

# Vitamíny skupiny B a ich terapeutické použitie v neurológii

P. Borecký, I. Buran, D. Borecká, D. Buranová

## Súhrn

Vitamíny skupiny B predstavujú chemicky rôznorodú skupinu biologicky aktívnych látok, ktorých objav spadá do prvej tretiny minulého storočia. Napriek mnohým experimentálnym i klinickým poznatkom o ich účinku sa často v klinickej praxi používajú empiricky či až intuitívne. Navyše – vo forme potravinových doplnkov sa konzumujú nekontrolovane. Vzhľadom na ich biologický potenciál, potvrdený v experimente, ale aj klinických štúdiách, súčasné poznatky o vitamínoch nabádajú k ich uváženenému používaniu. Klinické použitie vitamínov vo vysokých – terapeutických dávkach má racionálne pozadie, podporené RKŠ. Pri zohľadnení všetkých indikácií, individuálneho profilu pacienta vrátane komorbidít a ko-farmakoterapie, terapeutické použitie jednotlivých vitamínov pri rešpektovaní ich osobitostí môže byť pre pacienta veľkým prínosom. Dôležité je nielen rešpektovať dávku, ale aj dĺžku liečby vysoko dávkovanými vitamínmi. Na druhej strane podávanie multivitaminov/multiminerálov by nemalo byť univerzálne odporúčané, najmä nie seniorom vzhľadom na možné a potenciálne závažné komplikácie – od liekových interakcií až po stimuláciu onkogenézy.

## Kľúčové slová

vitamíny skupiny B – potravinový doplnok – biologické účinky vitamínov B – liečba – nežiaduce účinky – onkologické riziko – kardiovaskulárne riziko – medicína dôkazov

## Summary

**B vitamins and their therapeutic use in neurology.** The B-group vitamins present a chemically miscellaneous group of biologically active substances, the discovery of which dates back to the first third of the last century. Despite much experimental and clinical evidence concerning their effects, they are still used empirically or rather intuitively in clinical practice. Moreover, they are used as a food supplement without any supervision of healthcare providers. With regard to their biological potential, confirmed in experiments as well as in clinical trials, the current knowledge indicate prudent use. The clinical use of vitamins in high therapeutic doses is based on RCTs. Taking into account all indications, as well as the individual patient's profile (including all his/her co-morbidities and concomitant pharmacotherapy) therapeutic use of vitamins can be of great benefit for the patient. In the case of high-dose vitamin therapy, it is important to respect not only the dosage, but also the treatment duration. On the other hand, the use of multivitamin/multimineral supplements should not be widely recommended – especially in elderly persons as the use of such supplements can be associated with possible and potentially serious complications – starting with drug-drug interactions and ending with oncogenetic stimulation.

## Keywords

B-group vitamins – food supplement – biological effects of B-group vitamins – therapy – adverse effects – cancer risk – cardiovascular risk – evidence-based medicine

## ÚVOD

Vitamíny skupiny B predstavujú chemicky rôznorodú skupinu biologicky aktívnych látok, historicky taxonomicky označených ako vitamíny B1 až B12. Z pôvodných cca 15 „vitamínov“ – názvu, ktorý prvýkrát použil poľský biochemik Kazimír Funk a ktorý je fúziou slov „vitálny“ a „amín“, pri pôvodnej predstave, že sa jedná o látky podobné aminokyselinám – dnes radíme celkovo 8 vitamínov, ktoré spĺňajú podmienku, že si ich ľudský organizmus nevie vytvárať sám. Pôvodne sem patrili aj kyselina tioktová/alfa-lipoová, kyselina orotová, niektoré flavonoidy (napr. sily-

marín), karnitín a iné, ale novšie poznatky ich z tohto systému vylúčili, a tak zostali v systéme „voľné miesta“. Dnes do skupiny vo vode rozpustných vitamínov skupiny B zaraďujeme tiamín-B1, riboflavín-B2, niacín-B3, kyselinu pantoténovú-B5, pyridoxín-B6, biotín-B8, kyselinu listovú-B9 a kyanokobalamín-B12. Ich prirodzeným zdrojom je dosť rôznorodá skupina čerstvých potravín. Telo vitamíny spotreboáva v najrôznejších anabolických i katabolických procesoch, a preto je potrebné zaistiť ich pravidelný príjem. Z nutričného hľadiska bol preto zavedený pojem „odporúčaná denná nutričná dávka“ –

v krajinách EÚ ako Recommended Daily Amount (RDA), vo Veľkej Británii ako Reference Nutrient Intake (RNI), ktorá definuje dennú potrebu jednotlivých vitamínov, a to nielen z hľadiska ich dokázanej biologickej funkcie, ale aj z hľadiska bezpečnosti liečby. Keďže ide o relatívne „starú“ skupinu biologicky aktívnych látok, ktorá má svoje hlavné „objaviteľské obdobie“ už za sebou a na dlhšiu dobu akoby „vypadla“ zo záujmu vedcov a výskumu, len posledné obdobie vnáša pomaly novú systematizáciu vitamínov v zmysle ich terapeutického používania, ako aj nové poznatky o ich účinkoch a bezpečnosti.

Tento prechodný nezáujem odbornej verejnosti a regulačných úradov otvoril dvere nekontrolovateľnému využívaniu vitamínov ako všadeprítomných a voľne dostupných potravinových doplnkov, ktorých pravidelné užívanie sa stalo synonymom „moderného“ či „správneho“ životného štýlu a dnes sa odhaduje, že až **1/3 dospelaj populácie „západného sveta“ multivitamíny užíva denne** [1]. „Kreativita“ marketérov vniesla enormný chaos a deformáciu v interpretácii významu, indikáciách a účinku vitamínov. To nakoniec viedlo najprv regulačné úrady v jednotlivých krajinách, neskôr samotnú Európsku liekovú agentúru k zjednaniu nápravy v zmysle legislatívnych opatrení, ktoré viedli k „vyčisteniu“ marketingových tvrdení jednotlivých potravinárskych či kozmetických firiem. Uplatnenie týchto usmernení bolo akceptované aj našimi regulačnými úradmi a došlo k naplneniu u nás už dávno platného zákona, ktorý síce zakazoval prokla-

movat liečebné účinky potravinových doplnkov, ale v praxi bol kompletne ignorovaný. Je tiež pozoruhodné, že aj časť odbornej verejnosti (lekári) nediferencuje medzi voľne predajnými liekmi (definovanými množstvom účinnej látky, dávkovaním a indikáciami registrovanými ŠÚKL) a potravinovými doplnkami, ktoré zo zákona nemôžu obsahovať potrebné účinné terapeutické množstvo liečiva, ktorého prítomnosť navyše nikto z kvantitatívneho či kvalitatívneho hľadiska negarantuje (u potravinových doplnkov sa garantuje len hygiena výroby, ale nie napr. stabilita a obsah účinnej látky, technológia výroby...) (tab. 1) [61]. Preto považujeme za potrebné opätovne prehodnotiť naše chápanie vitamínov a ich používanie, a to nielen z hľadiska dávkovania, potvrdenej účinnosti a indikácie, ale aj z hľadiska bezpečnosti a možných liekových interakcií, ktorých pribúda vzhľadom na rozširujúce sa portfólio farmakoterapie.

