

# Vitamíny

Vitamíny jsou organické látky, které člověk nedovede vytvořit a musí je přijímat v potravě, a které jsou ve stopových množstvích (mikrogramy až miligramy/den) nezbytné pro normální zdraví, růst a reprodukci.

***Poznámka:** Definice není zcela správná, protože některé vitamíny si člověk, alespoň částečně, dokáže vytvořit: např. vitamín D z cholesterolu či niacin z tryptofanu.*

## OBSAH:

Vitamíny.....	1
Rozdělení vitamínů .....	2
Způsoby stanovení vitamínů .....	4
Přímé měření koncentrace vitamínu .....	4
Měření sérové či močové koncentrace typického metabolitu .....	4
Měření koncentrace hromadícího se metabolitu po zátěži substrátem.....	4
Zvýšení aktivity vhodného enzymu po dodání koenzymu.....	4
Saturační testy.....	5
Stanovení produktu vytvořeného působením vitamínu .....	5
Metody stanovení některých konkrétních vitamínů.....	5
Vitamín A .....	5
Vitamín D (D <sub>3</sub> ) .....	6
Vitamín C.....	9
Kyselina listová a vitamín B <sub>12</sub> .....	10
Klinické poznámky .....	14
Kontrolní otázky .....	15

## Rozdělení vitamínů

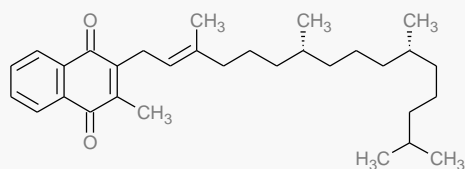
Vitamíny lze rozdělit do dvou velkých skupin

- Vitamíny rozpustné v tucích (A, D, E a K)
- Vitamíny rozpustné ve vodě (vitamíny skupiny B a vitamín C)

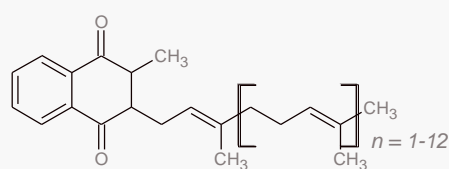
A. Vitamíny rozpustné v tucích				
Vitamín	Triviální chemický název	Obecná role	Symptomy deficitu či choroba	Přímé a nepřímé stanovení
A <sub>1</sub>	Retinol	Vidění, růst, reprodukce	Nyktalopie, xeroftalmie, keratomalacie <sup>*)</sup>	Fotometrie, fluorimetrie, adaptace na tmu, RIA, HPLC
A <sub>2</sub>	3-Dehydroretinol			
D <sub>2</sub>	Ergokalciferol	Modulace metabolismu Ca <sup>2+</sup> , kalcifikace kostí a zubů	Rachitida (děti), osteomalacie (dospělí)	CPB <sup>*)</sup> , HPLC
D <sub>3</sub>	Cholekalciferol			
E	Tokoferoly α, β, γ, δ	Antioxidanty nenasycených lipidů	Peroxidace lipidů, fragilita erytrocytů, hemolytická anémie	Fotometrie, HPLC, hemolýza erytrocytů
K <sub>1</sub>	Fylochinony	Krevní srážení	Vzrůstající koagulační čas, krvácení (děti)	Fotometrie, HPLC, protrombinový čas, RIA (abnormální protrombin)
K <sub>2</sub>	Menachinony			

<sup>\*)</sup> CPB = competitive protein binding (kompetitivní vazba bílkovin, ligandové techniky, vazebné testy)

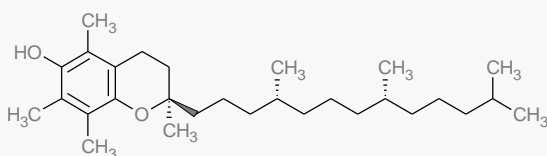
<sup>\*\*)</sup> nyktalopie = neschopnost vidět ve tmě; xeroftalmie = vysychání spojivky a rohovky oka; keratomalacie = změknutí rohovky oka s postupným vznikem perforace



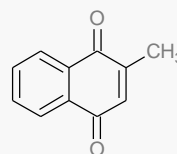
Vitamin K<sub>1</sub>  
Fylochinon  
Zdroj: rostliny



