

Vitamin B12 – neurologické aj. účinky



Ing. Ivan Mach, CSc.

www.nutris.net

kurzy ve výživě

Vitamin B12

plní v organismu řadu úloh:

- tvorbu červených krvinek,
- látkovou přeměnu (katabolismus) bílkovin a tuků,
- je nepostradatelný i při tvorbě genetického materiálu (jako tzv. methylační činidlo)
- Jeho hladiny musí být sledovány u veganů.
- Pro jeho dobré vstřebávání je důležitý i dostatečný příjem **hořčíku**, **riboflavinu – vit. B2**, **niacinu – vit. B3** a **vitaminu B6**.
- Projevem nedostatku je perniciózní anémie a **neurologické poruchy**.
- Nachází se pouze v potravinách **živočišného původu**:



Tvrzení dle EFSA

Vitamín B12 (kyanokobalamin)

Pokud je v jedné dávce alespoň 0,15 µg vitaminu B12, tak lze tvrdit:



- Přispívá k normální činnosti nervové soustavy
- Přispívá k normálnímu metabolismu homocysteinu
- Přispívá k normální psychické činnosti
- Přispívá k normální tvorbě červených krvinek
- Přispívá k normální funkci imunitního systému
- Přispívá ke snížení míry únavy a vyčerpání
- Podílí se na procesu dělení buněk
- Přispívá k normálnímu energetickému metabolismu



Neurologický účinek vit. B12

- Nedostatek vitamínu B12 je běžný **ve stárnutí**.
- Zejména **u seniorů** způsobuje řadu **neurologických patologií** včetně kognitivních a psychiatrických poruch, nestability chůze, neuropatie a autonomní dysfunkce.
- Protože **symptomy nedostatku vit. B12** se překrývají s těmi, které jsou pozorovány u **neurodegenerativních onemocnění**, rozpoznání tohoto nedostatku je obtížné.
- Obvykle to vyžaduje **laboratorní stanovení vit. B12** z krve.
- Výchozí hladiny vit. B12 u časných neléčených pacientů s **Parkinsonovou nemocí** (PD) ze **studie DATATOP** byly snižené.
- 5 % z nich mělo deficitní hladinu (< 212 pg/ml)
- 13 % mělo hraničně nízkou hladinu (< 250 pg /ml)
- Účastníci s nejnižší hladinou vit. B12 měli **větší zhoršení chůze** (klaudikace) a rovnováhy ve srovnání s účastníky s vyšší hladinou vit. B12.
- Znalost hladin vit. B12 mezi neurodegenerativními stavy by mohla zvýšit diagnostickou míru insuficience B12 u pacientů s PD a umožnit tak vhodnou a včasnou léčbu.

Poruchy autistického spektra a vit. B12

Review

The Effectiveness of Cobalamin (B12) Treatment for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis

Daniel A. Rossignol ^{1,*} and Richard E. Frye ²

¹ Rossignol Medical Center, 24541 Pacific Park Drive, Suite 210, Aliso Viejo, CA 92656, USA

² Barrow Neurological Institute at Phoenix Children's Hospital, 1919 E Thomas Rd, Phoenix, AZ 85016, USA; rfrye@phoenixchildrens.com