## VŠEOBECNÁ CHARAKTERISTIKA VITAMÍNOV SKUPINY B

Vitamíny sú vo všeobecnosti definované ako komponenty výživy, ktoré však nemajú štruktúrnu funkciu, ich katabolizmus nie je zdrojom energie pre funkciu ostatných bunkových systémov, ale majú vysoko špecifické funkcie v rôznych katabolických i anabolických procesoch. Mnohé fungujú ako enzymatické kofaktory (tiamín B1, riboflavín B2, niacín B3, pantotenát B5, pyridoxín B6, folát B9, kyanokobalamín B12), niektoré sú súčasťou red-ox systémov a majú úlohu antioxidantov (B2, B3, B5). Vitamíny B skupiny sú rozpustné vo vode a okrem vitamínu B6, B9 a B12 sa neukladajú v tele do zásoby a prebytok sa vylučuje močom. Väčšina z nich sa vstrebáva pasívnym transportom na základe koncentračného gradientu (B1, B3, B5, B6, B8, B9, B12), niektoré vyžadujú aj aktívny transport, resp. sa vstrebávajú oboma mechanizmami (B1, B3, B9, B12). Je dôležité vedieť, že

**Tab. 1. Deklarované vs reálne množstvo vitamínu B6 v 16 vybraných farmaceutických multivitamínových výrobkoch a potravinových doplnkoch (HPLC) [61].**

Vzorka	Deklarované množstvo B1 v tbl (mg)	Zistené množstvo B1 (mg)	% z deklarovaneho množstva
liek 1	2	0,8275	41,37
liek 2	5	2,2670	45,34
liek 3	3	5,1973	173,24
liek 4	5	4,3892	87,79
potravinový doplnok 1	1	0,4456	44,56
potravinový doplnok 2	0,7	0,3754	53,63
potravinový doplnok 3	1	0,5449	54,49
potravinový doplnok 4	2	1,3811	69,05
potravinový doplnok 5	1,2	0,4720	39,33
potravinový doplnok 6	2,6	0,6820	26,23
potravinový doplnok 7	0,37	nenamerané	0
potravinový doplnok z prirodzených zdrojov 1*	1	0,4001	40,01
potravinový doplnok z prirodzených zdrojov 2*	nedefinované množstvo „viacerých B vitamínov“	nenamerané	0
potravinový doplnok z prirodzených zdrojov 3*	nedefinované množstvo „viacerých B vitamínov“	nenamerané	0
potravinový doplnok z prirodzených zdrojov 4*	nedefinované množstvo „viacerých B vitamínov“	nenamerané	0
potravinový doplnok z prirodzených zdrojov 5*	nedefinované množstvo „viacerých B vitamínov“	nenamerané	0

\*extrakty zo žeň-šeňu, riasy spirulliny a iných rastlín

samotná skladba a spracovanie potraviny, niektoré ochorenia zažívacieho traktu, antibiotická liečba, ale aj samotný proces starnutia organizmu spre-vádza znížená biologická dostupnosť mnohých vo vode rozpustných vitamínov. V 60. rokoch sa syntetizoval u nás zatiaľ jediný dostupný v tuku rozpustný vitamín B1-benfortiamín, ktorý má v porovnaní s vo vode rozpustným vitamínom B1 takmer 4-násobne vyššiu biologickú dostupnosť, čo sa prejavuje dosahovaním 5-násobne vyšších plazmatických koncentrácií [2].

### CHARAKTERISTIKA VITAMÍNOV B SKUPINY A HLAVNÉ PREJAVY ICH DEFICITU

**Tiamín (B1)** – jeho zásoby v organizme sú malé – cca 25 – 30 mg – a nachádzajú sa predovšetkým v metabolicky vysokoaktívnych tkanivách – najmä kostrovom a srdcovom svale, pečeni, mozgu, obličkách. V prípade zastavenia dodávky do organizmu dochádza k úplnému vyčerpaniu zásob do 2 – 3 týždňov. Výrazný nedostatok tiamínu spôsobuje ochorenie beri-beri, ktoré sa prejavuje typicky ako tzv. suchá forma s dominanciou neurologických príznakov – alebo ako vlhká forma, charakterizovaná obrazom kardiálneho zlyhávania. V západných krajinách je obvykle jeho nedostatok spôsobený alkoholizmom (alkohol pôsobí redukciu jeho absorpcie a zvyšuje jeho vylučovanie ľadvinami) a poruchou výživy (kvalita stravy) alkoholika, ale môže byť klinicky manifestný aj pri jeho neadekvátnej suplementácii pri totálnej parenterálnej výžive, resekciiach gastrointestinálneho traktu, pri extrémnej karbo-hydrátovej diéte, pri chronickej dialýze, používaní kľúčkových diuretik (kardiaci!), ale aj pri užívaní metylxantínových derivátov (káva, čaj, teofylín...), pri ťažkých generalizovaných infekciách či po chemoterapii [3]. Podrobne je zmapovaný jeho deficit u diabetikov oboch typov, kde dosahujú zásoby tiamínu často len 1/4 hodnôt zdravej populácie. Na jeho karencii sa môžu podieľať aj straty

potom – u športovcov, ale aj diabetikov. Tiamín sa vstrebáva v proximálnom úseku tenkého čreva, a to jednak pasívnou difúziou (pri intraluminálnom obsahu > 1 umol/l) alebo pri nižších koncentráciách aktívnym transportom. Geneticky podmienená porucha vstrebávania na úrovni aktívneho transportu tiamínu je podmienená polymorfizmom génu kódujúceho tiamínový transportér (ThTr1+2) enterocyty. Táto mutácia je zodpovedná aj za „na tiamín reagujúcu megaloplastickú anémiu“ (TRMA). U extrémne ťažkých deficitov a často prítomného etylizmu dochádza až k neuropsychickému Wernicke-Korsakoffského syndrómu. Príznaky deficitu vitamínu B1 kolíšu v závislosti od jeho hĺbky. Z **neurologického hľadiska** sa prejavuje najmä ako celková slabosť, vertigo, myalgia, svalová atrofia, znížená tolerancia bolesti, periférna neuropatia. Tieto prejavy sprevádzajú poruchy vyššej nervovej činnosti v zmysle zníženej psychickej výkonnosti, nespavosti, emočnej instability a náladovosti, niekedy až strata sociálnych väzieb či úzkostné či fobické stavy. Tiamín je antagonist acetylcholínu, preto môže zvyšovať účinok neuromuskulárnych blokátorov.

**Riboflavín (B2)** – vstrebáva sa aktívnym, na ATP závislým mechanizmom v tenkom i hrubom čreve. Jeho celotelové zásoby predstavuje jeho aktívna forma – koenzým flavín-mononitrát (FMN) a flavín-adenín-dinukleotid (FAD). Jeho celotelové zásoby – predovšetkým v pečeni, obličkách a srdci – stačia kryť metabolické potreby organizmu 2 – 6 týždňov [3]. Medzi najčastejšie príčiny jeho deficitu v našich podmienkach patrí podobne ako u tiamínu alkoholizmus. Riboflavín je kľúčový koenzým antioxidantných bunkových systémov katalyzovaných flavoenzymami (oxidázy a katalázy), ktoré práve etanol vyčerpáva. **Hlavné neurologické príznaky jeho deficitu** sa prejavujú ako svalová slabosť, ataxia a paralýza, u plodov a detí sa manifestuje malformáciami, odumretím, resp. oneskoreným rastom a maturáciou.

