

Korzyści ze stosowania witamin B₁, B₆, B₁₂ w praktyce lekarskiej

The benefits of using vitamins B₁, B₆, B₁₂ in medical practice

Lek. Marcin Grzebyk¹, Anna Tokarska²

¹Orangemedia.pl, Warszawa

² studentka VI roku Wydziału Lekarskiego WUM

ISSN 2353-8600; ISSN 1230-4719; nr art. GP.202403.01 © P

Abstract

The research into supplementing deficiencies of vitamins B₁, B₆ and B₁₂ in the form of synthetic exogenous vitamins seems to be an interesting direction in the prevention of serious diseases of the nervous and cardiovascular systems, as well as anemias. The intake of B-vitamins cannot only prevent the onset of serious diseases such as heart attacks and strokes but is also useful in the prevention and treatment of symptoms such as cataracts, peripheral neuropathy, the support of many enzyme processes and individual immunity of the human body. Regular intake of vitamins B₁, B₆, B₁₂ can prevent dementia and Alzheimer's disease, peripheral neuropathies, some cardiovascular diseases, seems to protect against autoimmune diseases and cancer, prevents or cures diseases such as Beri-Beri, already forgotten and put into the annals of medical history, but is it right?

Keywords: Thiamine, Kobalamin, Pyridoxine, Beri-Beri, pelagra, peripheral neuropathy.

Streszczenie

Badania nad uzupełnianiem niedoborów witamin B₁, B₆ i B₁₂ w postaci syntetycznych witamin egzogennych wydają się stanowić ciekawy kierunek w obszarze zapobiegania ciężkim chorobom układu nerwowego oraz krążenia, a także niedokrwistościom. Przyjmowanie witamin z grupy B nie tylko może zapobiegać występowaniu groźnych chorób, takich jak zawał serca czy udar mózgu, lecz sprawdza się też w prewencji i leczeniu objawów zaćmy, neuropatii obwodowych, wspiera wiele procesów enzymatycznych oraz odporność osobniczą organizmu ludzkiego. Przyjmowanie regularne witamin B₁, B₆, B₁₂ może zapobiegać demencji i chorobie Alzheimera, neuropatiom obwodowym, niektórym chorobom układu krążenia. Wydaje się też, że chroni przed chorobami autoimmunologicznymi i nowotworami, zapobiega lub leczy choroby takie jak beri-beri, zapomniane i wkładane już do annałów historii medycyny, ale czy słusznie?

Słowa kluczowe: tiamina, kobalamina, pirydoksyna, beri-beri, neuropatia obwodowa.

Wprowadzenie

Korzyści ze wzbogacania diety przez stosowanie syntetycznych witamin z grupy B wynikają z ich dobroczynnego wpływu na funkcje organizmu, zarówno na poziomie molekularnym, jak i biochemicznym, w odniesieniu do poprawy sprawności intelektualnych, w kontekście profilaktyki i leczenia chorób cywilizacyjnych takich jak: cukrzyca, choroba nowotworowa i niedokrwienność mięśnia sercowego, depresja. Wzbo-

gacenie diety poprzez stosowanie witamin egzogennych (syntetycznych) z grupy B zapoczątkowano w krajach wysoko rozwiniętych, a poczynione wieloletnie obserwacje wykazują ich korzystne działanie profilaktyczne i lecznicze w chorobach układu nerwowego przez poprawę przewodnictwa nerwowego, usprawnienie funkcji kognitywnych, zastosowanie w leczeniu migreny. Opisanie niżej witaminy mają działanie przeciwwzapalne i immunomodulujące, dlatego z powodzeniem mogą

być stosowane w leczeniu wspomagającym chorób autoimmunologicznych, schorzeń skóry oraz stanowią czynnik przeciwstarzeniowy. Przyjmowanie tych witamin jest szczególnie ważne u osób starszych, chorych dializowanych oraz pacjentów po operacjach na przewodzie pokarmowym lub u osób ze skłonnością do choroby wrzodowej żołądka, a także alkoholików. Stanowią one jeden z wielu „biochemicznych antystresorów”, redukujących niepożądane skutki nie tylko stresu w życiu codziennym, ale również tworzą przeciwwagę dla stresu oksydacyjnego w komórkach, pełniąc rolę przeciwutleniaczy niwelujących działania „wymiataczy wolnych rodników”, takich jak np. tlenek azotu. Ich działania przeciwbakteryjne i przeciwzapalne znajdują zastosowanie w profilaktyce i leczeniu sepsy.

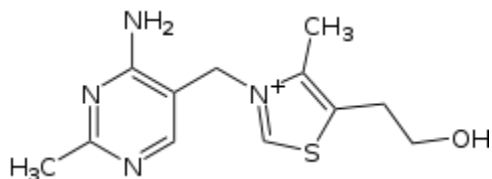
Witamina B₁ (tiamina; ang. *Thiamin*)

Witaminę B₁ odkryto w 1897 r. Tiamina stanowiła pierwszą, wyizolowaną witaminę z grupy B. Gerrit Grijns, protoplasta badań nad chorobą beri-beri, próbował w 1901 r. wyodrębnić składnik odżywczy odpowiedzialny za wywołanie choroby; po kilku latach wyizolował tiaminę. Aktualne badania nad uzupełnianiem niedoborów za pomocą m.in. syntetycznych witamin związane są z ich zastosowaniem w hamowaniu angiogenezy nowotworowej. Stosowanie witaminy B₁ prowadzi do zahamowania proliferacji naczyń, np. w nowotworach poprzez stymulowanie proliferacji ludzkich komórek progenitorowych śródbłonna i hamowanie apoptozy przez wzmocnienie za pośrednictwem PKB/Akt [1].

Kinaza białkowa B (PKB/Akt) jest serynowo-treoninową kinazą białkową – mediatorem szlaku PI3K. Składa się z trzech postaci estrowych: monofosforanu tiaminy (TMP), pirofosforanu tiaminy (TPP), trifosforanu tiaminy (TTP). Osiąga pełną aktywność po fosforylacji przy drugiej

kluczowej reszcie, S473, przez członków rodziny kinaz związanych z PI3K mTORC2 lub DNA-PK; w zależności od zastosowanego bodźca. Pozwala to tej ważnej kinazie uczestniczyć w karcynogenezie, a także w wielu procesach fizjologicznych, takich jak embriogeneza, rozwój tymocytów, różnicowanie adipocytów, homeostaza glukozy [2].