Vitamíny K<sub>2</sub>  
Menachinony  
Zdroj: bakterie



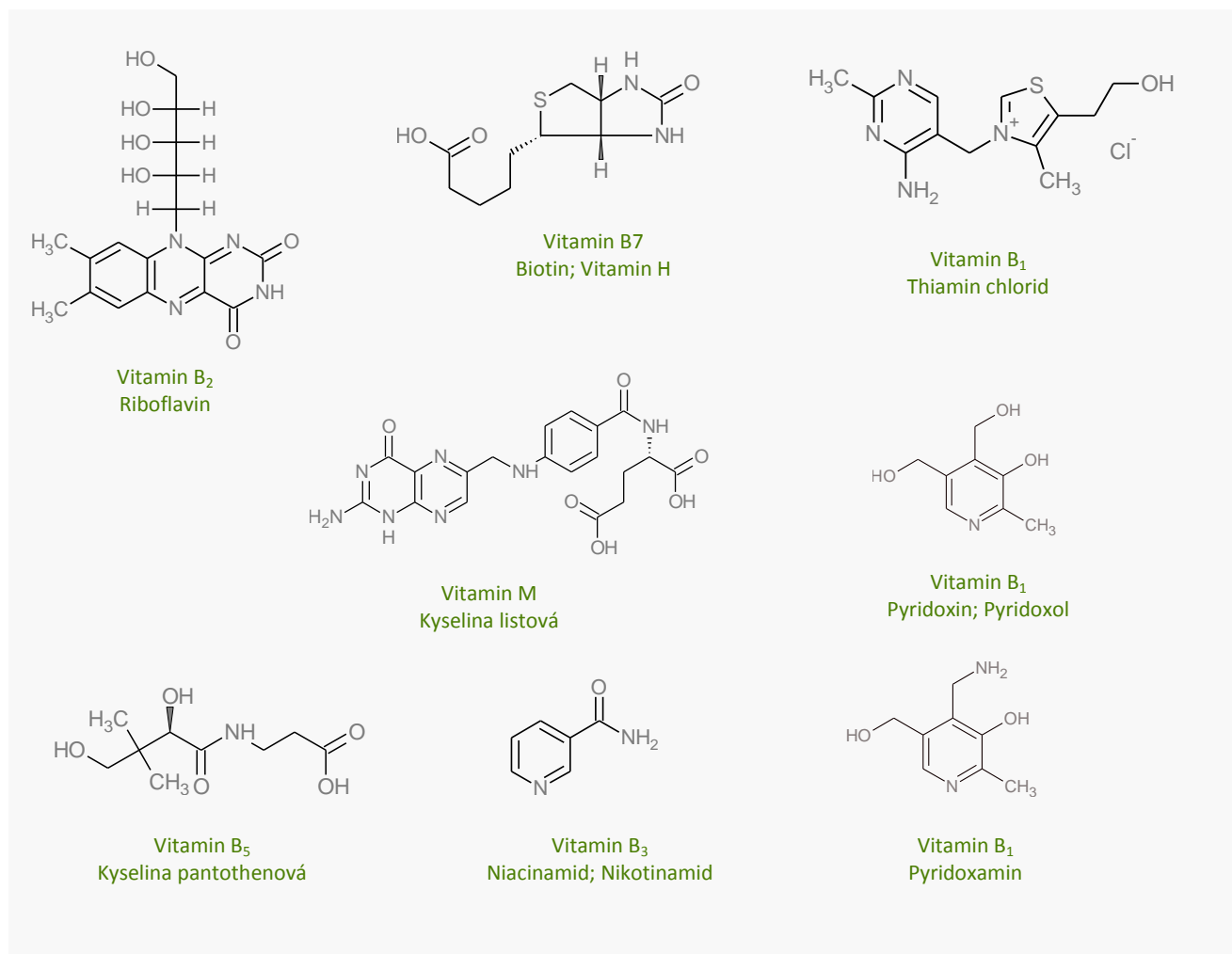
Vitamin E  
α-Tokoferol



Vitamin K<sub>3</sub>  
Menadion (syntetický)

<b>B. Vitamíny rozpustné ve vodě</b>				
<b>Vitamin</b>	<b>Triviální chemický název</b>	<b>Obecná role</b>	<b>Symptomy deficitu či choroba</b>	<b>Přímé a nepřímé stanovení</b>
<b>B<sub>1</sub></b>	Thiamin	Metabolismus sacharidů, nervová funkce	Beriberi, Wernicke-Korsakoffův syndrom	Fluorimetrie, mikrobiologie, transketoláza
<b>B<sub>2</sub></b>	Riboflavin	Oxidačně-redukční reakce	Angulární stomatitida, dermatitida, fotofobie	Fluorimetrie, HPLC, mikrobiologie, glutathion reduktáza
<b>B<sub>6</sub></b>	Pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin	Metabolismus aminokyselin, fosfolipidů a glykogenu	Epileptiformní křeče, dermatitida, hypochromní anemie	Mikrobiologie, HPLC, tyrosin dekarboxyláza
<b>Niacin</b>	Kyselina nikotinová	Oxidačně redukční reakce	Pelagra	Mikrobiologie, fluorimetrie
<b>Niacinamid</b>	Nikotinamid			
<b>Kyselina listová</b>	Kyselina pteroylglutamová	Biosyntéza nukleových kyselin a aminokyselin	Megaloblastická anemie	CPB <sup>*)</sup> , mikrobiologie
<b>B<sub>12</sub></b>	Kyanokobalamin	Metabolismus aminokyselin a rozvětvených oxokyselin	Perniciosní a megaloblastická anemie, neuropatie	CPB, mikrobiologie
<b>Biotin</b>	-	Karboxylační reakce	Dermatitida	Mikrobiologie, fotometrie, karboxylázy
<b>Kyselina pantotenová</b>	-	Obecný metabolismus	Syndrom hořících šlapek (chodidel)	Mikrobiologie
<b>C</b>	Kyselina askorbová	Tvorba pojivových tkání	Skorbut (kurděje)	Fotometrie

<sup>\*)</sup> CPB = competitive protein binding (kompetitivní vazba bílkovin, ligandové techniky, vazebné testy)



## Způsoby stanovení vitamínů

### Přímé měření koncentrace vitamínu

- v krvi: E, A,  $\beta$ -karoten, B<sub>12</sub>, kyselina listová
- v moči: B<sub>1</sub>, niacin (prostřednictvím jeho metabolitu *N*-metylnikotinamidu)

### Měření sérové či močové koncentrace typického metabolitu

Metabolit se hromadí v těle následkem blokády enzymové reakce vyžadující jako koenzym chybějící vitamín.

**Příklad:** při deficitu vitamínu B<sub>12</sub> stoupá vylučování kyseliny metylmalonové v moči (nemůže být přeměněna na sukcinyl-CoA)

### Měření koncentrace hromadícího se metabolitu po zátěži substrátem

**Příklad:** k přeměně homocysteinu je zapotřebí vitamínů B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> a kyseliny listové; deficit kteréhokoliv z těchto vitamínů vede ke zvýšené hladině homocysteinu, vzestup se zvýrazní po zátěži metioninem; k vzestupu nedojde po předchozím podání chybějícího vitamínu

### Zvýšení aktivity vhodného enzymu po dodání koenzymu

Koenzym je derivátem příslušného vitamínu. Měří se aktivita enzymu v séru pacienta bez přídavku a s přídavkem koenzymu.