* Correspondence: rossignolmd@gmail.com

Abstract: Autism spectrum disorder (ASD) is a common neurodevelopmental disorder affecting 2% of children in the United States. Biochemical abnormalities associated with ASD include impaired methylation and sulphation capacities along with low glutathione (GSH) redox capacity. Potential treatments for these abnormalities include cobalamin (B12). This systematic review collates the studies using B12 as a treatment in ASD. A total of 12 studies were identified; 4 were double-blind, placebo-controlled studies (2 examined B12 in an oral form and 2 used B12 in an oral multivitamin); 1 was a prospective controlled study; 6 were retrospective, uncontrolled studies, and 6 were retrospective (case series and reports). Most studies used oral or injected methylcobalamin (mB12), while the remaining studies did not specify the form of B12 used. Studies using subcutaneous mB12 injections (including 2 placebo-controlled studies) used a 64.5–75 µg/kg/dose. One study reported anemia in 2 ASD children with injected cyanocobalamin that resolved with switching to injected mB12. Two studies reported improvements in markers of mitochondrial metabolism. A meta-analysis of methylation metabolites demonstrated decreased S-adenosylhomocysteine (SAH), and increased methionine, S-adenosylmethionine (SAM), SAM/SAH ratio, and homocysteine (small effect sizes) with mB12. Analysis of the transsulfuration and redox metabolism metabolites demonstrated significant improvements with mB12 in oxidized glutathione (GSSG), total glutathione (GSH), and GSSG/GSH redox ratio with medium to large effect sizes. Improvements in methylation capacity and GSSG/GSH redox ratio were significantly associated with clinical improvements (with a mean moderate effect size of 0.59) in core and associated ASD symptoms, including expressive communication, personal and domestic daily living skills, and interpersonal, play-leisure, and coping social skills, suggesting these biomarkers may predict response to B12. Other clinical improvements observed with B12 included sleep, gastrointestinal symptoms, hyperactivity, tantrums, nonverbal intellectual quotient, vision, eye contact, echolalia, stereotypy, anemia, and nocturnal enuresis. Adverse events identified by meta-analysis included hyperactivity (11.9%), irritability (3.4%), trouble sleeping (7.6%), aggression (1.8%), and worsening behaviors (7.7%) but were generally few, mild, not serious, and not significantly different compared to placebo. In one study, 78% of parents desired to continue mB12 injections after the study conclusion. Preliminary clinical evidence suggests that B12, particularly subcutaneously injected mB12, improves metabolic abnormalities in ASD along with clinical symptoms. Further large multicenter placebo-controlled studies are needed to confirm these data. B12 is a promising treatment for ASD.



Citation: Rossignol, D.A.; Frye, R.E. The Effectiveness of Cobalamin (B12) Treatment for Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 784. <https://doi.org/10.3390/jpm11080784>

Academic Editor: Farah R. Zahir

Received: 12 July 2021

Accepted: 8 August 2021

Published: 11 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Deficit vit. B12

- Nedostatek vitamínu B12 často signalizují **deprese a podráždění** (v ČR 40 % mladistvých).
- Pacienti s nedostatkem vitamínu B12 mohou být asymptomatictí nebo se u nich mohou projevovat **příznaky megaloblastické anémie nebo neuropatie**, případně obojí.
- Mezi další příznaky nízké hladiny vitamínu B12 mohou patřit kognitivní poruchy, glositida (oteklý a zanícený jazyk), vředy v ústech a poruchy zraku a motoriky.
- Je důležité, aby pacienti s anémií nebo neuropatií způsobenou nedostatkem vitamínu B12 byli co nejdříve diagnostikováni a léčeni, aby se zabránilo rozvoji trvalých/chronických příznaků.
- Snížené hladiny vitamínu B12 jsou známým důsledkem dlouhodobé léčby **metforminem** (viz dále) při DM II.
- V současné době se předpokládá, že mechanismus těchto **poruch typických ve stáří** je multifaktoriální.
- Poruchy zahrnují změnu **střevní motility, přemnožení bakterií (disbiosy) a snížené vstřebávání vitamínu B12 v tenkém střevě** (nebo kombinaci těchto faktorů).