**Niacín (B3)** – vstrebáva sa aktívnym i pasívnym transportom v celej hornej

časti GIT v podobe kyseliny nikotínovej a nikotínamidu. Afekcie tejto časti zažívacieho traktu môžu prispieť ku karencii. Jeho deficit sa popisuje najčastejšie v súvislosti s nadmerným konzumom komponentov výživy vyrobených z kukurice, hoci u natívnych Američanov (indiánov) sa nevyskytuje. Klinicky významná je skutočnosť, že organizmus si vie niacín vytvoriť aj sám konverziou z aminokyseliny tryptofanu. Niacín má podobne ako vitamín B2 funkciu koenzýmu vo viac ako 200 reakciách metabolizmu cukrov, tukov a bielkovín, kde je súčasťou red-ox systémov. Má úlohu aj pri reparácii nukleových kyselín. Známy je jeho hypolipemizujúci účinok predovšetkým na subfrakcie lipoproteínov s obsahom triacylglycerolov. Za najznámejší prejav deficitu niacínu sa udáva pellagra („drsná koža“), známa tiež ako choroba 3D: demencia, diarrhoe, dermatitis (prípadne „4D“ = 3D + death), často sprevádzaná aj obrazom kardiomyopatie podobne ako pri deficite B1. K typickým trofickým zmenám kože dochádza najmä na plochách vystavených slnečnému žiareniu, kde sa tvoria až otvorené defekty. Podobne sa tvoria slizničné defekty zažívacieho traktu, ktoré sú zodpovedné za GIT symptomatológiu i anemizáciu [3]. **Z neurologických príznakov** to býva najmä únava, cefalea, závrate, iritabilita a tremor. Treba ale povedať, že výskyt pellagry je spojený s celkovou malnutriáciou, ktorá je častá najmä v rozvojových krajinách, kým v našich podmienkach sa môže vyskytovať najmä ako kombinovaný vitamínový deficit v súvislosti s malnutriáciou alkoholikov. Niacín zvyšuje vplyv tryptofanu na hladinu serotonínu v CNS. Liečbu niacínom 1 g/deň sprevádza nižší výskyt psychotických príznakov a zábrana relapsu akútnej schizofrénie [4]. Niacín môže týmto mechanizmom pôsobiť aj antidepresívne.

**Pantoténová kyselina (B5)** – je dôležitou súčasťou acylačnej skupiny koenzýmu A a proteínu prenášajúceho acylové skupiny (ACP). Je potrebná k metabolizmu mastných kyselín, ami-

nokyselín a cukrov. Z biologických účinkov je známy jej cholesterol znižujúci účinok, zmiernenie rannej stuhnutosti kĺbov u revmatoidnej artritídy, lepšie hojenie rán a epitelizácie. **Z neurologických príznakov** jej deficit vzácnne sprevádza pocit slabosti, insomnie, udáva sa pocit pálenia a parestézie dolných končatín, v ťažkých prípadoch ataxia až paralýza.

**Pyridoxín (B6)** – jeho aktívna forma – pyridoxal-fosfát – sa ako koenzým podieľa na mnohých kľúčových funkciách organizmu, ako sú rast, rozvoj kognitívnych funkcií, pocit únavy, ale aj syntéza steroidných hormónov či funkčnosť imunitného systému. Je kľúčovým kofaktorom glykogén-fosforylázy, ktorá je dôležitá z hľadiska glykogenolýzy a glukoneogenézy v energetickom metabolizme svalstva. Z metabolických funkcií, na ktorých sa spolupodieľa, sú ďalej dôležité transaminačné, transulfuračné reakcie (vzťah k metabolizmu homocysteínu!), účasť na konverzii niacínu z tryptofanu, syntéza histamínu, neurotransmitterov dopamínu, serotonínu, noradrenalinu a GABA [3]. Epidemiologické štúdie ukázali, že prítomnosť pyridoxínu v organizme nad medián rozpätia vo vzorke sa spája so znížením výskytu rakoviny pľúc i kolorekta [5,6]. Taktiež sa zúčastňuje v procese syntézy sfingolipidov a sfingomyelínu nervového tkaniva a regulácii génovej expzie [7]. Klinicky manifestná karencia býva zriedkavá, nakoľko je hojne zastúpený v potrave. Jeho telesné zásoby, z ktorých 80 % predstavuje svalový pool, je odhadovaný na 40 – 150 mg, ktoré by mali stačiť na 2 075 dní [8]. Jeho nedostatok znižuje humorálnu i celulárnu imunitu. Medzi typické klinické prejavy deficitu B6 sa radí celková slabosť, spavosť, cheilitída, glositída a stomatitída a porucha bunkovej imunity, u žien **pre-menštruačný syndróm** – komplex somatických a psychických príznakov, na ktorých participujú aj zmeny v produkcii neurotransmitterov. **Typickým neurologickým prejavom** deficitu je periférna neuropatia. U niektorých kongenitálnych foriem porúch metabolizmu

pyridoxínu alebo u nedostatočného príjmu pyridoxínu v potrave u detí (< 100 mg/deň) sa nedostatok klinicky manifestuje ako tzv. **na pyridoxín reagujúca epilepsia**, zapríčinená abnormálnou syntézou inhibične pôsobiacej GABA a pyridoxín tu má antikonvulzívny účinok.

**Biotín (B8)** – sa tvorí črevnou mikroflórou a vstrebáva sa pasívnym i facilitovaným transportom. Jeho najväčší pool v organizme sa nachádza v pečeni, kde je súčasťou mitochondriálnej acetyl-CoA-karboxylázy. Vstupuje do metabolizmu všetkých základných substrátov ako kofaktor karboxyláz a uplatňuje sa aj ako regulátor expzie génov a bunkového cyklu [3]. Nedostatok biotínu sa zriedka pozoruje po konzumácii surových vajec, ktoré obsahujú biotín viažuci proteín – avidín – a inhibujú jeho absorpciu. Z príznakov deficitu sa udávajú suchá koža, dermatitída a glositída, hypercholesterolémia a steatóza pečene, zriedka arytmie. **Z neurologických príznakov** únava, depresie a **myalgie**.

**Kyselina listová (B9)** – jej význam je najlepšie definovaný z hľadiska možnej prevencie kongenitálnych defektov neurálnej trubice a rázštetu podnebia, úlohy v metabolizme homocysteínu ako rizikového faktora kardio- a cerebrovaskulárnych ochorení a podpory rastu epiteloidných buniek (erytropoéza...). Jej najvyužiteľnejším zdrojom sú živočíšne zdroje potravín, čo koreluje aj s poklesom jej vstrebávania **pri deficite železa, zinku a askorbátu**. Kyselina listová sa na úrovni enterocyty vstrebáva aktívnym transportom dnes známymi 3 prenášačmi. Koncentruje sa najmä v pečeni (5 – 10 mg) a táto rezerva kryje potreby organizmu 1 – 3 mesiace [3]. Jeho využiteľnosť a efekt na hladinu homocysteínu v organizme podmieňujú aj niektoré polymorfizmy enzýmov jeho metabolickej cesty (Folyl konjugázy, MTHF reductázy, DH-folát reductázy, reductázy metionín-syntázy) [9–11]. Folát je kľúčový v metabolizme aminokyselín a nukleotidov, v procesoch metylácie substrátov a v erytropoéze. Z jeho najznámejších prejavov deficitu treba

spomenúť megaloblastickú anémiu, fetálne poruchy vyzrievania neurálnej rúry a hyperhomocysteinémiu (spolu s B6 a B12), pri ľahších deficitoch len kožné prejavy. **Z neurologického hľadiska** je dôležité vedieť, že liečba megaloblastickej anémie folátom bez doplnenia vitamínu B12 môže vystupňovať poruchu kognitívnych funkcií, sprevádzajúcich neuro-anemický syndróm pri karencii B12. V kontexte vzťahu karencie folátu a rizika kongenitálnych neurálnych defektov treba mať na pamäti, že antiepileptiká môžu uplatňovať svoj teratogénny potenciál práve cez interakciu s folátom [12,13]. Preto je jeho podávanie indikované najmä u ohrozených matiek epileptičiek. Prevencia spočíva v podávaní folátu v dávke 1 g denne [14], v niektorých krajinách sa preventívne fortifikujú potraviny. Z hľadiska vzťahu hladiny folátu (a vitamínov B6 a B12) k aterosklerotickým komplikáciám sa nepotvrdil priaznivý dopad zníženia sérových hladín homocysteínu týmito vitamínmi na výskyt cievnych príhod [15–17], ani spomalenie progresie aterosklerotických lézií v karotickom riečisku [18]. Nepotvrdil sa ani priaznivý vplyv redukcie hyperhomocysteinémie na psychiatrické a neurodegeneratívne ochorenia, ktoré hyperhomocysteinémia sprevádza [19,20].