Wzór sumaryczny C₁₂H₁₇N₄OS⁺



Rysunek 1. Wzór biochemiczny tiaminy. Źródło: Wikipedia²

Funkcja witaminy B₁ w organizmie:

- pobudza wydzielanie hormonów gonadotropowych;
- uczestniczy w przemianie węglowodanów;
- bierze udział w cyklu Krebsa;
- działa przeciwbólowo oraz przyspiesza gojenie się ran;
- wykazuje właściwości wymiatacza wolnych rodników;
- jest stosowana w leczeniu zaburzeń układu nerwowego (prawdopodobnie bierze udział w przewodnictwie nerwowym) oraz objawów wtórnych choroby alkoholowej.

Prawidłowe stężenie w surowicy krwi oraz zapotrzebowanie dobowe

Prawidłowa wartość stężenia witaminy B₁ wynosi ok. 0,5–1,3 mg/100 ml. Natomiast zapotrzebowanie dobowe dla mężczyzn to 1,2 mg, a kobiet – 1,1 mg. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi zaleca się przyjmowanie 0,1 mg (miligramów) tiaminy/MJ (mildżuli) lub 0,4 mg/1000 kcal dziennie dla wszystkich dorosłych. Zalecenia spożycia

¹ https://pl.wikipedia.org/wiki/Witamina_B1

² https://pl.wikipedia.org/wiki/Witamina_B1

są związane z zapotrzebowaniem organizmu na energię. Tiamina rozpuszcza się w wodzie, a na jej wchłanianie może mieć wpływ spożywanie herbaty i kawy (pokarmów bogatych w kofeinę i teobrominę), a nawet czekolady.

Tabela 1. Zapotrzebowanie dobowe na witaminę B₁³

Dzieci	
od 1. do 3. r.ż.	– 0,5 mg
od 4. do 6. r.ż.	– 0,6 mg
od 7. do 9. r.ż.	– 0,9 mg
Dzieci starsze i nastolatki	
dziewczeta od 10. do 12. r.ż.	– 1 mg
chłopcy od 10. do 12. r.ż.	– 1 mg
dziewczeta od 13. do 18. r.ż.	– 1,1 mg
Osoby dorosłe	
mężczyźni	– 1,2 mg
kobiety	– 1,1 mg
kobiety w ciąży	– 1,4 mg
kobiety karmiące	– 1,5 mg

Objawy niedoboru tiaminy, interakcje i leczenie hipowitaminozy

Choroba beri-beri powoduje redukcję produkcji energii mitochondrialnej ATP i NADPH z wytworzeniem kwasicy mleczanowej, spowodowanej zwiększoną produkcją kwasu mlekowego i zmniejszoną syntezę neuroprzebieżników (np. acetylocholin, glutaminianu, asparaginianu i GABA). W wyniku powstałego deficytu energetycznego zaobserwowano wystąpienie objawów z OUN (ośrodkowego układu nerwowego) i układu sercowo-naczyniowego. Choroba rozpoznawana jest obecnie najczęściej u alkoholików (zaburzenie wchłaniania tiaminy w jelitach, chorzy z kwasicą mleczanową), poza tym u osób niedożywionych i wyniszczonych oraz u pacjentów po operacjach w obrębie przewodu pokarmowego lub leczonych intensywnie furosemidem (u chorych z niewydolnością nerek dializowanych w stadium krytycznym, u chorych z zastoinową niewydolnością serca). Opisano trzy rodzaje choroby:

suchą, mokrą i piorunującą, będące następstwem zaburzonego metabolizmu węglowodanów wskutek niedoboru tiaminy oraz gromadzenia się mleczanów i pirogronianu – procesów prowadzących do kwasicy mleczanowej.

Suplementacja tiaminy wywołuje pozytywną i szybką reakcję leczniczą, zwłaszcza w postaci piorunującej, a w encefalopatii alkoholowej zwiększenie rezultatów zaobserwowano z jednoczesną suplementacją magnezu.

W leczeniu choroby beri-beri zalecane dobowe dawki to 50–100 mg dożylnie u dorosłych, następnie 10 mg /dobę dożylnie przez około tydzień, w ramach kontynuacji redukuje się dawkę dzienną do dawki 3–5 mg dożylnie przez co najmniej 6 tygodni.

W przypadku niedoboru tiaminy u niemowląt początkowa dawka dożylna jest mniejsza i wynosi 25–30 mg, a następnie dawki domięśniowe i doustne są takie same jak u dorosłych [3]. Leczenie pacjentów z wczesnym stadium zespołu Wernickego-Korsakowa za pomocą tiaminy powinno odbywać się na drodze podania podskórnego lub dożylnego w dawce 50–100 mg dwa razy na dobę. Następnie witaminę należy podawać doustnie przez kilka tygodni.

Poza tym tiamina stosowana jest w leczeniu zaburzeń neurologicznych (polineuropatii różnego pochodzenia), które swoimi objawami przypominają awitaminozę tiaminową. Inne zastosowania obejmują profilaktyczne leczenie niektórych pacjentów zagrożonych niedoborem tiaminy, np. pacjentów z cukrzycą (neuropatią, retinopatią, nefropatią), chorych z niewydolnością serca, zakażeniami HIV i chorobą Alzheimera [3]. Wyizolowano następujące tiaminy o lepszej biodostępności: allitiaminę (pochodna dwusiarczku allilu – lipofilowy analog tiaminy został wyizolowany z ekstraktu czosnku *Allium sativum* w 1950 r.) oraz benfotiaminę (defosforylowana w jelitach postać tiaminy, powstająca po spożyciu, do wysoce lipo-

³ <https://www.wapteka.pl/blog/arttykul/witaminy-b1-tiamina-do-czego-jest-potrzebna-jakie-sa-objawy-niedoboru-i-nadmiaru-witaminy-b1>

filowej S-benzotiaminy) [3]. B₁ w połączeniu z witaminami B₆ i B₁₂ jest stosowana w leczeniu polineuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej i neuralgii nerwu trójdzielnego [3].