Rizikové faktory vedoucí k nedostatku vitamínu B12



- kdy navrhnout **suplementaci**
- výchozí hladina vitamínu B12 na **dolní hranici normálního rozmezí** (většina)
- stavy spojené se **sníženým vstřebáváním vitamínu B12** např. u seniorů a osob s gastrointestinálními poruchami: totální nebo částečná gastrektomie, Crohnova choroba, další **střevní záněty** nebo autoimunitní onemocnění
- strava se sníženým obsahem vitamínu B12, tj. přísná **veganská a některá vegetariánská strava**
- souběžné užívání léků, o nichž je známo, že zhoršují vstřebávání vitamínu B12 (včetně **inhibitorů protonové pumpy** nebo kolchicinu).
- **genetická predispozice k nedostatku vitamínu B12**, jako je nedostatek receptorů pro vnitřní faktor (Imerslundův-Gräsbeckův syndrom) a nedostatek transkobalaminu.

Poruchy vstřebávání železa

- jako **nejhojnějšího** stopového prvku v lidském těle
- které je součástí **hemoglobinu a myoglobinu** a jeho hlavní úlohou je účast na **přenosu kyslíku!**
- Přispívá **synergicky** spolu s **kyselinou listovou - vit. B9** k normální tvorbě červených krvinek (krvetvorbě), hemoglobinu a přenosu kyslíku v těle, což vede ke snížení míry **únavy a vyčerpání**.
- Nedostatek Fe = anémie
- + **nedostatek vit. B12** = perniciózní anémie

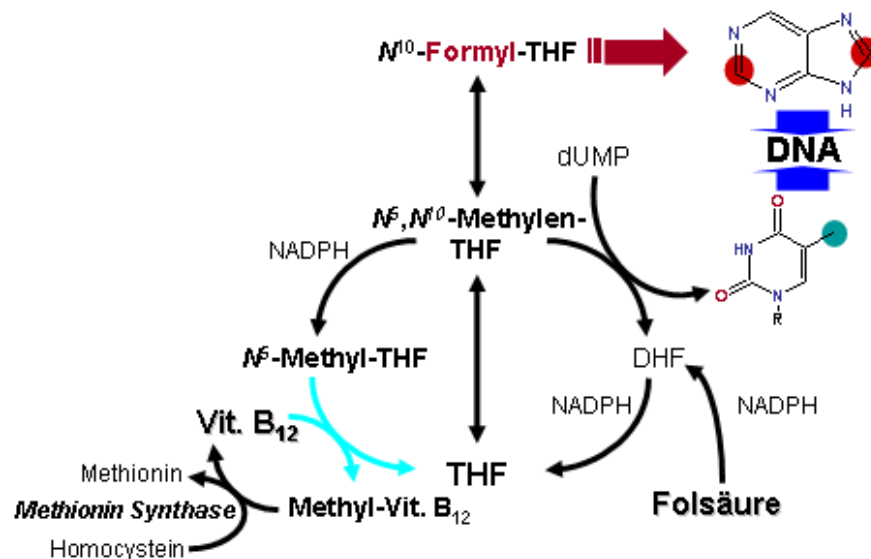
Vit. B12 a vit. B9 – kyselina listová (folic acid) zvyšují využitelnost železa!



- Z potravy se využije jen asi 8 % železa.
- S věkem se snižuje.
- Zvyšuje se v přítomnosti mědi a **vitamínu B12**, vit. C, **vit. B6**, vit. B9 – **kyseliny listové**, **vit. B12** a vit. E.
- **Mléko** (obsahuje Ca) využitelnost železa v snižuje, proto je třeba, aby se tomu přizpůsobila příprava stravy (nevařit v mléce!).
- Při nedostatku železa je často lepší přidat **vit. B12**, **vit. B9 – kyselinu listovou** a vitamín C než zvyšovat dávky železa.