**Vitamín B12** – je úhrnný názov pre skupinu pre človeka dôležitých koronoidov: metylobalamínu, adenozylobalamínu, kyanokobalamínu a aquokobalamínu. K svojmu vstrebávaniu výhradne zo zdrojov živočíšnej povahy sa viaže vitamín B12 najprv na tzv. R-proteín (glykoproteín), obsiahnutý v slinách, ktorý ho chráni pred aciditou žalúdka a z ktorého je proteolytickými enzýmami uvoľnený v tenkom čreve, kde sa naviaže na „intrinsic factor“ (IF) – tiež glykoproteín tvorený parietálnymi bunkami žalúdka. Vstrebáva sa jednak aktívnym mechanizmom po väzbe komplexu B12-IF na špecifický receptor, jednak pasívnou difúziou. Hoci tento mechanizmus je zodpovedný za cca 1 % vstrebávaného B12 z potravy, využíva sa

pri perorálnej liečbe vysokými dávkami (> 500 µg/deň). Celkové telové zásoby B12 (pečeň, svaly, srdce, mozog, hypofýza...) sa odhadujú na 2 – 5 mg a sú schopné pokryť potreby organizmu až niekoľko rokov. Keďže sa vylučuje predovšetkým žlčou, entero-hepatálny obeh predstavuje významný mechanizmus jeho uchovania v organizme. Vitamín B12 je kľúčový kofaktor premeny metionínu na S-adenozylmetionín (SAM), ktorý je primárnym donorom metylovej skupiny vo väčšine neuronálnych metylačných reakcií vrátane syntézy **neurotransmiterov** (katecholamíny), bielkovín, nukleových kyselín, **fosfolipidov** či **myelínu** [3].

Medzi najčastejšie príčiny deficitu vitamínu B12 v našich podmienkach patria afekcie GIT znižujúce tvorbu „intrinsic“ faktora a meniace žalúdočnú aciditu (atrofická gastritída, infekcia *Helicobacterom pylori*, gastrinómy...), malabsorbčné syndrómy, črevné parazitózy, chronická pankreatitída, urémia, chronický etylizmus, ale aj napr. vegánska diéta či znížený príjem v materskom mlieku u nekojených dojčiat. Absorpcia z GIT klesá taktiež vekom v súvislosti s atrofiou žalúdočnej sliznice a následnom poklese tvorby intrinsic faktora. Klinicky dôležitá je skutočnosť, že **liečba diabetu metformínom**, ktorý je bazálnym liekom u každého diabetika 2. typu, ako i u niektorých pacientiek s polycystickými ováriami, spôsobuje **pokles telových zásob vitamínu B12**, a preto by jeho koncentrácie mali byť monitorované [21].

Deficit rezultuje do makrocytovej anémie (niekedy s ikterom), periférnej neuropatie a porúch kognitívnych amnestických funkcií, ktoré tvoria spolu **neuro-anemický syndróm**. V ťažších prípadoch sa môžu vyskytovať až manické a psychotické poruchy. Keďže B12 je epitelizačný faktor, okrem porúch erytropoézy sú prítomné poruchy aj iných epitelových tkanív. Typická je „Hunterova glositída“. Úzky je vzťah k už spomínanej hyperhomocysteínemii. **Z neurologických prejavov** býva prítomná senzitivná periférna neuropatia typicky

s poruchou vibračnej citlivosti a pozitívnym Babinského reflexom, vzácne až ataxia a miešne lézie. Z neuropsychických príznakov bývajú prítomné poruchy kognitívnych funkcií, znížená schopnosť koncentrácie a poruchy pamäte.

### VITAMÍNY? KEDY? KOMU? KOLKO? AKO DLHO?

Je logické, že poznajúc význam jednotlivých vitamínov, akcentovaný všadeprítomnou reklamou či nespočetnými webovými stránkami propagujúcimi „správny životný štýl“, lekár (ale aj „edukovaný“ laik) siahne po vitamínoch s cieľom podporiť pacientov organizmus či už v boji proti konkrétnej chorobe, či ponúkanej nádeji v podobe deklarovaných „preventívnych účinkov“ dlhodobého užívania. Odhliadnuc od stavov, kedy je príčinou výsledného klinického stavu absolútny nedostatok konkrétneho vitamínu a jeho dodanie do organizmu predstavuje kauzálnu liečbu, v ostatných situáciách sa opierame skôr len o pocit, že mať „správnu hladinu vitamínu“ má preventívny účinok predovšetkým proti kardiovaskulárnym a onkologickým ochoreniam. Tento predpoklad sa oprávnene opiera o viaceré klinické epidemiologické štúdie, ktoré preukázali, že probandi, ktorí mali hodnoty koncentrácií sledovaných vitamínov nad priemerom nameraného rozpätia v štúdiovej populácii, vykazovali nižší výskyt sledovaného javu (napr. karcinóm pľúc a B6 [6], Alzheimerova choroba a holotranskobalamín – aktívna forma B12 [22,23], kongenitálne defekty neurálnej trubice a B9, kardio- a cerebrovaskulárne príhody a hyperhomocysteínémia a B9). Nakoľko sa v niektorých štúdiách zohľadňovali aj stravovacie návyky (denný prísun natívnych vitamínov), vyvstala nová otázka, či malé množstvo syntetického vitamínu je biologicky plne ekvivalentné malému množstvu prirodzeného vitamínu, obsiahnutého v naturálnych zdrojoch. Niektoré štúdie poukázali aj na možnosť, že multivitamínové prípravky vôbec nemusí merateľne ovplyvniť

množstvo vitamínu v organizme a ani klinické výstupy [24,25]. Natíska sa aj viac farmakologických otázok, okrem iného aj interakcie jednotlivých zložiek – najmä s obsahom kovov (Fe, Mg, Cu, Zn), ktoré môžu oxidačne modifikovať ostatné komponenty, ale do úvahy prichádzajú aj farmakokinetické interakcie. Posledná meta-analýza 2 240 odborných článkov vrátane výsledkov 50 randomizovaných štúdií s celkovo 294 478 účastníkmi (z toho 156 663 v aktívnych skupinách) s vitamínmi **B6, B9, B12, C, D, E, beta-karoténom a selénom** vo forme izolovaných, ale aj multivitamínových prípravkov, často v kombinácii s prídavnou suplementáciou kalcia, koenzýmu Q10, omega-3-MK ai, **nepotvrdila všeobecne priaznivý vplyv intervencie na kardio- a cerebrovaskulárne príhody a mortalitu**. Jedine v dizajnovane „kvalitných“ randomizovaných a placebom kontrolovaných štúdiách, kde bol vitamín dodávaný priamo výrobcom, suplementácia vitamínom B6 (3 – 100 mg/deň) bola asociovaná s poklesom kardiovaskulárnej mortality a priaznivý efekt suplementácie vitamínu E (400 IU/deň, n = 1 434 DM pacientov) sa prejavil na poklese rizika vzniku infarktu myokardu [26].