Przyjmowanie wysokich dawek tiaminy nawet przez długi czas nie prowadzi do toksyczności, a działania niepożądane należą do rzadkości. Interakcje z tiaminą posiadają niektóre leki nowotworowe: 5-fluorouracyl (5-FU) działa jako inhibitor fosforylacji do formy aktywnej pirofosforanu tiaminy (TPP), a stosowany fendratinib (inhibitor kinazy janusowej 2 – JAK2) może

prowadzić do rozwoju encefalopatii Wernickego. Stosowanie tiaminy z metforminą powoduje interakcję w THTR2.

Korzyści ze stosowania tiaminy

Witamina B₁ działa synergistycznie z insuliną, a badania wskazują na jej rolę w prewencji i leczeniu cukrzycy typu 2. Regularna suplementacja u osób po operacjach bariatrycznych zapobiega ryzyku pojawienia się objawów choroby beri-beri w ciągu 1–3 miesięcy po operacji. Brak prawidłowej diagnozy może skutkować nieodwra-

Tabela 2. Rodzaje i objawy choroby beri-beri

RODZAJ	OBJAWY
POSTAĆ GENETYCZNA (rzadka)	Brak możliwości wchłaniania tiaminy przez organizm
POSTAĆ SUCHA (przewlekła)	<p>Dominują objawy ze strony układu nerwowego: objawy ubytkowe w postaci zapalenia nerwów obwodowych, polineuropatii lub porażenia nerwów obwodowych (plegii) – w cięższych przypadkach paraplegii, ataksji. Pojawiają się objawy zespołu Wernickego-Korsakowa (u alkoholików, prowadząc do encefalopatii alkoholowej Wernickego). W obu sytuacjach klinicznych występują zaburzenia świadomości oraz objawy upośledzenia wyższych czynności korowych. U pacjentów w stanie krytycznym zaobserwowano obniżone stężenia TPP (pirofosforan tiaminy), KGDH (dehydrogenaza alfa-ketoglutaranu), PDH (dehydrogenaza pirogronianowa) i transketolazy w mózgu, zredukowany znacznie metabolizm glukozy, a także obecność skręconych włókien białka tau, powszechnie określanych jako splątki.</p> <p>Można wyróżnić objawy obejmujące obie współistniejące i wymienione wyżej jednostki chorobowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • porażenie nerwów okoruchowych i oczopląs • zaburzenia świadomości • ataksję • konfabulację • zaburzenia pamięci świeżej • majaczenie, senność, apatię, a z drugiej strony bezsenność z lękiem przed ciemnością • brak logicznego myślenia • zaburzenia świadomości pod postacią objawów otępiennych, takich jak: brak umiejętności myślenia abstrakcyjnego i zaburzenia czynności wyższych związanych z korą płatów czołowych i przedczołowych.
POSTAĆ MOKRA (ostra)	Dominują objawy ze strony układu krążenia: obrzęki obwodowe oraz inne objawy niewydolności prawokomorowej, ze spadkiem ciśnienia tętniczego, tachykardią, prawidłowym lub zwiększonym rzutem serca, mogące prowadzić do niewydolności wielonarządowej.
POSTAĆ PIORUNUJĄCA (ang. <i>Shoshin beriberi</i>)	Zaburzenia takie jak w postaci mokrej, tylko ze znacznie cięższym przebiegiem

całnymi uszkodzeniem OUN, a nawet śpiączką lub zgonem [4].

Korzyści ze stosowania tiaminy w oddziałach OIT u pacjentów z ciężką kwasicą metaboliczną zaobserwowane pomimo braku korelacji badawczych u pacjentów z niedoborem tiaminy bez dysfunkcji wątroby, ze wzrostem kwasicy mleczanowej lub wzrostem poziomu stresu oksydacyjnego. U chorych w stanie krytycznym zapasy tiaminy w organizmie wyczerpują się bardzo szybko, w ciągu 5–7 dni, dlatego też jej dawka u pacjentów z ciężkimi infekcjami, operacjami lub wielourazami jest wielokrotnie wyższa, nie tylko ze względu na zwiększone zapotrzebowanie w tkankach, ale przede wszystkim ze względu na zwiększoną utratę moczu. W tych przypadkach dawka dobową dla pacjenta o masie ciała 70 kg wynosi 100–300 mg dożylnie [3].

Tiamina wykorzystwana jest w leczeniu choroby alkoholowej oraz we wspomaganiu leczenia cukrzycy typu 2. Stosowanie tiaminy i benfotiaminy może odgrywać rolę profilaktyczną w zapobieganiu cukrzycy typu 2, a szczególnie retinopatii cukrzycowej – zaobserwowano, że hamuje nadmierną diurezę i glikozurię. Tiamina redukuje wiele objawów w neuropatii cukrzycowej [5]. Stosowana w dużych dawkach normalizuje poziomy cholesterolu i trójglicerydów oraz zapobiega pojawieniu się powikłań naczyniowych w cukrzycy [6]. Tiamina wspomaga szlak pentozofosforanowy w hiperglikemii, a tym samym zwiększa ekspresję transketolazy, usuwając nadmiar triozyfosforanów [6].

Poza tym zapobiega stresowi oksydacyjnemu i wzrostowi glikacji, aktywacji kinazy białkowej C, biorąc udział w szlaku heksozaminy, a tym samym zapobiega dysfunkcji komórek β oraz zaburzeniu tolerancji glukozy [6].

Witamina B₆ (pirydoksyna)

Po raz pierwszy opisał pirydoksynę węgierski naukowiec Paul György; postać krystaliczną pirydoksyny z drożdży pozyskał w 1939 r. W tym

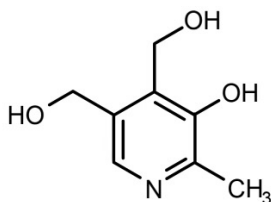
samym roku Stanton A. Harris i Karl Folkers dokonali syntezy laboratoryjnej witaminy B₆.