**Příklad:** měří se aktivita ALT či AST po přidání pyridoxalfosfátu (příslušný vitamín je pyridoxin, čili B<sub>6</sub>)

## Saturační testy

Nejčastěji se provádí saturační test po podání vitamínu C – při nedostatku tohoto vitamínu dochází k jeho zvýšenému vychytávání a v moči se objevuje nulové nebo minimální množství vitamínu (při dostatečné saturaci tkání vitamínem se většina podaného vitamínu C vyloučí močí)

## Stanovení produktu vytvořeného působením vitamínu

Nepřímá metoda – *např. při nedostatku vitamínu K se mění koncentrace koagulačních faktorů na tomto vitamínu závislých (změny v hodnotách příslušných koagulačních testů, užívá se tzv. protrombinový čas)*, na hladinu vitamínu E lze usuzovat i ze stupně *hemolýzy erytrocytů* po působení peroxidu vodíku, event. některých dalších reagensů.

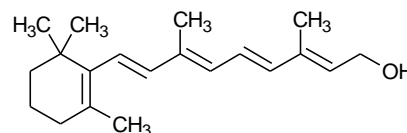
## Metody stanovení některých konkrétních vitamínů

*Pro podrobnosti stanovení jednotlivých vitamínů doporučuji publikaci kolektivu autorů vydanou ČSKB ČLK a SEKK v Pardubicích v roce 2007, Vitamíny a stopové prvky 2007.*

### Vitamín A

Vitamín A (*retinol, axeroftol*) se přijímá potravou buď přímo nebo ve formě provitaminu  $\beta$ -karotenu, který se ve střevě hydrolyzuje na dvě molekuly vitamínu A. V tenkém střevě se vstřebává i samotný  $\beta$ -karoten a jeho dostatečná hladina se užívá jako *ukazatel neporušené absorpce lipidů*.

Aktivní formou vitamínu A je *11-cis-retinal*. Vitamín je nezbytný pro vidění, správnou tvorbu a rohovatění pokožky a funkci sliznic.



Vitamín A - retinol

Stanovuje se v plazmě, příležitostně v séru, vzácně v plné krvi:

1.  $\text{SbCl}_3$  v chloroformu dává s retinolem modré zbarvení fotometrovatelné při 620 nm. Místo chloridu antimonitého lze užít i kyselinu trifluoroctovou či trichloroctovou, tím se dosáhne vyšší senzitivity metody.
2. Modré zbarvení dává i 1,3-glyceroldichlorhydrin aktivovaný chloridem antimonitým
3. Kombinované metody skládající se ze
  - separační techniky (např. HPLC, extrakce do organických rozpouštědel apod.)
  - fotometrické/spektrofotometrické/fluorimetrické techniky
4. Techniky využívající pouze chromatografické metody ( GC i LC) s ionizačním detektorem (FID), s detekcí pomocí hmotové spektrometrie (MS) či UV detekcí.

*Poznámka: metody ad 1.a 2. nejsou dostatečně citlivé a specifické*

### Doporučené denní dávky

A (retinol) mg	Muži	Ženy
	1,00	0,80
<b>těhotné ženy (od 4. měsíce)</b>	-	1,10
<b>senioři</b>	1,50	1,50
<b>parenterální potřeba /24 h</b>	1,00	1,00

*Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha*

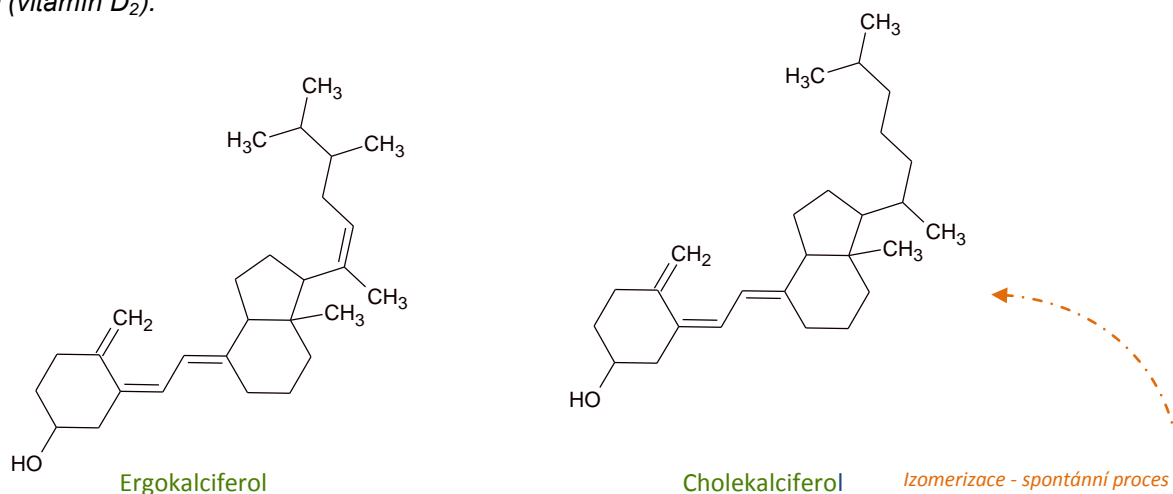
### Orientační referenční hodnoty

A (retinol) $\mu\text{mo/l}$	Muži	Ženy
<b>sérum - dospělí</b>	1,05 – 2,27	0,83 – 1,75
<b>sérum - novorozenci</b>	1,22 – 2,60	1,22 – 2,60
<b>sérum - děti</b>		1,05 – 2,80