Viac nekludu v spojitosti s užívaním multivitamínových či multimikronutrientových prípravkov vniesla štúdia „**lowa Women’s Health Study**“ v súbore 38 772 žien s priemerným **vekom 61,6 roku** pri zaradení, ktoré boli sledované v období 1986 – 2008 (22 rokov). V tejto štúdií ženy, ktoré užívali v rámci dlhodobej suplementácie multivitamínové prípravky s obsahom vitamínu **B6, B9**, železa, magnézia a zinku, mali **o 3 – 6 % vyššiu celkovú mortalitu** v porovnaní v tými, ktoré multivitamíny neužívali. Pre tie, ktoré užívali v prípravkoch aj meď, bolo riziko úmrtia z akejkolvek príčiny vyššie dokonca o 18 %. **Absolútne riziko úmrtia pre osoby užívajúce akýkoľvek multivitamínový prípravok vzrástlo o 2,4 %** [27]. Tieto výstupy neoslabili ani „pozitívne“ výsledky „**The Physicians’ Health Study II**“, ktoré v randomizovanej štúdií v súbore

14 641 amerických lekárov v období 1997 – 2011 (13 rokov) priniesli u „užívačov“ multivitamínov 1,3% pokles výskytu akéhokoľvek karcinómu (predovšetkým kolorektálneho) [28]. Štúdiu sa však vytýkajú silné metodologické nedostatky, ktoré neumožňujú jednoznačne akceptovať výstupy ako referenčné [29]. Populačná štúdia **NIH-AARP Diet and Health** v súbore 295 344 mužov poukázala na signifikantný vzostup výskytu rakoviny prostaty u tých jedincov, ktorí užívali multivitamíny viac ako 7× týždenne a ktorí užívali separátne aj folát (RR 1,32; 95% CI 1,06 – 1,65; p = 0,01) [30]. Keďže multivitamíny štandardne obsahujú viac-menej všetky vitamíny, na rizikom profile sa môžu podieľať – pochopiteľne – aj iné komponenty – predovšetkým vitamíny A a E, ale aj vitamín C. Omenn et al testovali priaznivý efekt kombinácie vitamínov A a E u 18 314 amerických fajčiarov a pracovníkov s expozíciou azbestu. V aktívnej skupine došlo k 1,28-násobnému zvýšeniu rizika vzniku pľúcnej rakoviny [31]. Iná **Women's Health Study (Massachusetts)** v 2-ročnom sledovaní v súbore 39 876 žien vo veku nad 45 rokov nepotvrdila preventívny účinok **vitamínu A** vo vzťahu ku kardiovaskulárnym ochoreniam, ale bol taktiež pozorovaný – hoci nesignifikantný – vzostup kardiovaskulárnej (RR: 1,03) a **onkologickej mortality** (RR: 1,11) – predovšetkým CA pľúc [32]. Meta-analýza 19 RKŠ so súborom viac ako 135 000 jedincov preukázala, že **dávky vitamínu E > 400 IU/deň zvyšujú celkovú mortalitu oproti placebo o 39 – 74 úmrtí/10 000 osôb**, pričom riziko stúpa už od 150 IU/deň [33]. Ale aj **dávkovanie vitamínu C v dávke 500 mg** denne po dobu 18 mesiacov u 573 žien stredného veku zvyšovalo 2,5-násobne **výskyt aterosklerotických lézií karotického riečiska** u nefajčiarov a 5-násobne u fajčiarov [34,35] a u 1 900 postmenopauzálnych diabetičiek **vitamín C zvyšoval lineárne v závislosti od dávky výskyt koronárnej choroby srdca, cievnej mozgovej príhody a kardiovaskulárnej mortality**

[36]. Podobne sú istým prekvapením výsledky meta-analýzy, ktorá v súbore takmer 30 000 jedincov zistila, že **suplementácia kalcium**, indikovaná z osteologických indikácií samostatne alebo spolu s **vitamínom D**, zvyšuje **riziko infarktu o 30 %**, resp. v kombinácii **riziko infarktu a cievnej mozgovej príhody o 20 %** [37]. Samozrejme – dávkové množstvá v multivitamínových prípravkoch sa môžu výrazne líšiť od simultánne podávaných mikronutrientov.

Ak sú nepriaznivé výstupy Iowa Women's Study pravdou, je potrebné prehodnotiť odporúčania a indikácie pre používanie vitamínov, ale aj reklamu multivitamínových prípravkov prinajmenšom v spôsobe ich doterajšieho – dlhodobého užívania, nakoľko **až 1/3 dospelaj populácie multivitamíny/multiminerály užíva** [1,38].

Otázkou teda naďalej zostáva, kedy, koho, ako a čím suplementovať, resp. liečiť. Z uvedených údajov vyplýva, že **univerzálne odporúčanie dlhodobého užívania multivitamínov nie je opodstatnené a môže byť spojené s rizikom výskytu nežiaducich účinkov**. Otázkou je, či denné odporúčané dávky, ktoré multivitamíny v sebe obsahujú, nemožno s možno o niečo vyšším ekonomickým zaťažením pre pacienta odporúčať vo forme investície do kvalitnejšej a rôznorodnejšej stravy.

## VITAMÍNY SKUPINY B A MEDICÍNA DŮKAZOV V OBLASTI PRAKTICKEJ NEUROLÓGIE

Ak odhliadneme od známych klinických stavov súvisiacich s karenciou vitamínu, kde podávanie jeho vysokých dávok predstavuje kauzálnu liečbu, je na mieste položiť otázku, či možno vitamíny považovať vo všeobecnosti za lieky. A ak áno, ako ich dávkovať?

V najširšej miere boli v randomizovaných klinických štúdiách v poslednej dekáde hodnotené vysokodávkované vitamíny **B6, B9 a B12**, a to predovšetkým pri testovaní **homocysteínovej hypotézy**. Táto predpokladala, že ovplyvnením homocysteínu dôjde k zníženiu

kardio- a cerebrovaskulárneho rizika, ako aj spomaleniu neurodegeneratívnych procesov v CNS. Aj keď výskum ešte pokračuje, zdá sa, že tento mechanistický princíp v prevencii a liečbe nefunguje dostatočne a meta-analýza 8 intervenčných štúdií so súborom 37 485 pacientov napriek 25% poklesu homocysteínu nepreukázala klinický benefit liečby [39]. Podobne nepriaznivé výsledky priniesla v kontexte homocysteínovej hypotézy v štúdiu 2 056 amerických vojnových veteránov s pokročilým **obličkovým ochorením**. Kombinovaná liečba vitamínmi **B6** (100 mg/deň), **B9** (40 mg/deň) a **B12** (2 mg/deň) navodila nesignifikantný trend k zvýšeniu celkovej mortality, minimálny trend k redukcii infarktu a **NCMP**, ale zvýšila trend počtu amputácií, trombóz počas dialýzy i skrátenie doby po terminálne zlyhanie obličiek [40]. Použitie vitamínu **B6** (25 mg/deň) spolu s **B9** (2,5 mg/deň) a **B12** (1 mg/deň) v súbore 238 diabetikov v randomizovanej, dvojitozaslepanej štúdiu **DIVINE** v priemere v 36-mesačnom sledovaní sprevádzala **akcelerácia poklesu obličkových funkcií** a až 2-násobne vyšší výskyt združeného sekundárneho koncového parametra (AIM, **NCMP**, revaskularizácia a celková mortalita) [41].