Witamina B₆ składa się z sześciu związków [7]: pirydoksyny, pirydoksalu (3 formy tkankowe), pirydoksaminy, pirydoksal-5-fosforanu (głównej formy aktywnej), kwasu 4-pirydoksynowego (głównej formy wydalniczej), chlorowodorku pirydoksyny (głównej formy stosowanej w suplementach) [8]. Pirydoksyna (PN) zawiera grupę hydroksylową, pirydoksal (PL) – grupę aldehydową, a pirydoksamina (PM) – grupę aminową. Obie formy mogą ulec fosforylacji do 5'-fosforanu pirydoksalu (PLP) – formy najbardziej aktywnej biologicznie i wykorzystywanej jako kofaktor w wielu procesach w ważnych reakcjach enzymatycznych [9].

B₆ przechowywana jest w erytrocytach i płytkach krwi, gdzie jest chroniona przed rozpadem. Spełnia funkcję regulacyjną układu krwiotwórczego i nerwowego, będąc silnym wymiataczem wolnych rodników (przeciwutleniaczem, porównywalne działanie do witaminy C – zwiększa odporność). Pirydoksyna – pochodna pirydyny i jej estrów fosforanowych ulega wchłanianiu w jelicie czczym. Dzielne zapotrzebowanie na witaminę B₆ w organizmie wynosi 1–2 mg [11].

Funkcje witaminy B₆ w organizmie [12], [7]:

- kofaktor ponad 140 enzymów biorących udział w reakcjach enzymatycznych lipidów i węglowodanów [11], uczestniczy w powstaniu prostaglandyn;
- niezbędna w syntezie hemoglobiny;
- niezbędna do produkcji neuroprzekaźników takich jak: dopamina, serotonina, melatonina; bierze czynny udział w produkcji neuroprzekaźników: GABA, noradrenaliny, endorfiny, glutationu;
- wspiera udział w limfopoezie oraz produkcji przeciwciał [11];
- bierze udział w embriogenezie [11];
- niezbędna w regulacji przewodnictwa nerwowego, lecz w wysokich dawkach może uszkadzać nerwy czuciowe.



Rysunek 2. Pirydoksyna⁴

Objawy niedoboru pirydoksyny i skutki hiperwitaminozy

Niedobór pirydoksyny może wystąpić u osób niedożywionych, starszych, alkoholików i pacjentów dializowanych lub z chorobami przewodu pokarmowego (w związku ze stosowaniem przewlekłym omeprazolu), u osób stosujących przewlekle metotreksat, np. u chorych na RZS [13].

Objawy niedoboru:

- układ nerwowy – zapalenie nerwów, obniżenie sprawności intelektualnych (opóźnienie umysłowe u dzieci), spowolnienie myślenia, bezsenność, depresja, drgawki padaczkowe, wzrost częstości udaru niedokrwionego mózgu;
- układ odpornościowy – stany zapalne, np. skóry, łojotokowe zapalenie skóry twarzy;
- układ krwiotwórczy – niedokrwistość;
- kamica nerkowa;
- wzrost częstości występowania nowotworów;
- zaburzenia w budowie kości;
- zaburzenia funkcji mięśnia sercowego – wzrost częstości zawału serca (choroby niedokrwiennej);
- niedobór powiązany z zaburzeniami autoimmunologicznymi – cukrzyca typu 1, RZS, SM;
- obniżenie poziomu IL-2, wzrost poziomu IL-4 i zmiany w ekspresji czynników transkrypcyjnych, T-bet i SOCS-1-d [8].

Skutki hiperwitaminozy:

- neurotoksyczność już powyżej 50 mg;
- w dużych dawkach dobowych – powyżej 200

mg, a szczególnie powyżej 1000 mg może spowodować neuropatię czuciową obwodową, która występuje bardzo rzadko i tylko w przypadku stosowania dużych dawek przez długi czas [13];

- ryzyko neuropatii występuje jedynie podczas przyjmowania pirydoksyny; nie występuje podczas przyjmowania fosforanu pirydoksalu⁵.

Korzyści z przyjmowania profilaktycznego pirydoksyny⁶

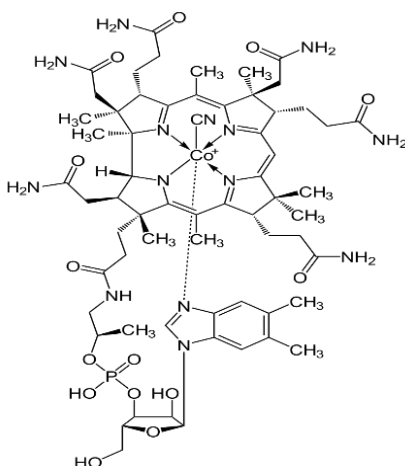
- Suplementacja witaminą B₆ oraz kwasem foliowym redukuje ryzyko zawału serca o 25% [11].
- Redukuje poziom napięcia przedmiesiączkowego [14] – skuteczna dawka 2 x 40 mg [15] postaci chlorowodoru pirydoksyny, dawka 80–200 mg/dobę [16–18] wykazuje większą skuteczność [16].
- Zwiększa wydalanie kwasu szczawowego z moczem (zapobiega tworzeniu się kamieni nerkowych) oraz wspomaga leczenie różnych postaci kamicy nerkowej [19].
- Redukcja objawów w zespole cieśni kanału nadgarstka przy zastosowaniu dawki 200 mg /dobę [20, 21], [14].
- Przyjmowanie regularne powoduje radykalne zmniejszenie ryzyka zachorowania na chorobę Parkinsona [22, 23].
- Redukuje poziom homocysteiny (hiperhomocysteinemia jest predyktorem pogorszenia funkcji poznawczych), a wraz z witaminą B₁₂ i kwasem foliowym poprawia funkcje intelektualne u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ang. *mild cognitive impairment* – MCI) już po miesiącu stosowania [24].
- Działa przeciwłękowo i przeciwdepresyjnie: przyjmowanie tej witaminy zredukowało zgłaszany przez pacjentów lęk i wywołało redukcję objawów depresji [25].

^{4,5,6} https://pl.wikipedia.org/wiki/Witamina_B6#:~:text=Niedob%C3%B3r%20witaminy%20B6%20mo%C5%BCe,sprawno%C5%9Bci%20proces%C3%B3w%20my%C5%9Blowych%2C%20zapalenie%20nerw%C3%B3w.

- Działa antystresowo – stosowanie witaminy B₆ wraz z magnezem poprawiło samopoczucie, redukując lęk i nastroje depresyjne.
- Wykazuje działanie przeciwbakteryjne (przeciwko *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*) [8].