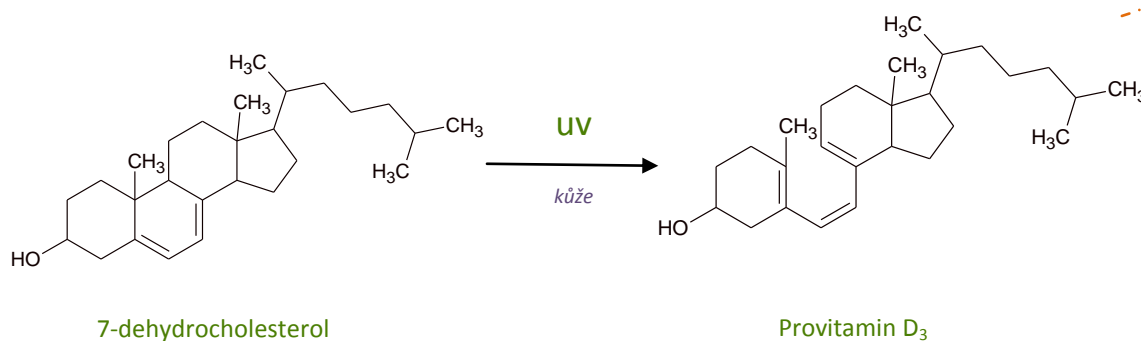
*Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha*

**Vitamín D ( $D_3$ )**

Vitamín D je přiváděn do organismu jako živočišný *cholecalciferol* (vitamín  $D_3$ ) nebo jako rostlinný *ergocalciferol* (vitamín  $D_2$ ).

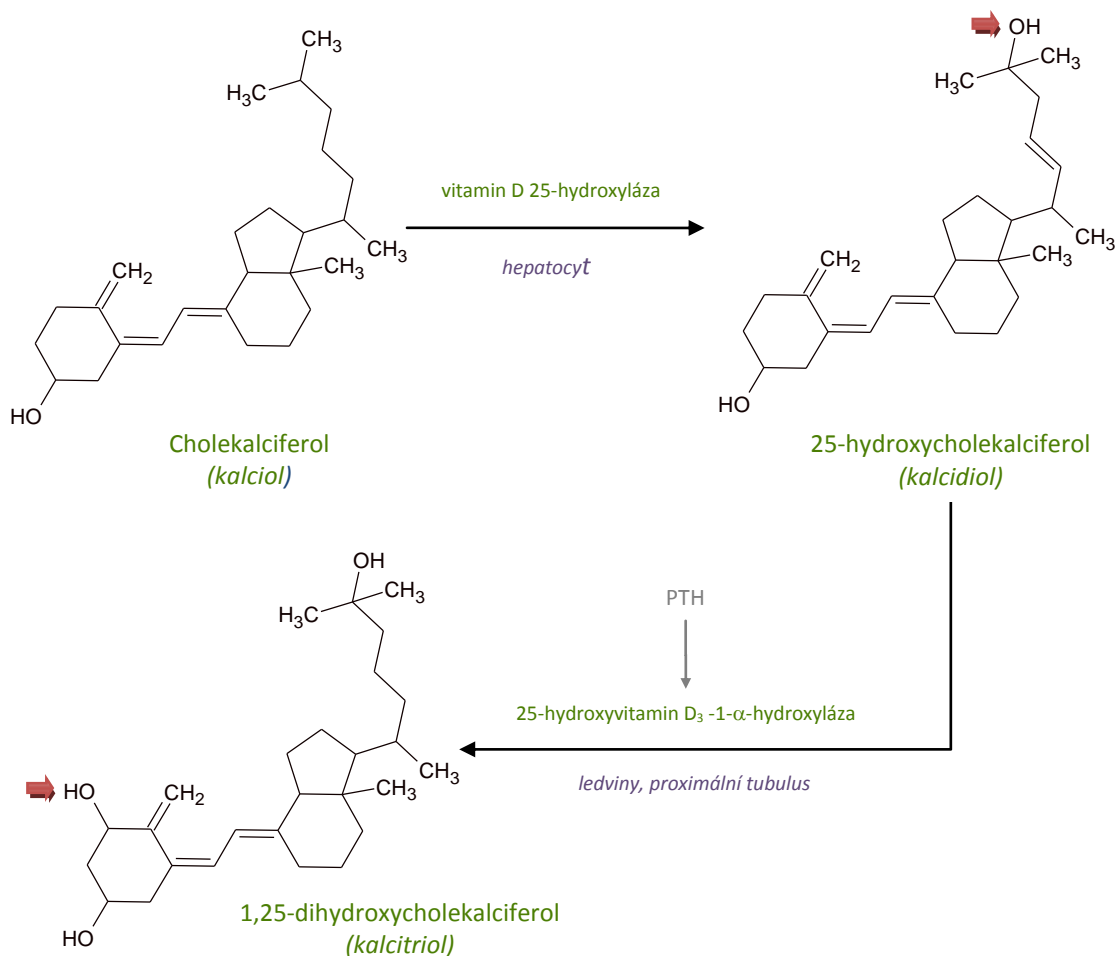


V organismu se tvoří vitamín  $D_3$  z cholesterolu, resp. z jeho metabolitu *7-dehydrocholesterolu* v kůži působením UV-paprsků (endogenní vitamín). Z uvedeného je zřejmé, že vlastně tato látka neodpovídá definici vitamínu (*... organické látky, které člověk nedovede vytvořit a musí je přijímat v potravě...*), neboť člověk si ho ve svém organismu vytvořit dovede. I proto (ale nejenom proto) se stále častěji mluví ne o *vitamínu*, ale o *hormonu D*.



Provitamin  $D_3$  se následně spontánně mění na svůj izomer *cholecalciferol* (ve schématu nahoře naznačeno šipkou).

Účinnou formou vitamínu je *1,25-dihydroxycholecalciferol (kalcitriol)*, přeměna probíhá v játrech a následně v ledvinách (zde dochází působením *parathormonu, PTH*) k hydroxylaci *kalcidiolu* na *kalcitriol*. Hlavní zásobní formou je *25-hydroxycholecalciferol*.



