vitamínu B₁₂ aktivním transportem



Obr. 2. Sérová hladina vitamínu B₁₂ po perorální a intramuskulární aplikaci (16)



Nejnižší denní perorální dávka vitamínu B₁₂, schopná snížit plazmatickou hladinu MMA, byla 647–1032 µg (12).

Strategie p. o. léčby nedostatku vitamínu B₁₂ zahrnuje 8týdenní zahajovací (saturační) fázi s podáváním dávky 1 000 µg 1× denně a následnou pokračující léčbu od 9. do 52. týdne s dávkou 1 000 nebo 2 000 µg 1× týdně. Při rozhodnutí o dávce v pokračovací fázi léčby je možné se orientovat podle sérové hodnoty vitamínu B₁₂ dosažené ve fázi saturace. U pacientů s hladinou 211–281 pg/ml se volí dávka 2 000 µg, při hladině 281–380 pg/ml se také podává 2 000 µg, ale dávkování se verifikuje do 26. týdne, a každý pacient, který dosáhne hodnoty 380 pg/ml, má dostávat v udržovací léčbě 1 000 µg/týden (18, 19).

Tvrzení 4: Lidé utrácení nesmyslné položky za vitamíny a stopové prvky, které jejich zdravotní stav neovlivní

Multivitaminové přípravky na českém trhu obsahují dostatečnou dávku vitaminů B₁, B₆ i kyseliny listové pro uspokojení denní potřeby, a kryjí tak obvyklou potřebu vitaminů skupiny B až na vitamin B₁₂. Potřebnou saturaci vitamínem B₁₂ lze při p. o. suplementaci dosáhnout pouze podáváním přípravků s vysokou dávkou (≥ 1000 µg). U vitaminů skupiny B nehrozí předávkování.

Vitamin B₁₂ a diabetes

Za posledních 30 let vzrostl počet osob s diabetem 5násobně. V ČR postihuje 8,5 %

dospělé populace, celosvětové odhady hovoří o půl miliardy diabetiků. Každoročně přibude v ČR asi 50 000 pacientů s diabetem, z nichž 92 % tvoří diabetici 2. typu. Většinu případů zachytí praktičtí lékaři a v současné době, poté co byla v roce 2005 svěřena péče o nekomplikované pacienty s DM2 do rukou praktických lékařů, také většina těchto nemocných zůstává v jejich péči. Kromě toho se odhaduje, že 17,3 % české populace má prediabetes. Podle aktuálních doporučených postupů je prediabetes definován jako zvýšená glykemie nalačno 5,6–6,9 mmol/l nebo porušená glukózová tolerance ve 120. minutě oGTT 7,8–11,0 mmol/l, případně jako hladina HbA_{1c} 38–48 mmol/mol (20). Kombinace těchto parametrů znamená až 12× zvýšené riziko vzniku DM2. Přítomnost diabetu s sebou nese riziko akutních komplikací, se kterými se praktický lékař setkává zřídka, denně ovšem řeší komplikace chronické, jako jsou aterosklerotické příhody, diabetická nefropatie, retinopatie, neuropatie nebo erektilní dysfunkce. Při sledování diabetiků využívají praktičtí lékaři softwarové moduly vytvořené na základě doporučených postupů, které ukazují, jaká vyšetření a s jakou frekvencí je třeba u těchto nemocných provádět. Mezi tyto postupy patří také orientační neurologické vyšetření (periferní a hluboké cití). Pokud praktický lékař zjistí u diabetika projev neuropatie, odešle jej na neurologické konziliární vyšetření.

Diabetická neuropatie je neznámé postižení nervového systému způsobené metabolickými vlivy a mikroangiopa-

tií. Postihuje podle různých studií 6–51 % diabetiků. Může diabetu i předcházet, ale většinou se objevuje až jako jeho komplikace. Diabetická neuropatie má somatickou a viscerální formu. Somatická forma začíná obvykle jako symetrické parestezie až nespecifické bolesti akrálních částí dolních končetin a postupuje proximálně. Popisuje se tzv. ponožková nebo rukavicová distribuce neuropatie. Příznaky mohou být pozitivní (parestezie, dysestezie) nebo negativní (ztráta dotykového cití, cití bolesti, tepla, chladu nebo vibrací). Ztráta citlivosti může vyústit v důsledky v podobě popálenin nebo úrazů při pádech. Pokročilá neuropatie může vést ke zborcení nožní klenby, deformitám a ataxii. Výrazně se podílí na rozvoji diabetické nohy. Viscerální forma diabetické neuropatie zahrnuje sinusovou tachykardii, ortostatickou hypotenzi, poruchy evakuace močového měchýře, erektilní dysfunkci a gastroparézu. Neuropatické projevy u diabetiků zahrnují brnění, pocit pálení a periferní parestezie (pocit nohavic). Obvykle jsou symetrické. Ke zhoršení příznaků dochází v noci nebo po námaze. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu diabetické neuropatie z roku 2016 (21) zahrnuje v diferenciální diagnostice chronické demyelinizační onemocnění, boreliózu, chronické otravy, abúzus alkoholu a také nedostatek vitamínu B₁₂. Terapeuticky se využívá kompenzace diabetu, antidepresiva, antikonvulziva, opioidy a kyselina alfa-lipoová. Léčba je individualizovaná a zahrnuje také nefarmakologické postupy, jako je lokální a fyzikální léčba.