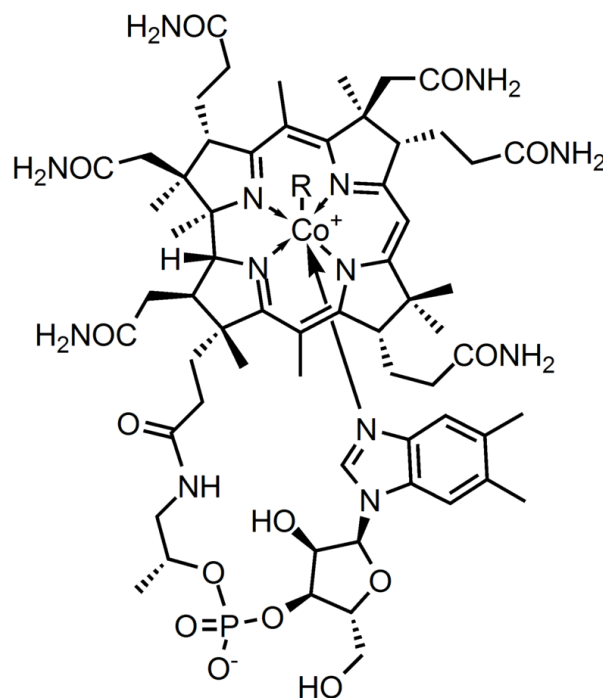
Cyklus kyseliny listové (folátu, vit. B9)

- Kyselina listová – vit. B9 působí jako lapač jednouhlíkových zbytků např. $-\text{CH}_2$ odštěpených z velkých molekul např. z purinů (dna), které působí toxicky.
- Proto se vit. B9 aktivuje enzymovou redukcí (naváže 4 H^+).
- Vznikne **tetrahydrofolát THF**, který je schopen jednouhlíkový zbytek $-\text{CH}_2$ zachytit/navázat za vzniku **methylen-THF**.



Cyklus vitamínu B12 (kobalaminu)

- Kobalamin převezme od metylen-THF a folátu metyl –CH₃ a vznikne aktivovaný vit. B12 - **metylkobalamin**.
- Metylkobalamin předá metylovou skupinu homocysteinu, tím jej přemění na **methionin** a kobalamin se vrátí do výchozího stavu – recyklace vit. B12



R = 5'-deoxyadenosyl, Me, OH, CN

Vitamin B12 Léčiva 300 mcg inj 5x1ml/300rg
 Kód: 8594739054394 SÚKL: 0000541 Skladem: ANO Výrobce: Zentiva

Žádné hodnocení

Les Vitamin B12 se používá k léčbě perniciózní anémie, megaloblastové, primární a sekundární nedostatku vitamínu B12 (důsledkem myelózy, alkoholismu, gastritidy, poškození hepatobiliárního traktu, poškození ledvin, dlouhodobý stres, hypotyreóza).

Pouze na lékařský předpis.

Popis **Specifikace** **Facebook** **Hodnocení** **Dotazy** **Hlídací pes**

Vitamin B12 Léčiva 300 mcg inj 5x1ml/300rg

Držitel rozhodnutí o registraci/ Výrobce
 Zentiva a.s., Praha, Česká republika

Složení
 Účinná látka: Cyanocobalaminum 300 µg v 1 ml
 Pomocné látky: Chlorid sodný, voda na injekci

Indikační skupina
 Vitamín, anémie (prostředek podporující krevtvorbu)

Charakteristika
 Cyanokobalamin je koenzymem homocysteinmethyltransferázy a spolu s kyselinou listovou je nezbytný pro syntézu DNA, myelinu a proteinu. Umožňuje transmetylaci homocysteinu na methionin a tím využívá folátu. Nedostatek vitamínu B₁₂ vede k defektní syntéze DNA, což má za následek megaloblastovou hemopoézu v kostní dřeni a subakutní degeneraci s demyelinizací zadních a posterolaterálních provazů míchy i periferních nervů.

DM II

- **Metformin** je určen jako lék první volby při DM II.
- Měl by být podáván všem nově odhaleným diabetikům ihned od počátku onemocnění spolu s nefarmakologickými opatřeními, popř. preventivně při prediabetu.
- Metformin podle „medicíny založené na důkazech“ má anti-aterosklerotické a kardioprotektivní účinky (Perušičová, 2010).
- Metformin je lék registrovaný k léčbě a prevenci diabetu 2. typu u pacientů s vysokým rizikem jeho vzniku (prediabetes).