### Přehled názvosloví I

<i>kalciol</i>	=	<i>cholecalciferol</i>	=	<i>vitamin D<sub>3</sub></i>
<i>kalcidiol</i>	=	<i>25-hydroxycholecalciferol</i>	=	(hlavní zásobní forma vitamínu D)
<i>kalcitriol</i>	=	<i>1,25-dihydroxycholecalciferol</i>	=	fyziologicky aktivní (viz <a href="#">D-hormon</a> )
<i>erkalcio</i>	=	<i>ergocalciferol</i>	=	<i>vitamin D<sub>2</sub></i>

### Přehled názvosloví II

Vitamin	Chemické složení	Poznámka
D <sub>1</sub>	směs ergocalciferolu a lumisterolu v poměru 1:1	lumisterol je stereoizomer ergocalciferolu
D <sub>2</sub>	ergocalciferol	
D <sub>3</sub>	cholecalciferol	
D <sub>4</sub>	25-dihydroergocalciferol	
D <sub>5</sub>	sitocalciferol	

### Význam vitamínu D v organismu

- Vitamín D hraje zásadní roli v metabolismu vápníku a fosforu. Nedostatek vitamínu D je dnes spojován nejen s poruchami kostního metabolismu typu křivice, osteomalacie, osteoporózy, uvádí se, že vitamín D přímo či nepřímo ovlivňuje (jako hormon) asi 3% lidského genomu.
- Většina buněk je vybavena receptorem pro vitamin D, z čehož se dá oprávněně předpokládat, že tuto látku ke svému metabolismu buňky potřebují.
- Receptory pro vitamín D vykazují určitý polymorfismus, který způsobuje i různorodný „přístup“ buněk k vitamínu D. Vzhledem k tomuto a k jeho hormonálním aktivitám, jsou hladiny tohoto hormonu-vitamínu spojovány také s
  - aktivitou imunitního systému,
  - prevencí určitých typů rakovin (prsů, plic, kolorekta, prostaty),
  - prevencí kardiovaskulárních onemocnění,
  - vývojem plodu,
  - insulínovou resistencí,
  - roztroušenou sklerózou,
  - dokonce i schizofrenií a depresemi a mnoha dalšími.

V poslední době se množí práce na téma všeobecného nedostatku vitamínu D v populacích. Způsob života bez dostatečné expozice slunci (omezené jak časově, tak ochrannými krémy), dietní návyky (nedostatek vitamínu D z přirozených zdrojů (ryby a ostatní – zejména – mořští živočichové) i některé choroby (malabsorpce) vedou, dle těchto prací, k nedostatku vitamínu D v organismu a pravděpodobně i ke vzniku (či podpoře) mnoha chorob.

Poněkud se změnil i názory na předávkování vitamínem D, které může vést k intoxikaci, kdy projevem je hyperkalcémie. Poslední výzkumy ukázaly, že ani pětinasobek doporučené denní dávky dlouhodobě podávaný nevede k intoxikaci.

### Orientační referenční hodnoty

D (vitamín D <sub>3</sub> )	Muži [nmol/l]	Ženy [nmol/l]
sérum – děti, 1,25 (OH) <sub>2</sub>	0,075 - 0,175	
sérum – dospělí, 1,25 (OH) <sub>2</sub>	0,050 – 0,200	
sérum – léto – dospělí, 25-OH	50 – 300	
sérum – zima – dospělí, 25-OH	25 – 125	
sérum – léto – zdravé osoby, 25-OH	41,6 - 192,4	
<i>(95% interval)</i>		
<i>Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha</i>		

### Jiné prameny udávají tyto hodnoty

Referenční interval: 60 – 200 nmol/l (tj. cca 900 – 3000 IU; 1 IU ≡ 0,025 μg cholekalciferolu = 0,065 nmolů)

Těžký deficit: <25 nmol/l

Nedostatek: 25 – 60 nmol/l

Doporučená denní dávka pro doplnění (suplementaci) se pohybuje mezi 1000 – 2000 IU (hodnoty uváděné na farmaceutických výrobcích), ale existují i názory, že uvedená množství jsou nedostatečná a dávkování by mělo být vyšší (5000 – 20000 IU).

### Metody stanovení

Z preanalytického hlediska je vitamín D analytem velmi odolným, v literatuře uváděným jako „solid as rock“ (pevný jako skála): je stálý při laboratorní teplotě, odolný při transportu vzorků, vůči světlu i UV záření, vzorky snesou i mnohonásobné zamrazování a rozmrazování.



V praxi se stanovují *kalciferol*, *25-hydroxycholecalciferol* a *1,25-dihydroxycholecalciferol*. Vzhledem k absenci primárního standardu však není jisté, co konkrétně se při užití dané metody vlastně stanovuje.

Využívají se

- RIA metody,
- kombinace extrakce organickými rozpouštědly a chromatografických metod,
- kombinace HPLC a fotometrie v UV oblasti,
- vazebné testy na principu soutěživé (kompetitivní) vazby na *VDBP (Vitamin D-Binding Protein)BP* a
- vazebné testy na principu nesoutěživé vazby na receptory pro vitamín D.
- Nejvíce užívané metody jsou chemiluminiscenční imunochemické techniky a
- LC-MS/MS (kapalinová chromatografie s tandemovou hmotnostní spektrometrií), přičemž tato metoda je analyticky vhodnější k danému účelu.

V současné době dochází k poměrně vysokému nárůstu požadavků na stanovení vitamínu D, uvádí se, že mnohdy o 50 – 100%, případně i více oproti předchozímu stavu. Zlepšila se i technologie stanovení a začíná se prosazovat stanovení *25-hydroxycholecalciferolu*.

Jednou z posledních novinek na trhu v této oblasti je stanovení *25-hydroxycholecalciferolu* neboli *25-OH Vitamínu D* technikou jednostupňové imunanalýzy se zpožděnou chemiluminiscencí na mikročasticích (*One Step Delayed Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay, CMIA*) na imunochemických analyzátoch Architect fy Abbott.

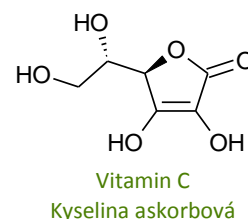
Standardizovaná metoda stanovení celkového vitamínu D na analyzátoch ADVIA Centauru je popsána na stránkách firmy Siemens. Tam je možno najít i video o metodě ([zde](#)).