Witamina B₁₂ (kobalamina)

Nazwa pochodzi od kobaltu, który jest składnikiem tej witaminy [11]. Niedobór B₁₂ został opisany w XIX w. przez Thomasa Addisona oraz Anthonego Biermera jako śmiertelna skaza, a termin „postępującej niedokrwistości złośliwej” wprowadzili William Osler oraz William Gardner. Metoda leczenia tej choroby za pomocą wątroby stała się sposobem terapii nagrodzonym Nagrodą Nobla w 1934 r. (Whipple, Minot i Murphy) [26]. Przez 20 lat poszukiwano wiarygodnego czynnika zewnętrznego w diagnostyce. Lester Smith dokonał przełomu diagnostycznego w 1946 r., obserwując najsilniejsze frakcje wątrobowe w kolorze czerwonym, spowodowanym przez system sprzężonych wiązań podwójnych. Ponowną Nagrodę Nobla przyznano Dorothy Hodgkin w 1964 r. za izolację „kolorowego materiału” podczas badań nad krytalografią rentgenowską [26]. Tym „materiałem kolorowym” była właśnie kobalamina.



Rysunek 3. Cyjanokobalamina. Źródło: Wikipedia

Funkcje kobalaminy [26]:

- niezbędna dla prawidłowej pracy enzymów wewnątrzkomórkowych: syntazy metioniny (MS) w cytozolu i mutazy metylomalonylo-CoA (MCM) w mitochondriach (aktywne formy: metylokobalamina i adenozylokobalamina) [26];
 - odpowiada za prawidłową pracę układu nerwowego (u wegan i wegetarian często występuje niedobór, który powinien być uzupełniany za pomocą przyjmowania suplementów) [26];
 - stabilizator układu immunologicznego (niedobór może prowadzić do choroby autoimmunologicznej, np. anemii złośliwej) [26].
- Zapotrzebowanie dzienne na witaminę B₁₂ wynosi 2,4 mg [11].

Objawy niedoboru witaminy B₁₂ i leczenie

Do przyczyn niedoboru witaminy B₁₂ należą:

- celiakia lub choroba Leśniowskiego-Crohna obejmująca jelito kręte; powodują zanik kosmków (celiakia) lub uszkodzenia śluzówki jelita i zanik kosmków (choroba Leśniowskiego-Crohna), a badania poziomu B₁₂ we krwi u takich pacjentów mogą być niewiarygodne;
- ostre zapalenie trzustki – enzymy trzustkowe są niezbędne do uwolnienia kobalaminy z wiązań R (połączenia witaminy B₁₂ z białkami śliny i żołądka);
- choroby tropikalne, pasożytnicze, np. obecność tasiemca rybiego *Diphyllobothrium latum* (znajdującego się w sushi) i pierwotniaka *Giardia Lablia*; witamina B₁₂ jest wychwytywana przez pasożyty;
- inne choroby – amyloidoza, chłoniaki jelita [26];
- po interwencjach chirurgicznych, np. w zespole krótkiego jelita, po resekcjach, operacjach bariatrycznych, u pacjentów z HIV [26] (spadek wydzielania czynnika wewnętrznego – obecność przeciwciał);
- niektóre leki – upośledzają wchłanianie witaminy B₁₂: stosowanie cholestyraminy (żywicy kwasu żółciowego) w hipercholesterolemii,

może chelatować czynnik wewnętrzny. Zaburzenie w dystrybucji tej witaminy powoduje kolchicyna. Kwas paraaminosalicylowy (stosowany w leczeniu gruźlicy) może hamować endocytozę czynnika wewnętrznego witaminy B₁₂, a więc zwiększenie jej poziomu we krwi. Inhalacja tlenkiem azotu podczas anestezji może prowadzić do niedoboru kobalaminy;

- alkohol i alkoholizm;
- infekcja *H. pylori* prowadzi do zaburzenia działania pompy wodorowej (H⁺/K⁺ ATP-azy), do autoimmunologicznego zapalenia żołądka (wytworzenie przeciwciał przeciwko antygenom w śluzówce) i atrofii błony śluzowej żołądka; zapalenie wywołane przez *H. pylori* prawdopodobnie tworzy mimikrę molekularną z innymi chorobami autoimmunologicznymi, w tym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy i cukrzycą typu 1 [27];
- przerost bakteryjny *Pseudomonas spp.* i *Klebsiella spp.* – przekształcają kobalaminę w analogii (kotynoidy), wpływając pejoratywnie na mikrobiom jelita, szczególnie w zespole ślepej pętli jelita. Inne gastrologiczne przyczyny, takie jak choroba uchyłkowa, zapalenia jelit, długotrwała achlorhydria mogą wpływać na redukcję absorpcji kobalaminy z jelit [27]. Niedobór kobalaminy prowadzi do deficytu komórkowego kobalaminy jednej lub obu form koenzymu B₁₂ (czyli adenozyloB₁₂, metyloB₁₂) [27].

Najnowsze badania potwierdzają silny związek między B₁₂ a stresem komórkowym w mechanizmie redukcji ekspresji zależnej od NAD⁺ deacetylazy białkowej sirtuiny 1 (hSIRT1), a następnie zwiększoną acetylacją czynnika szoku cieplnego 1 (HSF1) [27]. W rezultacie następuje wzrost reaktywnych form tlenu (ROS), wywołujący stres oksydacyjny w retikulum endoplazmatycznym i w efekcie apoptozę. Do powikłań neurologicznych może prowadzić wzrost poziomu i akumulacja homocysteiny, wzrost poziomu kwasu metylomalonowego (MMA), zmniejszona produkcja bursztynilo-CoA, a ostatecznie demielinizacja neuronów obwodowych i centralnych. Objawy neurologiczne powstają wskutek zapalenia, stresu

oksydacyjnego i choroby naczyniowej związanej z hiperhomocysteinemią.