Nedostatek vitaminu B12 při léčbě DM II metforminem

- **Metformin** je určen jako lék první volby při DM II.
- Měl by být podáván všem nově odhaleným diabetikům ihned od počátku onemocnění spolu s nefarmakologickými opatřeními, popř. preventivně při prediabetu.
- Metformin podle „medicíny založené na důkazech“ má anti-aterosklerotické a kardioprotektivní účinky (Perušičová, 2010).
- Metformin je lék registrovaný k léčbě a prevenci diabetu 2. typu u pacientů s vysokým rizikem jeho vzniku (prediabetes).
- Snížená hladina vitaminu B12 je považována za **častý nežádoucí účinek** u pacientů léčených metforminem.
- Zejména u těch, kteří dostávají **vyšší dávky** m. nebo postupují déletrvající léčbu.
- Doporučuje se proto **kontrolovat sérové hladiny vitaminu B12** u pacientů léčených metforminem, kteří (obvykle) mají příznaky naznačující nedostatek vitaminu B12.

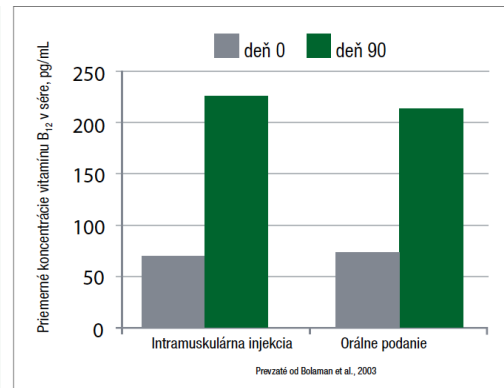
Injekční podání nebo suplementace?

- Ukazuje se, že **suplementace vit. B12** je bezpečnější a stejně účinná jako injekční podání.
- Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al; [Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials](#), Family Practice, 2006; 23, 279–285
- Nyholm E, Turpin P, Swain D, et al [Oral vitamin B12 can change our practice](#). Postgraduate Medical Journal 2003;79:218-219.



Vitamin B₁₂ podávaný orálne vs. intramuskulárne

- štúdie porovnávajúce orálne podanie vitamínu B₁₂ s intramuskulárnymi injekciami vitamínu potvrdzujú, že orálne podanie môže byť rovnako účinné^{4,5}
- orálne podanie vitamínu B₁₂ je častejšie, pre väčšinu pacientov lepšie znášané^{4,5} a menej stresujúce



Literatura

- Christine C.W., Auinger P. et al.: Parkinson Study Group-**DATATOP** Investigators, Vitamin B12 and homocysteine levels predict different outcomes in early Parkinson's disease, *Mov Disord.* 2018; 33: 762-770
- Aroda VR et al.: Dlouhodobé užívání metforminu a nedostatek vitamínu b12 ve studii výsledků programu prevence diabetu. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016;101, s. 1754 až 61
- Beulens JW et al: Vliv délky trvání a dávky metforminu na nedostatek kobalamínu u pacientů s diabetem 2. typu užívajících metformin. *Acta Diabetologica* 2015; 52, s. 47 až 53
- De Jager J a další. Dlouhodobá léčba metforminem u pacientů s diabetem 2. typu a riziko nedostatku vitamínu B-12: randomizovaná placebem kontrolovaná studie. *British Medical Journal* 2010; 340, 2181
- Miller JW. Inhibitory protonové pumpy, antagonisté H2-receptorů, metformin a nedostatek vitamínu B-12: Clinical Implications (Klinické důsledky). *Advances in Nutrition* 2018; 9: s. 511S to 518S
- <https://www.gov.uk/drug-safety-update/metformin-and-reduced-vitamin-b12-levels-new-advice-for-monitoring-patients-at-risk>