### Vitamín C

Těžký deficit vitamínu C (kyseliny askorbové) se projevuje jako *skorbut* a je poměrně vzácný. Subklinický deficit je poměrně častý zvl. u starších lidí a prokazuje se *saturačním testem*.

Vitamín C se stanovuje v séru (plazmě) a v leukocytech, lze stanovit i v moči.

1. Pro stanovení v plazmě lze užít např. titraci 2,4 –dichlorfenolindofenolem (*Tillmansovo činidlo*). Výsledkem je změna **modrého zbarvení** na **růžové**. Metodu lze upravit i na fotometrické stanovení, existuje i modifikace ve formě testu na jazyku, kdy se měří čas potřebný k odbarvení původně **modrého zbarvení**
2. Pro stanovení v moči lze použít tvorbu osazonů kyseliny askorbové s 2,4-DNPH. Osazon je rozpustný v kyselině sírové. Výsledné **červené zbarvení** je fotometrovatelné při 540 nm. Místo DNPH se používá i diazotovaný 4-metoxy-2-nitranilin. K fotometrickému stanovení slouží i 2,4-dichlorfenol-indofenol, který se působením kyseliny askorbové odbarví.
3. Byly vyvinuty i techniky fluorimetrické a HPLC



### Doporučené denní dávky

C (askorbát) mg	Muži	Ženy
<50 let)	100	60
>50 let	90	75
parenterální potřeba /24 h	100	100

*Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha*

**Orientační referenční hodnoty**

C (askorbát)	Muži	Ženy
plazma [ $\mu\text{mol/l}$ ]	34 - 114	
leukocyty [ $\mu\text{g}/10^8$ leukocytů]	20 - 53	
leukocyty [fmol/leukocyt]	1,14 – 3,00	

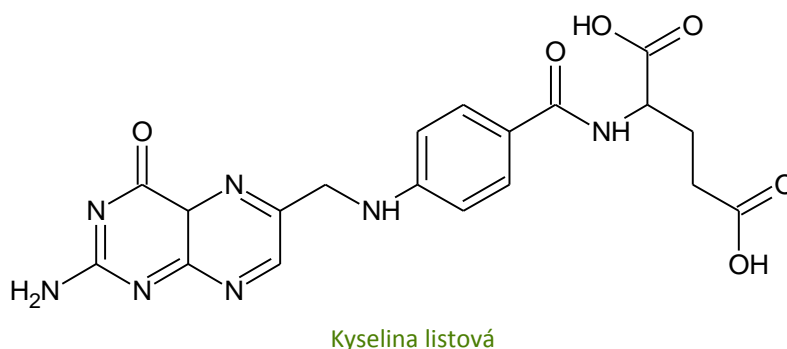
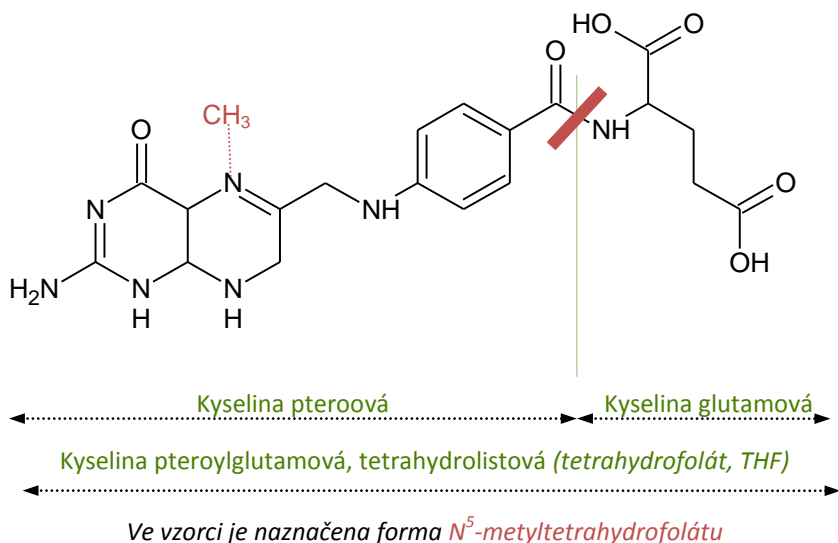
*Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha*

Z dalších vitaminů se v praxi poměrně často stanovují *kyanokobalamin* ( $B_{12}$ ) a *kyselina listová*, většinou ligandovými technikami (analyzátoři firem Abbott, DPC, Bayer/Siemens aj.)

**Kyselina listová a vitamín  $B_{12}$** 

Pojmy **folát** a **kyselina listová** jsou obecné termíny pro skupinu látek odvozených od kyseliny pterové. Na kyselinu pterovou jsou vázány glutamáty v počtu  $n = 1 - 6$ . Ve vzorci na straně 13-8 je  $n = 1$ . Biologicky aktivní jsou pouze redukované formy. V séru i dalších tělesných tekutinách se nacházejí různé formy kyseliny listové, nicméně ústřední látkou je  **$N^5$ -methyltetrahydrofolát**.

Tetrahydrofolát (*kyselina 6,7,8,9-tetrahydrolistová*) patří mezi koenzymy transferáz, přenáší jednouhlíkaté radikály, zúčastňuje se hlavně při biosyntéze purinů a pyrimidinů, při transmetylacích v metabolismu aminokyselin apod. V metabolismu kyseliny listové se uplatňuje kobalamin, což je součást vitamínu  $B_{12}$ .



**Deficit kyseliny listové může být následkem**

- absence střevních mikroorganismů (*střevní sterilizace*)
- nedostatečného příjmu ze střeva (*chirurgické zásahy, celiakie, malabsorpce*)
- nedostatku přívodu v potravě
- zvýšené spotřeby (*v těhotenství, při jaterních chorobách, nádorových onemocněních*)
- příjmu antagonistů kyseliny listové (*metotrexát*)
- protikřečové léčby (*kteřá vyžaduje zvýšenou potřebu kyseliny listové, zejména v době těhotenství*).