Niski poziom witaminy B₁₂ i podwyższony poziom homocysteiny są również związane ze zmniejszoną metylacją protogenów kodujących białko prekursorowe amyloidu i ysekretazy, co prowadzi do zwiększonej produkcji amyloidu β. Podawanie sadenozylometioniny odwraca te efekty i poprawia wydajność pamięci w chorobie Alzheimera. Niedobór kobalaminy powoduje wzrost poziomu czynnika martwicy nowotworów oraz spadek ekspresji naskórkowego czynnika wzrostu, a więc ma związek z powstaniem choroby Alzheimera poprzez wpływ na białka tau i szlaki amyloidu. Wydaje się, że przyjmowanie kobalaminy może zapobiegać tej chorobie [27].

Niedokrwistość złośliwa uważana jest za stan przednowotworowy. Sprzyja powstawaniu takich nowotworów jak: rak żołądka, gruczolakorak, rak migdałków, gardła, przełyku, rak płaskonabłonkowy przełyku, rak jelita cienkiego, wątroby, szpiczak, ostra białaczka szpikowa i zespół mielodysplastyczny (niższe ryzyko raka odbytnicy) [26]. Niedobór kobalaminy jest powszechny u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym.

W leczeniu niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ stosuje się doustnie 50–150 mg B₁₂ dziennie lub dwa razy w roku zastrzyk 1 mg hydroksykobalaminy. W ciężkich przypadkach można również rozważyć połączenie podawania leku w formie doustnej z kilkoma zastrzykami. Leczenie może być niezbędne przez całe życie u wegan. U pacjentów po operacji bariatrycznej zalecana jest dawka 350–1000 µg dziennie (domięśniowo lub głęboko podskórnie), w stanach ciężkich dawka wzrasta do 1000 µg/dobę (w chorobie Addisona-Biermera oraz niedokrwistości megaloblastycznej). U dzieci dawki wahają się od 5–30 µg dziennie, a w stanach ciężkich z objawami neurologicznymi i psychiatrycznymi sięgają nawet 200–500 µg/dobę. Witaminę B₁₂ można zastosować alternatywnie oraz u chorych z łagodnymi objawami p.o. w dużych dawkach (1000–2000 µg/dobę). Objawy od-

Tabela 3. Objawy neurologiczne – mogą poprzedzać objawy hematologiczne lub występować bez objawów hematologicznych

OBJAWY	PRZYCZYNY
<p>Objawy neurologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • drętwienie oraz mrowienie rąk i nóg, objawy postępującej neuropatii czuciowej • utrata czucia wibracji i czucia głębokiego, zwykle w ciężkim niedoborze (objaw prodromalny – utrata czucia położenia II palca stopy oraz czucia wibracji) • niestabilność chodu • zmniejszenie napięcia mięśniowego • dystalny niedowład kończyn – tylko w ekstremalnie ciężkich przypadkach) • wzmożone lub osłabione odruchy głębokie – ekstremalnie ciężkie przypadki chorych, zmienne w zależności od dominującego uszkodzenia), objaw Lhermitte'a (bardzo rzadko) 	<ul style="list-style-type: none"> • Demielinizacja neuronów obwodowych i centralnych (mieloneuropatia z niedoboru B₁₂) – neurotoksyczny wpływ hiperhomocysteinemii • Ataksja tylnosnurowa lub czuciowa
<p>Objawy psychiatryczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaniki pamięci i zaburzenia poznawcze, zmiany nastroju i zmęczenie 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór jest przyczyną odwracalnej demencji. Powiązania między niedoborem witaminy B₁₂ i chorobą Alzheimera pojawiły się w latach 80. XX w. [26]. • Odkrycie niskich stężeń witaminy B₁₂ w rodzinie z genetycznie uwarunkowaną chorobą Alzheimera potwierdziło prawdziwy związek z tym schorzeniem, spełniając kryteria Bradforda-Hilla, sugerujące przyczynowość. Ciężki i długotrwały niedobór tej witaminy prowadzi do atrofii mózgu poprzez wpływ na szlaki amyloidu i białka tau u osób starszych – tworzenie amyloidozy w OUN i w pozostałych organach wewnętrznych.
<p>Wady rozwojowe u niemowląt np. wady cewy nerwowej</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Niedobór podczas ciąży i laktacji. Stężenia B₁₂ w ludzkim mleku wahają się znacznie, od 150 do 700 pmol na litr. Ważne znaczenie ma przyjmowanie syntetycznej B₁₂ w trakcie laktacji. Zapotrzebowanie niemowlęcia na kobalaminę spada w 12. tygodniu o 50%, dlatego większość komercyjnie przygotowanych preparatów dla niemowląt jest wzbogacona w witaminę B₁₂ w stężeniu 800–1200 pmol na litr, powodując zwiększone stężenie witaminy B₁₂ we krwi dzieci karmionych mlekiem modyfikowanym w porównaniu z dziećmi karmionymi piersią [27].

<p>Objawy hematologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> • objawy niedokrwistości megaloblastycznej • makrocytoza erytrocytów (MCV zwykle > 100 fl) i normochromia (MCH 27–31 pg/l), wyprzedza pojawienie się niedokrwistości • znaczna anizocytoza i poikilocytoza, często obecne megalocyty (duże owalne krwinki); MCV > 110–115 fl, 1/3 chorych z niedoborem witaminy B₁₂ ma prawidłową MCV • spadek liczby retikulocytów (może być prawidłowy lub nieznacznie zredukowany) • leukopenia z neutropenią, liczne granulocyty z nadmiernie segmentowanym jądrem (1% granulocytów z ≥ 6 płacami lub 5% z ≥ 5 płacami; najwcześniejszy objaw niedoboru) • umiarkowana małopłytkowość, niekiedy obecne duże płytki krwi • zmniejszone stężenie witaminy B₁₂ w osoczu (należy zwrócić uwagę na duży odsetek wyników fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych) • zwiększone stężenie homocysteiny w surowicy lub osoczu i/lub kwasu metylomalonowego (MMA) w surowicy (> 0,3–0,6 μmol/l) • cechy umiarkowanej hemolizy (zwiększona aktywność LDH w surowicy) • spadek stężenia haptoglobiny • niewielki wzrost stężenia bilirubiny niesprzężonej • zwiększone stężenie żelaza w surowicy • w chorobie Addisona i Biermera obecne autoprzeciwciała przeciwko komórkom okładzinowym żołądka i przeciwko IF 	<ul style="list-style-type: none"> • Wpływ kobalaminy na DNA komórkowe
<p>Objawy skórne i w zakresie błon śluzowych</p> <ul style="list-style-type: none"> • skóra nieznacznie zażółcona (cytrynowa), z trądzikiem (dobrze reagującym na retinoidy), atopowe zapalenie skóry (AZS), pęcherzykowe zapalenie skóry, alergię oraz nadwrażliwość na nikiel (związana z nadwrażliwością na kobalt) • siwienie w młodym wieku • nabyte bielactwo • hiperpigmentacja • rzadziej plamica małopłytkowa • kątowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie języka (liniowe zmiany na języku i podniebieniu), glossodynia, nawracające owrzodzenia, parostezye językowe, atrofia języka, aftowe zapalenie jamy ustnej, zapalenie warg • rzadkie: rumień guzowaty • dysgeusja – zaburzenia smaku 	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost ilości melaniny w warstwie podstawnej naskórka