Hoci **fortifikácia potravín folátom** jednoznačne **znižila výskyt kongenitálnych neurálnych defektov**, dlhodobé užívanie folátu v dávke > 400 µg/deň so môže spájať so zvýšeným **rizikom adenokarcinomu prsníka a kolorekta** [42].

**Vitamín B2** sa ukázal byť účinný v **prevencii migrény** u dospelých i detí v randomizovaných, placebom kontrolovaných klinických štúdiách v dávke 50 – 200 mg/deň, ale jednalo sa zväčša o malé štúdie [43,44].

**Vitamín B3** potvrdil svoj **hypolipemizujúci účinok** vo viacerých štúdiách so sledovanými kardiovaskulárnymi koncovými parametrami. Meta-analýza 11 štúdií s celkovým počtom 6 600 pacientov, liečených niacinom bez alebo v kombinácii so statínom, potvrdila priaznivý vplyv na kardiovaskulárne príhody v zmysle 24 – 25% redukcie koronár-

ných a náhlych cievnych mozgových príhod, ako i **regresie aterosklerotických lézií na karotickom riečisku** [45]. Ale podobne ako u statínov – liečba niacínom sa spája s **rizikom akcelerácie vzniku diabetu**. Prekvapením však boli nedávno publikované výsledky štúdie HPS2-THRIVE, ktoré viedli Európsku liekovú agentúru i náš ŠÚKL prakticky k úplnému obmedzeniu klinického použitia kombinovaného lieku s obsahom kombinácie kyseliny nikotínovej a laropirantu pre závažné nežiaduce účinky lieku, prevyšujúce jeho klinický úžitok.

**Vitamín B6** – z neurologického hľadiska je typická **na pyridoxín reagujúca epilepsia detí**, ale dôležitá je skutočnosť, že aj niektoré antiepileptiká (valproát, karbamazepín...), antibiotiká, antituberkulotiká, syntetické deriváty estrogénu (antikoncepcia) a iné lieky zvyšujú spotrebu alebo znižujú dostupnosť pyridoxínu. Jeho známy **analgetický efekt** sa uplatňuje aj v liečbe **syndrómu karpálneho tunela**, kde metaanalýza niekoľkých štúdií s použitím terapeutických dávok v rozmedzí 50 – 300 mg/deň preukázala jeho účinnosť [46]. Priežnivo reagujú na pyridoxín aj **herpetické afekcie**, ale udávané dávkovanie je dosť voluntaristické, 400 – 4 000 mg/deň. Časť žien s **pre-menštruačným syndrómom** dobre reaguje na podávanie B6

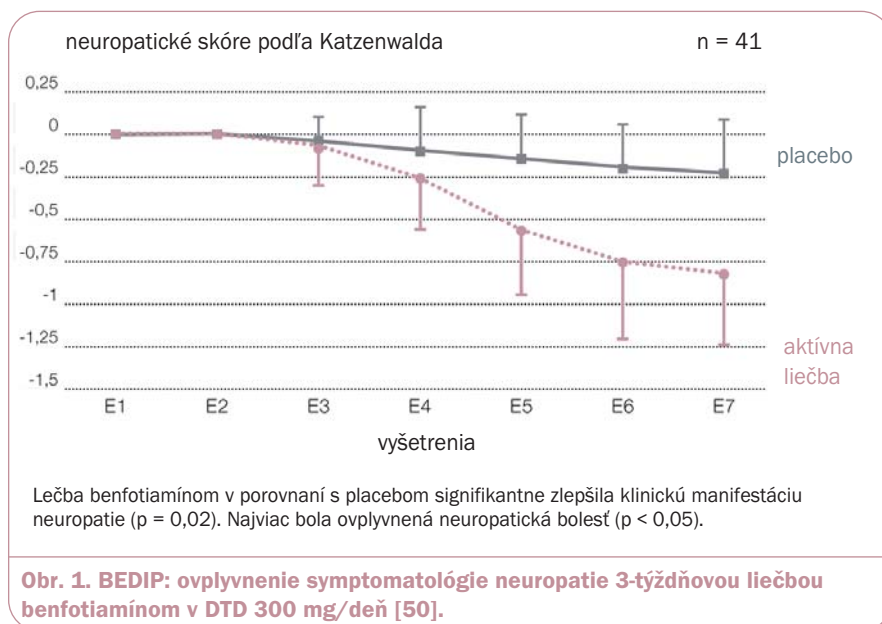
v dávke 100 mg/deň [47]. Z praktického hľadiska je dôležitý aj fakt, že dlhodobá liečba (mesiace!) vysokými dávkami B6 (> 100 – 200 mg/deň) zapríčiňuje až ťažkú progresívnu senzoryckú neuropatiu a ataxiu. U parkinsonov **pyridoxín znižuje účinok L-dopy**.

**Vitamín B12** – predstavuje kauzálny prístup k liečbe **neuro-anemického syndrómu** s periférnou neuropatiou. Zvyčajne sa podáva iniciálne parenterálne v nasycovacej dávke 1 – 2 mg (podľa závažnosti klinických príznakov), prípadne 0,3 mg denne do normalizácie krvného obrazu, potom dlhodobo do nasýtenia organizmu. Je možné podávanie aj orálnych foriem, ale razová dávka musí byť > 0,5 mg v čase mimo príjmu stravy, aby sa uplatnila pasívna difúzia vitamínu z GIT, ktorá za normálnych okolností predstavuje len 1% vstrebaného vitamínu B1. Spomínaný **deficit vitamínu B12 u pacientov liečených metformínom** môže participovať na **akcelerácii vzniku a progresie periférnej diabetickej neuropatie**. V niektorých štúdiách bol preukázaný aj **analgetický účinok** intramuskulárne aplikovaného vitamínu B12 v dávke 0,5 – 1,0 mg u pacientov s vertebrogénnymi bolesťami [48,49].

**Vitamín B1** – je najlepšie preskúmaný predovšetkým u metabolicky podmienených periférnych senzitivne-

-motorických neuropatií, hoci ako prvý z objavených vitamínov dostal aj pre svoj **analgetický účinok** pri karenčných a infekčných neuropatiách názov „aneurín“. Tiamín okrem enzýmov Krebsovej cyklu aktivuje enzým transketolázu, ktorý dokáže odkloniť prebytok intermediárnych produktov glykolýzy – fruktózo-6-fosfátu (F6P) a glycerinaldehyd-3-fosfátu (G3P) a ich metabolizáciu „neškodnou cestou“. Týmto medziproduktom sa prisudzuje zodpovednosť za **neskoré komplikácie cukrovky**, nakoľko aktivujú „neželané“ metabolické cesty: **polyolovú a hexosamínovú metabolickú cestu, cestu aktivácie proteínkinázy C a tvorbu neskorých produktov neenzymatickej glykácie** (AGEs). F6P a G3P aktivované 4 hlavné alternatívne metabolické cesty poškodzujú nervové tkanivo **oxidačným poškodením, zápalovými mechanizmami a aktiváciou apoptózy**, ale aj navodením **dysfunkcie endotelu** vasa nervorum, a tým poruchou samotnej trofiky nervu. Aktivácia transketolázy tiamínom dokáže „odkloniť“ až 1/3 týchto medziproduktov na inú metabolickú cestu, kde sa zužitkujú v prospech tvorby 5-uhlíkatých cukrov (ribózo-5-fosfát), využitelných v anabolických dejoch. Účinnosť tiamínu, resp. jeho v tuku rozpustnej formy – **benfotiamínu v dávke 300 mg/deň** u pacientov **s diabeticou i etyltoxickou periférnou neuropatiou** v zmysle zlepšenia skóre neuropatických syndrémov (NSS, TSS), potvrdili viaceré randomizované klinické štúdie (obr. 1) [50,51], resp. v jeho kombinácii s vitamínmi **B6 a B12** [52,53]. Predpoklad zlepšenia mikrocirkulácie a trofiky nervu podporujú aj výsledky kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií s použitím vysoko-dávkovaného tiamínu, resp. benfotiamínu (300 mg/deň) v **nefrológii**, kde tieto deriváty dokázali spomaliť, resp. navodili až **regresiu mikroalbuminúrie** vo včasných štádiách tejto mikroangiopatickej komplikácie [54–56].