Závěr – spolupráce praktického lékaře a lékárníka při suplementaci deficitu vitamínu B₁₂

V souvislosti s rizikem deficitu vitamínu B₁₂ může praktický lékař i lékárník poskytovat informace a edukovat vybrané skupiny populace. Zvláštní pozornost je v tomto ohledu třeba věnovat diabetikům, zejm. pokud jsou dlouhodobě léčeni metforminem, pacientům s GIT chorobami, zejm. při dlouhodobém užívání inhibitorů protonové pumpy, a také pacientům s příznaky periferní neuropatie. Pro identifikaci jedinců z těchto skupin je třeba

Tab. 1. Kvíz – Účastníci kongresu se během přednášky zúčastnili malého kvízu a elektronicky volili vždy 1 správné tvrzení týkající se obsahu sdělení ze 4 nabízených možností. Chcete si také vyzkoušet, co jste si ze zpracované přednášky odnesli? Vyberte v každém rámečku vždy 1 správnou možnost ze 4 uvedených tvrzení. Správné odpovědi naleznete na konci textu.

1	3
A. Normální strava zajišťuje ochranu před nedostatkem vitamínu B ₁₂ .	A. Vitamin B ₁₂ je v léčebné dávce účinný jen při parenterálním podání.
B. Neurotropní vitaminy jsou rozpustné v tucích a ovlivňují nervovou tkáň.	B. Existují důkazy pro srovnatelný efekt parenterálního i perorálního podání vitamínu B ₁₂ .
C. Přirozeným zdrojem vitamínu B ₁₂ jsou luštěniny.	C. Dostatečná léčebná dávka vitamínu B ₁₂ je 500 µg denně nejméně po dobu 2 týdnů.
D. S délkou léčby a dávkou metforminu roste riziko nedostatku vitamínu B ₁₂ .	D. Po dosažení sérové hladiny holotranskobalaminu 200 pg/ml ukončíme podávání vitamínu B ₁₂ .
2	4
A. Stanovení hladiny vitamínu B ₁₂ je nákladné a obtížně dostupné.	A. Vitaminy skupiny B by měl doporučovat lékař.
B. Vyšetřování hladiny vitamínu B ₁₂ nemá klinický význam.	B. Každoročně přibývá v ČR 100 000 pacientů s diabetem.
C. Normální hladina vitamínu B ₁₂ nevylučuje nedostatek vitamínu B ₁₂ v tkáních.	C. Neuropatické projevy jsou vždy projevem dlouhotrvajícího diabetu.
D. Populační screening nedostatku vitamínu B ₁₂ je doporučen od 65 let věku.	D. Neuropatické projevy na končetinách bývají obvykle symetrické.

znát přinejmenším věk, přítomná chronická onemocnění, užívanou medikaci a výživu. Přítomnost neuropatie lze zjistit dotazy na výskyt mravenčení, brnění, pálení, pocit elektrických výbojů, poruchy citlivosti, popř. dotek

ložního prádla vnímaný jako bolest. Jedincům v riziku nedostatku neurotropních vitaminů B₁, B₆ a B₁₂ je vhodné doporučit jejich suplementaci. Smysl má kombinace těchto vitaminů, protože vykazují synergické účinky v různých

biochemických mechanismech důležitých pro funkci nervů.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

Správné odpovědi v kvízu: 1D, 2C, 3B, 4D

LITERATURA

1. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients*. 2013 Nov 15;5(11):4521-4539.
2. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Jun;16(3):191-198.
3. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):149-160.
4. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. 2015 Nov 24;314(20):2172-2181.
5. Ko SH, Ko SH, Ahn YB, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2014 Jul; 29(7):965-972.
6. Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J*. 2015 Apr;21(2):155-164.
7. Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 13; 2021:9968228.
8. Gan L, Qian M, Shi K, et al. Restorative effect and mechanism of mecobalamin on sciatic nerve crush injury in mice. *Neural Regen Res*. 2014 Nov 15;9(22):1979-1984.
9. Stracke H, Hammes HP, Werkmann D, et al. Efficacy of benfotiamine versus thiamine on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001; 109(6): 330-336.

10. Claus D, Neundörfer B, Warecka K. The influence of vitamin B6 deficiency on somatosensory stimulus conduction in the rat. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1984; 234(2): 102-105.
11. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Dec; 56(6): 635-638.
12. 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 May 23; 165(10): 1167-1172.
13. Hyánek J; Společnost pro výživu. Aktivní vitamin B12 (holotranskobalamin) a diagnostický význam jeho stanovení. Available from: <https://www.vyzivaspol.cz/aktivni-vitamin-b12-holotranskobalamin-a-diagnosticky-vyznam-jeho-stanoveni/>
14. Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with vitamin B12-underestimated neurological significance. *Nutrients*. 2013 Dec 12; 5(12): 5031-5045.
15. SPC Neurobion. www.sukl.cz (Datum poslední revize textu 9. 11. 2021).
16. Schijns W, Homan J, van der Meer L, et al. Efficacy of oral compared with intramuscular vitamin B-12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized controlled

- trial. *Am J Clin Nutr*. 2018 Jul 1; 108(1): 6-12.
17. Bolaman 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 Dec; 25(12): 3124-3134.
18. Češka R, Lukáš M, Kvapil M. Multidisciplinární zkušenost s perorální léčbou vitaminem B12. *Vnitr Lek* 2023; 69(Suppl A): 61–66.
19. Sanz-Cuesta T, Escortell-Mayor E, Cura-Gonzalez I, et al; OB12 Group. 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 Aug 20; 10(8): e033687.
20. Karen I, Svačina Š. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. *Diabetes mellitus a komorbidita*. 2021. Available from: <https://www.svl.cz/files/files/Doporuocene-postupy/2020/DP-DIABETES-MELLITUS-A-KOMORBIDITY.pdf>.
21. Lacigová S, Rušavý Z, Jirkovská A, Škrha J. Doporučení české diabetologické společnosti. Doporučený postup diagnostiky a léčby diabetické neuropatie. Datum revize 23. 2. 2016. Available from: https://www.diab.cz/dokumenty/standardy_neuropatie.pdf.