nowienia w postaci wzrostu liczby retikulocytów obserwuje się po 4–5 dniach leczenia, a przyrost stężenia Hb – po 7 dniach. U chorych z ciężkim niedoborem na początku leczenia może wystąpić hipokaliemia z powodu zużycia potasu do produkcji nowych komórek. Leczenie podtrzymujące polega na stosowaniu 1000 μg 1 ×/mies. s.c. lub 1000–2000 μg/d p.o. do końca życia.

Normy poziomów: kobalaminy 100–350 pmol/l, holotranskobalaminy 20–50 pmol/l, kwa-

su metylomalonowego 0,210–0,470 μmol/l, homocysteiny 10–21,6 μmol/l, folianu 3,7–15,9 nmol/l [28].

Korzyści ze stosowania kobalaminy

Najważniejszą korzyścią jest zapobieganie niedokrwistości złośliwej i powiązanych z nią innym chorobom z autoagresji: chorobie autoimmunologicznej tarczycy, cukrzycy typu 1. Jak się wydaje, jej stosowanie ma znaczenie w zapobieganiu stwardnieniu rozsianemu oraz cho-

robom neurodegeneracyjnym, takim jak choroba Alzheimera oraz objawom dementyjnym.

Podsumowanie

Zastosowanie leków z witaminami z grupy B chroni oraz pomaga w leczeniu neuropatii obwodowej i zaburzeń widzenia. Przynosi korzystne rezultaty w prewencji udaru mózgu, zapobieganiu wystąpienia otępienia (choroby Alzheimera i Parkinsona), zaburzeń kognitywnych i świadomości, w prewencji chorób układu krążenia, zapobieganiu i leczeniu zespołów usidlenia nerwów obwodowych, leczeniu niedokrwistości niedoborowych, wynikających z zespołu złego wchłaniania, w zapobieganiu chorobom z autoagresji i nowotworowym. Poza tym witaminy te przeciwdziałają powstaniu kamicy nerkowej. Uzupełnianie niedoborów witaminowych powinno odbywać się poprzez zastosowanie leków zawierających w składzie zestaw kilku rodzajów witamin z grupy B. Przyjmowanie regularne witamin z grupy B może stanowić alternatywę w uzupełnianiu niedoborów wynikających ze zubożałej w witaminy diety oraz ochronić przed wystąpieniem wielu chorób cywilizacyjnych.

Nadesłano: 15-05-2024

Adres do korespondencji: redakcja@gabinetprywatny.pl

Piśmiennictwo:

- M. A. Saghiri, A. Asatourian, S. Ershadifar, M. M. Moghadam, and N. Sheibani, "Vitamins and regulation of angiogenesis: [A, B1, B2, B3, B6, B9, B12, C, D, E, K]," *J Funct Foods*, vol. 38, pp. 180–196, Nov. 2017, doi: 10.1016/j.jff.2017.09.005.
- E. Fayard, G. Xue, A. Parcellier, L. Bozulic, and B. A. Hemmings, "Protein Kinase B (PKB/Akt), a Key Mediator of the PI3K Signaling Pathway," 2010, pp. 31–56. doi: 10.1007/82_2010_58.
- M. Hrubša *et al.*, "Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B1, B2, B3, and B5," *Nutrients*, vol. 14, no. 3, p. 484, Jan. 2022, doi: 10.3390/nu14030484.
- C. Stroh, F. Meyer, and T. Manger, "Beriberi, a Severe Complication after Metabolic Surgery - Review of the Literature," *Obes Facts*, vol. 7, no. 4, pp. 246–252, 2014, doi: 10.1159/000366012.
- S. Farah and K. Yammine, "A systematic review on the efficacy of vitamin B supplementation on diabetic peripheral neuropathy," *Nutr Rev*, vol. 80, no. 5, pp. 1340–1355, Apr. 2022, doi: 10.1093/nutrit/nuab116.
- P. Thornalley, "The Potential Role of Thiamine (Vitamin B1) in Diabetic Complications," *Curr Diabetes Rev*, vol. 1, no. 3, pp. 287–298, Nov. 2005, doi: 10.2174/157339905774574383.
- N.-L. R. Indika *et al.*, "The Rationale for Vitamin, Mineral, and Cofactor Treatment in the Precision Medical Care of Autism Spectrum Disorder," *J Pers Med*, vol. 13, no. 2, p. 252, Jan. 2023, doi: 10.3390/jpm13020252.
- Mikkelsen K. and Apostolopoulos V., *Nutrition and Immunity*. Cham: Springer International Publishing, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-16073-9.
- S. Mooney, J.-E. Leuendorf, C. Hendrickson, and H. Hellmann, "Vitamin B6: A Long Known Compound of Surprising Complexity," *Molecules*, vol. 14, no. 1, pp. 329–351, Jan. 2009, doi: 10.3390/molecules14010329.
- M. P. Wilson, B. Plecko, P. B. Mills, and P. T. Clayton, "Disorders affecting vitamin B6 - metabolism," *J Inherit Metab Dis*, vol. 42, no. 4, pp. 629–646, Jul. 2019, doi: 10.1002/jimd.12060.
- Sztuba S., *Bądź Keto*. Gliwice: Heliona S.A., 2022.
- K. Stach, W. Stach, and K. Augoff, "Vitamin B6 in Health and Disease," *Nutrients*, vol. 13, no. 9, p. 3229, Sep. 2021, doi: 10.3390/nu13093229.
- C.-A. Calderon-Ospina, M. O. Nava-Mesa, and A. M. Paez-Hurtado, "Update on Safety Profiles of Vitamins B1, B6, and B12: A Narrative Review," *Ther Clin Risk Manag*, vol. Volume 16, pp. 1275–1288, Dec. 2020, doi: 10.2147/TCRM.S274122.
- M. A. Nieto-Salazar, "Neurological Dysfunction Associated with Vitamin Deficiencies: A Narrative Review," *J Cardiol Cardiovasc Ther*, vol. 18, no. 1, Mar. 2023, doi: 10.19080/OAJNN.2023.18.555979.
- M. Kashanian, R. Mazinani, S. H. Jalalmanesh, and S. H. Babayan, "The evaluation of the effectiveness of pyridoxine (vitamin B6) for the treatment of premenstrual syndrome," *European Psychiatry*, vol. 22, pp. S276–S277, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.01.933.
- Walter P, Brubacher G, and Stahelin H, *Elevated Dosages of Vitamins: Benefits and Hazards*. Toronto: Hans Huber Publishers, 1989. Accessed: Jun. 21, 2024. [Online]. Available: https://archive.org/details/isbn_0920887295
- RAPORT, "Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline," Washington, 2000. Accessed: Jun. 21, 2024. [Online]. Available: [https://books.google.pl/books?hl=en&lr=&id=NsJct9U5qASc&oi=fnd&pg=PR1&dq=+Food+and+Nutrition+Board,+Institute+of+Medicine+\(2000\)+Dietary+reference+intakes+for+thiamin,+riboflavin,+niacin,+vitamin+B6,+folate,+vitamin+B12,+pantothenic+acid,+biotin,+and+choline.+The+National+Academy+Press,+Washington+DC,+pp+150%E2%80%93195&ots=kQKYLKhS1u&sig=JMZivEadHWS Tf5Z-Z3f2GT6xuSE&redir_esc=y#v=onepage&q=premenstrual%20syndrom%20b6&f=false](https://books.google.pl/books?hl=en&lr=&id=NsJct9U5qASc&oi=fnd&pg=PR1&dq=+Food+and+Nutrition+Board,+Institute+of+Medicine+(2000)+Dietary+reference+intakes+for+thiamin,+riboflavin,+niacin,+vitamin+B6,+folate,+vitamin+B12,+pantothenic+acid,+biotin,+and+choline.+The+National+Academy+Press,+Washington+DC,+pp+150%E2%80%93195&ots=kQKYLKhS1u&sig=JMZivEadHWS Tf5Z-Z3f2GT6xuSE&redir_esc=y#v=onepage&q=premenstrual%20syndrom%20b6&f=false)
- K. S. M. S. SHARMA P, "ROLE OF BROMOCRIPTINE AND PYRIDOXINE IN PREMENSTRUAL TENSION SYNDROME," *Indian J Physiol Pharmacol* 2007; 51 (4) : 368–374 , vol. 51, no. 4, pp. 368–374, 2007.
- M. A. Ene, P. A. Geavlete, C. E. Simeanu, C. A. Bulai, C. V. Ene, and B. F. Geavlete, "The effectiveness of citrates and pyridoxine in the treatment of kidney stones," *J Med Life*, vol. 16, no. 6, pp. 856–861, Jun. 2023, doi: 10.25122/jml-2023-0234.
- S. A. *, S. B. 2, H. A. A. A. 2, A. T. Mahnaz Talebi1 *, "Effect of Vitamin B6 on Clinical Symptoms and Electrodiagnostic Results of Patients with Carpal Tunnel Syndrome," *Adv Pharm Bull*, vol. 3, no. 2, pp. 283–288, Aug. 2013, Accessed: Jun. 21, 2024. [Online]. Available: <https://journals.tbmed.ac.ir/PDF/APB/Manuscript/APB-3-283.pdf>
- R. Marvulli *et al.*, *Electrophysiological and Clinical Improvement in Non-Invasive Treatment of Carpal Tunnel Syndrome*, vol. 21. 2021. doi: 10.2174/1871530320666200728152953.
- Y. Pulluru, S. Koohsari, A. Bayoumi, M. Aladawi, Z. Najdawi, and M. Elfil, "Seizures due to pyridoxine deficiency in Parkinson's disease," *Seizure: European Journal of Epilepsy*, vol. 118, pp. 132–136, May 2024, doi: 10.1016/j.seizure.2024.04.025.
- A. Z. Sherzai, M. Tagliati, K. Park, S. Pezeshkian, and D. Sherzai, "Micronutrients and Risk of Parkinson's Disease," *Gerontol Geriatr Med*, vol. 2, p. 233372141664428, Jan. 2016, doi: 10.1177/2333721416644286.
- G. Olaso-Gonzalez, M. Inzitari, G. Bellelli, A. Morandi, N. Barcons, and J. Viña, "Impact of supplementation with vitamins B6, B12 and/or folic acid on the reduction of homocysteine levels in patients with mild cognitive impairment: A systematic review," *IUBMB Life*, vol. 74, no. 1, pp. 74–84, Jan. 2022, doi: 10.1002/iub.2507.
- D. T. Field *et al.*, "High-dose Vitamin B6 supplementation reduces anxiety and strengthens visual surround suppression," *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, vol. 37, no. 6, Nov. 2022, doi: 10.1002/hup.2852.
- A. Sobczyńska-Malefora, E. Delvin, A. McCaddon, K. R. Ahmadi, and D. J. Harrington, "Vitamin B12 status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency – clinical and laboratory pitfalls," *Crit Rev Clin Lab Sci*, vol. 58, no. 6, pp. 399–429, Aug. 2021, doi: 10.1080/10408363.2021.1885339.
- R. Green *et al.*, "Vitamin B12 deficiency," *Nat Rev Dis Primers*, vol. 3, no. 1, p. 17040, Jun. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.40.
- J. Brescoll and S. Daveluy, "A Review of Vitamin B12 in Dermatology," *Am J Clin Dermatol*, vol. 16, no. 1, pp. 27–33, Feb. 2015, doi: 10.1007/s40257-014-0107-3.