**Snížené hladiny** sérového folátu byly pozorovány i pacientů s psychickými poruchami a u těhotných žen, jejichž plod měl defekty neurální trubice. *Tyto poruchy se objevují čtyřikrát častěji u dětí, jejichž matky v těhotenství neměly dostatečný přívod kyseliny listové.* Dalšími projevy nedostatku kyseliny listové jsou megaloblastická anémie a byl zjištěn i vztah mírného deficitu folátu ke kardiovaskulárním onemocněním.

**Doporučené denní dávky**

Kyselina listová [mg]	Muži	Ženy
<50 let)	0,20	0,18
>50 let	0,40	0,40
těhotné ženy	-	0,60
parenterální potřeba /24 h	0,40	0,40

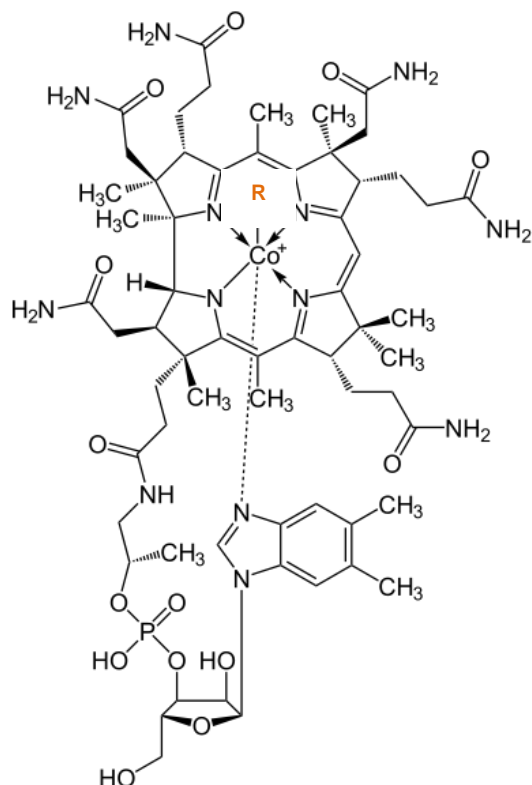
*Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha,*

**Orientační referenční hodnoty**

Kyselina listová	Muži	Ženy
sérum - novorozenci [ $\mu\text{mol/l}$ ]	0,016 – 0,072	
sérum - dospělí [ $\mu\text{mol/l}$ ]	>0,0135	
erytrocyty – dospělí [ $\mu\text{mol/l}$ ]	>0,360	

*Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha*

Také termín **vitamín B12**, podobně jako v předchozím případě, odkazuje na skupinu fyziologicky aktivních látek, které se chemicky nazývají *kobalaminy* či *korinoidy*.



Mají poměrně komplikovanou strukturu, která obsahuje *pyrolová* jádra seskupená kolem centrálního atomu kobaltu. Pyrolové uskupení připomínající *hem* se nazývá **korin**. Všechny sloučeniny s korinovým jádrem se nazývají **korinoidy**.

Na korin jsou dále navázány boční nukleotidový řetězec a (nad rovinou korinu) další dodatečný řetězec, na obrázku označený „R“.

### Kobalaminy

R = 5'-deoxyadenosyl: *koenzym B<sub>12</sub>*

R = CN: *kyanokobalamin, vitamín B<sub>12</sub>*

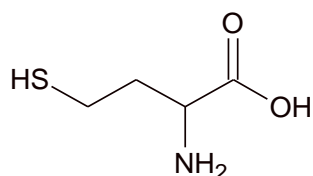
R = OH: *hydroxykobalamin, vitamín B<sub>12</sub>*

R = CH<sub>3</sub>-: *metylkobalamin,*

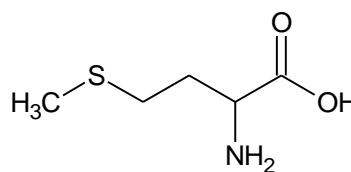
Podle: *Wikimedia: NEUROtiker*

Právě charakter dodatečných bočních řetězců vázaných na kobalt (nad rovinou korinu) odlišuje jednotlivé kobalaminy, např.:

- *Kyanokobalamin*, vitamín B<sub>12</sub>, obsahuje kyanidovou skupinu (R = CN), je stabilní sloučeninou a slouží jako referenční látka pro stanovení koncentrace sérových kobalaminů.
- *Hydroxykobalamin*, rovněž vitamín B<sub>12</sub>, obsahuje hydroxylovou skupinu (R = OH). Vitamín B<sub>12</sub> hraje důležitou roli v metabolismu mastných kyselin a alifatických aminokyselin.
- *5'-deoxyadenosyl kobalamin, koenzym B<sub>12</sub>*, má ve svém vzorci R = 5'-deoxyadenosyl; je fyziologicky důležitou formou a je obsažen zejména v cytosolu.
- *Metylkobalamin* (R = CH<sub>3</sub>) je formou dominující v séru. Přenáší metylovou skupinu z 5-metyltetrahydrofolátu na homocystein za tvorby methioninu, což je důležitý substrát pro další metabolické reakce (zde spolupůsobí kyselina listová; metabolismus viz např. [zde](#)).