**V liečbe vertebrogénnych, pooperačných a potraumatických bolestí** kombinácia vysokodávkovaného **tiamínu** alebo **benfotiamínu** (100 – 400 mg)



Tab. 2. Najčastejšie klinicky relevantné liekové interakcie vitamínov skupiny B [38].

Vitamín	Liek/liečivo	Možný/očakávaný účinok
<b>B1</b>	chemoterapeutiká (5-FU)	bráni konverzii B1 na aktívny pyrofosfát
	kľúčkové diuretiká	zvyšujú vylučovanie B1 močom
	antikoncepcia	znižuje dostupnosť B1 v organizme
	antibiotiká, sulfonamidy	znižujú dostupnosť B1 v organizme
<b>B2</b>	sulfametoxazol (sulfonamidy)	B1 môže znižovať účinok sulfametoxazolu
<b>B3</b>	antidiabetiká (orálne)	B3 zhoršuje glukózovú toleranciu a inzulínovú rezistenciu v závislosti od dávky B3 v dávke 4,5 g/deň zvyšoval v štúdiu glykémii nalačno o 16 % a HbA <sub>1c</sub> o 21 %
	kyselina acetylsalicylová (KAS)	B3 môže zvyšovať riziko krvácania, gastritídu a hyperurikémiu pri liečbe KAS
	antikoagulanciá (AVK)	B3 môže zvýšiť riziko krvácania u warfarínu
	valproát, klobazam	B3 môže zvýšiť antikonvulzívny efekt antiepileptík
	karbamazepín	B3 v DTD 30 – 60 mg môže zvýšiť u detí plazmatickú koncentráciu CBZ
	statíny	B3 zvyšuje riziko myopatie
	ibuprofen, naproxén	B3 zvyšuje riziko krvácania
	allopurinol, probenecid	B3 znižuje vylučovanie k. močovej močom
<b>B9</b>	kyselina acetylsalicylová (KAS)	KAS znižuje hladinu B9
	ibuprofen, naproxén	ibuprofen a naproxén môžu znížiť aktivitu folát-dependentných enzýmov
	fenytoín	B9 znižuje koncentráciu fenytoínu a môže potencovať konvulzie
	fenobarbital, primidon	B9 má priamy prokonvulzívny potenciál a môže znižovať efekt liečby antiepileptík
	metotrexát (MTX)	B9 môže interferovať s liečbou MTX u niektorých typov leukémii
	primethamin	B9 môže znižovať účinnosť liečby toxoplazmózy
<b>B12</b>	metformín	metformín znižuje koncentráciu B12
	antiretrovirové virostatiká	zidovudin znižuje koncentráciu B12 u pacientov s HIV

s vitamínmi **B6** (100 – 400 mg) a **B12** (1 – 2 mg) denne zvyšuje **synergicky analgetický účinok**, umožňuje skrátiť celkovú dĺžku liečby a znížiť celkovú dávku nesteroidných analgetík a antirevmatik (diklofenak, metamizol, ketorolak, paracetamol) [57–60]. Tento nevyužívaný potenciál vitamínov B1 a B6 v liečbe bolestivých poúrazových či pooperačných stavov môže byť v kontexte v súčasnosti upriamenej pozornosti európskych i amerických liekových agentúr na **problematiku bezpečnosti nesteroidných analgetík (NSA)** nadobudnúť nový klinický význam. Podobne ako B6 – aj tiamín môže byť účinný v zmiernení priebehu pre-menštruačného syndrómu [24].

## LIEKOVÉ INTERAKCIE

Vzhľadom k skutočnosti, že mnohé vitamínové prípravky sú voľne dostupné a často užívané v nekontrolovanom režime, je potrebné, aby lekár vedel, čo pacient užíva. Vzhľadom na dokumento-

vanú toxicitu i farmakokinetické interakcie je potrebné u rizikových skupín po užívaní vitamínov aktívne pátrať. Najčastejšie interakcie zo skupiny B-vitamínov sú uvedené v tab. 2 [38].

## ZÁVER

Klinické **použitie vitamínov vo vysokých – terapeutických dávkach** má racionálne pozadie, podporené RKŠ. Pri zohľadnení všetkých indikácií, individuálneho profilu pacienta vrátane komorbidít a kofarmakoterapie, terapeutické použitie jednotlivých vitamínov pri rešpektovaní ich osobitostí môže byť pre pacienta veľkým prínosom. Dôležité je nielen **rešpektovať dávku, ale aj dĺžku liečby vysokodávkovanými vitamínmi**. Z tohto pohľadu treba chápať **vitamín ako liek**.

Na druhej strane – vzhľadom na dnes známe vedomosti a výsledky epidemiologických i intervenčných štúdií – **podávanie multivitamínov/multiminerálov – by nemalo byť univerzálne odporúčané**, najmä nie seniorom. Taktiež

suplementáciu by **mal indikovať lekár**, nie lekárnik alebo dokonca laik vzhľadom na možné a potenciálne závažné komplikácie – od liekových interakcií až po stimuláciu onkogenézy. Vitamín A by sa mal úplne vylúčiť z tejto palety. Tu sa presúva zodpovednosť aj na výrobcov liekov a potravinových doplnkov a hlavne na spôsob – najmä etiku propagácie multivitamínových prípravkov.

## Literatúra

1. Bjelakovic G, Gluud C. Vitamin and mineral supplement use in relation to all-cause mortality in the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med 2011; 171(18): 1633–1634.
2. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfelde SV et al. Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparation: benfotiamine and thiamine mononitrate. Eur J Clin Pharmacol 1997; 52(4): 319–320.
3. Combs GE. The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health. 4th ed. London: Academic Press/Elsevier 2012.
4. Osmond H, Hoffer A. Massive niacin treatment in schizophrenia: Review of a nine-year study. Lancet 1962; 1(7224): 316–319.
5. Ishihara J, Otani T, Inoue M et al. Low intake of vitamin B-6 is associated with increased risk of



- colorectal cancer in Japanese men. *J Nutr* 2007; 137(7): 1808–1814.
6. Johansson M, Relson C, Ueland PM et al. Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. *JAMA* 2010; 303(23): 2377–2385.
  7. Oka T. Modulation of gene expression by vitamin B6. *Nutr Res Rev* 2001; 14(2): 257–266.
  8. Shane B. Vitamin B6 and blood. In: *Human Vitamin B6 Requirements: Proceedings of a Workshop*. Washington: National Academy Press 1978: 111–128.
  9. Afman LA, Trijbels FJ, Blom HJ. The H475Y polymorphism in the glutamate carboxypeptidase II gene increases plasma folate without affecting the risk for neural tube defects in humans. *J Nutr* 2003; 133(1): 75–77.
  10. Yang QH, Botto LD, Gallagher M et al. Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(1): 232–246.
  11. Kalmbach RD, Choumenkovitch SF, Troen AP et al. A 19-base pair deletion polymorphism in dihydrofolate reductase is associated with increased unmetabolized folic acid in plasma and decreased red blood cell folate. *J Nutr* 2008; 138(12): 2323–2327.
  12. Dolk H, McElhatton P. Assessing epidemiological evidence for the teratogenic effects of anticonvulsant medications. *J Med Genet* 2002; 39(4): 243–244.
  13. Morrell MJ. Folic acid and epilepsy. *Epilepsy Curr* 2002; 2(2): 31–34.
  14. Taruna K et al. Folic acid deficiency. In: Biller J et al (eds). *The interface of neurology and internal medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008: 456–458.
  15. Clarke R, Armitage J. Vitamin supplements and cardiovascular risk: review of the randomized trials of homocysteine-lowering vitamin supplements. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(3): 341–348.
  16. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM et al. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomised trial. *JAMA* 2008; 299(17): 2027–2036.
  17. Abraham JM, Cho L. The homocysteine hypothesis: still relevant to the prevention and treatment of cardiovascular disease? *Cleve Clin J Med* 2010; 77(12): 911–918.
  18. Potter K, Hankey GJ, Green DJ et al. The effect of long-term homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 24.
  19. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD004514.
  20. Ford AH, Flicker L, Alfonso H et al. Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010; 75(17): 1540–1547.
  21. de Jager J, Kooy A, Leher P et al. Long-term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c2181.
  22. Hooshmand B, Solomon A, Kíreholt I et al. Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study. *Neurology* 2010; 75(16): 1408–1414.
  23. Seshadri S. Beauty and the beast: B12, homocysteine, and the brain: a bemusing saga! *Neurology* 2010; 75(16): 1402–1403.
  24. Chocano-Bedoya PO, Manson JE, Hankinson SE et al. Dietary B vitamin intake and incident premenstrual syndrome. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(5): 1080–1086.
  25. Christian P, Murray-Kolb LE, Khatry SK et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. *JAMA* 2010; 304(24): 2716–2723.
  26. Myung SK, Ju W, Cho B et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013; 346: f10.
  27. Mursu J, Robien K, Harnack LJ et al. Dietary supplements and mortality rate in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2011; 171(18): 1625–1633.
  28. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308(18): 1871–1880.
  29. Bach BP, Lewis RJ. Multiplicities in the assessment of multiple vitamins: is it too soon to tell men that vitamins prevent cancer? *JAMA* 2012; 308(18): 1916–1917.
  30. Lawson KA, Wright ME, Subar A et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health – AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(10): 754–764.
  31. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334(18): 1150–1155.
  32. Lee IM, Cook NR, Manson JE et al. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(24): 2102–2106.
  33. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142(1): 37–46.
  34. Dwyer JH, Paul-Labrador MJ, Fan J et al. Progression of carotid intima-media thickness and plasma antioxidants: the Los Angeles Atherosclerosis study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): 313–319.
  35. Agarwal M, Mehta PK, Dwyer JH et al. Differing relations to early atherosclerosis between vitamin C from supplements vs. food in the Los Angeles Atherosclerosis Study: a prospective cohort study. *Open Cardiovasc Med J* 2012; 6: 113–121.
  36. Lee DH, Folsom AR, Harnack L et al. Does supplemental vitamin C increase cardiovascular disease risk in women with diabetes? *Am J Clin Nutr* 2004; 80(5): 1194–1200.
  37. Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d2040.
  38. Rogovik AL, Vohra S, Goldman RD. Safety considerations and potential interactions of vitamins: should vitamins be considered drugs? *Ann Pharmacother* 2010; 44(2): 311–324.
  39. Clarke R, Halsey J, Bennett D et al. Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials. *J Inherit Metab Dis* 2011; 34(1): 83–91.
  40. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(10): 1163–1170.
  41. House AA, Eliasziw M, Cattran DC et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303(16): 1603–1609.
  42. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF et al. Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(4): 895–904.
  43. MacLennan SC, Wade FM, Ratanayake PD et al. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008; 23(11): 1300–1304.
  44. Bruijn J, Duivenvoorden H, Passchier J et al. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: a preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010; 30(12): 1426–1434.
  45. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210(2): 353–361.
  46. Aufiero E, Stitik TP, Foye PM et al. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev* 2004; 62(3): 96–104.
  47. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW et al. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999; 318(7195): 1375–1381.
  48. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P et al. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2000; 4(3): 53–58.
  49. Chiu CK, Low TH, Tey YS et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back

pain: a randomised controlled trial. Singapore Med J 2011; 52(12): 868-873.

- 50.** Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy – a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). Int J Clin Pharmacol Ther 2005; 43(2): 71-77.
- 51.** Stracke H, Gaus W, Achenbach U et al. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2008; 116(10): 600-605.
- 52.** Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1996; 104(4): 311-316.
- 53.** Woelk H, Lehr S, Bitsch R et al. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study (BAP I Study). Alcohol Alcohol 1998; 33(6): 631-638.
- 54.** Rabbani N, Alam SS, Riaz S et al. High-dose thiamine therapy for patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: a randomised, double-blind placebo-controlled pilot study. Diabetologia 2009; 52(2): 208-212.
- 55.** Alkhalaf A, Mijnhout GS, Klooster A et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial on benfotiamine treatment in patients with diabetic nephropathy. Diabetes Care 2010; 33(7): 1598-1601.
- 56.** Page GL, Laight D, Cummings MH et al. Thiamine deficiency in diabetes mellitus and the impact of thiamine replacement on glucose metabolism and vascular disease. Int J Clin Pract 2011; 65(6): 684-690.
- 57.** Brüggemann G, Koehler CO, Koch EM. Ergebnisse einer Doppelblindprüfung Diclofenac + vitamin B1, B6, B12 versus Diclofenac bei Patienten mit acuten Beschwerden im Lendenwirbelsäulen. Klin Wochenschr 1990; 68(2): 116-120.
- 58.** Mibielli MA, Geller M, Cohen JC et al. Diclofenac plus B vitamins versus diclofenac monotherapy in lumbago: the DOLOR study. Curr Med Res Opin 2009; 25(11): 2589-2599.
- 59.** Beltrán-Montoya JJ, Herrerias-Canedo T, Arzola-Paniagua A et al. A randomized, clinical trial of ketorolac tromethamine vs ketorolac trometamine plus complex B vitamins for cesarean delivery analgesia. Saudi J Anaesth 2012; 6(3): 207-212.
- 60.** Ponce-Monter HA, Ortiz MI, Garza-Hernández AF et al. Effect of diclofenac with B vitamins on the treatment of acute pain originated by lower-limb fracture and surgery. Pain Res Treat 2012; 2012: 104782.
- 61.** Gavriiliuc OA, Ostafe V. Comparative study of vitamin B content of some pharmaceutical and dietary supplements. Annals of West University of Timisoara. Series Chemistry 2006; 15(1): 91-102.

MUDr. Pavol Borecký, PhD.<sup>1</sup>

MUDr. Ivan Buran, CSc.<sup>2</sup>

MUDr. Desana Borecká<sup>3</sup>

MUDr. Darina Buranová<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Špecializovaná geriatrická nemocnica,  
UN Bratislava

<sup>2</sup>Neurologická ambulancia, ŽNsP  
Novapharm, s.r.o., Bratislava

<sup>3</sup>Národný onkologický ústav,  
Bratislava

pavol.borecky@lj.sk