homocystein



methionin

### Metabolismus vitamínu B<sub>12</sub>

Proces vstřebávání vitamínu B<sub>12</sub> je relativně složitý, uplatňuje se zde v žaludku kyselina chlorovodíková, pepsin a glykoprotein produkovaný slinnými žlázami v ústní dutině *haptokorin* (*R-binder protein, R factor, R-protein*), který umožňuje vitamínu B<sub>12</sub>, citlivému na kyselé prostředí, průchod žaludkem do duodena, kde je z komplexu uvolněn pankreatickou proteázou/proteinásou a v podstatně alkaličtějším prostředí tenkého střeva tvoří nový komplex s *vnitřním faktorem* (*intrinsic factor, gastric intrinsic factor, GIF, S-protein, IF*), který je tvořen parietálními buňkami žaludeční sliznice; tento komplex je vychytáván pomocí specifických

receptorů buňkami kartáčového lemu ilea; v enterocyty je opět uvolněn, dostává se do portální vény a část se váže na *transkobalamin II* (proteinový přenašeč kobalaminu syntetizovaný v endotelových buňkách cév) a v této formě, jako tzv. *holokobalamin* (*holotranskobalamin*, *aktivní B12*, *holoTC*), je přenášen krví ke všem buňkám. Zde se mění na jednu ze svých aktivních forem, tj. na adenosylkobalamin a metylkobalamin. Větší část kobalaminu se váže na *transkobalamin I* a *transkobalamin III*, proteiny syntetizované v granulocytech. *Transkobalamin III* dopravuje vitamín do jater, odkud se žlučí dostává do tenkého střeva a znovu podstupuje popsaný koloběh. Kobalamin vázaný na *transkobalamin I* představuje určitou zásobu vitamínu v plazmě. (Srovnej též s textem věnovaným kobaltu na str. 8-24 v kapitole *Vápník, hořčík, fosfor, železo a stopové prvky*).

Možnosti poruch vstřebávání jsou, jak je snad zřejmé, mnohé (achlorhydrie, neúčinnost vnitřního faktoru, poruchy terminálního ilea – Crohnova choroba, resekce apod.), a to se ještě mohou zúčastnit kompetice o vitamín některými parazity nebo střevními bakteriemi, případně i některé léky (kyselina p-aminosalicylová, některá antibiotika). V některých případech může i chybět přenašeč transkobalamin II.

### Nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> v organismu

Vitamín B<sub>12</sub> se částečně skladuje v parenchymových buňkách jater, část ve formě komplexu s transkobalaminem I v plazmě. Denní potřeba je relativně malá, 1 – 2 µg, deficit kobalaminu jako výsledek dietních zvyklostí není obvyklý, snad s výjimkou dlouhodobého striktního vegetariánství. Mechanismy vedoucí k nedostatku vitamínu B<sub>12</sub> jsou nastíněny v předchozím odstavci, mezi nejčastější příčiny patří neschopnost tvorby komplexu vitamínu s vnitřním faktorem (abnormální molekula IF, vrozený nedostatek IF, nedostatečná sekrece IF).

Nedostatek tohoto vitamínu u lidí vede k megaloblastické anémii, perniciózní anémii, poruchám metabolismu methioninu, narušení syntézy purinů a pyrimidinů, homocysteinurii, methylmalonové acidurii a různými neurologickými příznaky (zmatenost, zhoršená paměť, deprese aj.), může vést ke hromadění abnormálních lipidů v nervovém systému.

### Stanovení kyseliny listové a vitamínu B<sub>12</sub>

Metodou první volby stanovení folátu a vitamínu B<sub>12</sub> budou zřejmě vazebné testy, dostupné na většině imunochemických analyzátorů. Tím se tyto testy staly přístupnými i méně specializovaným pracovištím (v tomto oboru), např. oddělením klinické biochemie.

**Metoda ABBOTT:** ARCHITECT Active-B12 (Holotranskobalamin); na analyzátoch Architect, chemiluminiscenční detekce, stanovuje se biologicky aktivní forma.

### Doporučené denní dávky

B12, CN - kobalamin [µg]	Muži	Ženy
<50 let)		2,0
>50 let		2,4
parenterální potřeba /24 h		5,0
<i>Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha</i>		

### Orientační referenční hodnoty

CN - kobalamin	Muži	Ženy
sérum - novorozenci [nmol/l]	0,118 – 0,959	
sérum - dospělí [nmol/l]	0,162 – 0,694	
sérum – těhotné ženy [nmol/l]	-	<0,125
<i>Zdroj: Kolektiv autorů, Vitamíny a stopové prvky 2007, SEKK, Katedra klinické biochemie IPVZ Praha</i>		

## Obecné klinické poznámky ke kurzu Vitamíny

↓ **Hypovitaminóza, případně avitaminóza:** nedostatek či chybění určitého vitamínu; bývá doprovázena typickými příznaky; někdy se jedná o nedostatek více vitamínů najednou

↓ **Subklinická hypovitaminóza:** dá se prokázat pouze jako snížená koncentrace vitamínů v tělesných tekutinách nebo tkáních

Hypovitaminóza se rychleji vyvíjí u vitamínů rozpustných ve vodě (s výjimkou vitamínu B<sub>12</sub>), protože je tělo neskladuje.

### **Příčiny nedostatku (deplece) vitamínů:**

- nedostatečný příjem v potravě
- porucha absorpce v GIT
- porucha utilizace (využití)
- zvýšená potřeba vitamínů
- zvýšená degradace (inaktivace) či exkrece vitamínů

**Doporučená literatura k hlubšímu studiu:** Kolektiv autorů, *Vitamíny a stopové prvky 2007*, ČSKB ČLS JEP a SEKK spol. s r.o., Pardubice 2007, ISBN 978-80-254-1171-1

## Kontrolní otázky

1. Jak jsou definovány vitamíny? Platí tato definice pro všechny látky, které nazýváme vitamíny?
2. Jaké jsou metody měření hladin vitamínů?
3. Existují metody kdy nezjistíme přesně hladinu ale přesto víme zda se jedná o dostatečnou saturaci vitamínem?
4. Jaká je úloha vitamínů v organismu?
5. Jaké jsou současné názory na vitamín D? Je to pouhý vitamín? V kterém kurzu a v jakých souvislostech jste se již s vitamínem D setkali?
6. Co jsou to korinoidy a co o nich víte?
7. Jaké jsou klinické projevy změn hladin vitamínů?