

MEDICAL TRIBUNE

CZERWIEC
2023

ISSN 1895-5754

PRZEDRUK

Rola witaminy B₁₂ w regulacji układu odpornościowego

dr n. med. Małgorzata Zaremba

B₁₂

B₁₂

B₁₂



Przedruk ukazał się dzięki firmie



M.C.M. Klosterfrau Healthcare Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2, 01-209 Warszawa
e-mail: biuro@klosterfrau.pl

Artykuł „Rola witaminy B₁₂ w regulacji układu odpornościowego”
ukazał się w „Medical Tribune” 2023;3

Wydawca



Medical Tribune Polska Sp. z o.o.
00-844 Warszawa, ul. Grzybowska 87
tel. 22 444 24 00

Druk

Artdruk Sp. z o.o.
ul. Napoleona 2, 05-230 Kobyłka

Ilustracja na okładce

Beata Ciuruś; zdjęcie © Fototocam/iStock/Getty Images Plus/Getty Images

Wydawca i redakcja nie ponoszą odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.
Publikacja ta jest przeznaczona tylko dla osób uprawnionych do wystawiania recept oraz osób prowadzących obrót produktami leczniczymi w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. Nr 126, poz.1381, z późn. zmianami i rozporządzeniami).

Wszelkie prawa zastrzeżone w języku polskim i angielskim. Żadna część niniejszej publikacji nie może być wykorzystywana bez pisemnej zgody Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Każdy lekarz powinien kierować się własnym doświadczeniem klinicznym przy podejmowaniu decyzji o przewadze korzyści z leczenia nad ryzykiem toksyczności. Lekarze proszeni są o zapoznanie się z pełną informacją o preparatach wymienionych w artykułach, zamieszczoną na opakowaniach leków lub w materiałach promocyjnych producentów.

Rola witaminy B₁₂ w regulacji układu odpornościowego

W artykule przedstawiono bieżące informacje na temat roli, jaką odgrywa witamina B₁₂ w prawidłowym funkcjonowaniu układu immunologicznego oraz o konsekwencjach jej niedoboru i sposobie suplementacji

Niewłaściwa dieta i/lub niedobory składników odżywczych mogą niekorzystnie wpływać na procesy związane z powstawaniem odpowiedzi immunologicznej¹. Według Wieloośrodkowego Ogólnopolskiego Badania Stanu Zdrowia Ludności (badanie WOBASZ), w Polsce odnotowujemy nieodpowiednią podaż witaminy B₁₂ w diecie i może ona dotyczyć nawet 32% mężczyzn oraz 51% kobiet². Fakt ten jest dość niepokojący, gdyż jest to jedna z witamin wspierających prawidłowe funkcjonowanie układu odpornościowego³. Jej niedobór może powodować ryzyko zwiększonej podatności na infekcje. Jest to ważne w kontekście ostatniego sezonu infekcyjnego (2022/2023), kiedy to wystąpił znaczący wzrost zachorowań i podejrzeń zachorowań na gripę, powyżej poziomów obserwowanych w latach poprzednich (szczyt >100 przypadków na 100 tys. ludności)⁴. W szybkim ustępowaniu objawów infekcji znaczącą rolę odgrywa sprawne działanie układu odpornościowego, uzupełniane leczeniem objawowym⁵. Z tego powodu warto zwrócić także uwagę na witaminy wspierające działanie układu immunologicznego⁴. Niniejszy artykuł podsumowuje bieżące informacje na temat roli witaminy B₁₂ w tym procesie.

Witamina B₁₂ jest to związek z grupy tzw. korynoidów, cechujących się zawartością kobaltu w swojej strukturze chemicznej, stąd dodatkowa nazwa grupy – kobalaminy. Kobalamina ma zdolność do wiązania się z różnymi grupami funkcyjnymi, w efekcie czego powstają: cyjanokobalamina, 5-deoksyadenozylkobalamina, metylokobalamina lub hydroksokobalamina^{6,7}.

Witamina B₁₂ jako dietetyczny składnik odżywczy jest niezbędna do prawidłowego przebiegu wielu procesów w organizmie, do których należą m.in: erytropoeza w szpiku kostnym, synteza DNA i RNA w erytroblastach, synteza tyminy, przemiana kwasu foliowego do biologicznie aktywnego tetrahydrofolianu, przekształcanie homocysteiny w metioninę, metabolizm tłuszczów i węglowodanów^{8,9}. Natomiast mniej znaną rolę witaminy B₁₂ jest jej wpływ na układ odpornościowy. Jest ona zaangażowana w następujące →



dr n. med. Małgorzata Zaremba
Katedra i Zakład Farmakologii
Doświadczalnej i Klinicznej,
Centrum Badań Przedklinicznych
i Technologii (CePT)

Układ odpornościowy powinien być przede wszystkim odpowiednio odżywiany źródłami energii, niezbędnymi mikro-, makroelementami oraz witaminami, służącymi jako kofaktory do utrzymania prawidłowej odpowiedzi immunologicznej

procesy: produkcji przeciwciał, cytokin, proliferacji oraz różnicowania limfocytów, a także umożliwia utrzymanie prawidłowej odpowiedzi immunologicznej Th1-zależnej¹⁰. Jej niedobór z kolei może być związany z mniejszą ilością krążących limfocytów lub gorszym rokowaniem w przypadku zakażenia SARS-CoV-2^{11,12}. Ma ona wpływ na odporność wrodzoną oraz nabytą^{9,13}.

WITAMINA B₁₂ W ODPORNOŚCI NABYTEJ

Komunikacja w obrębie układu odporności nabytej oraz pomiędzy układami odporności wrodzonej i nabytej zależy od bezpośrednich interakcji komórek (np. limfocytów T i B), a także od produkcji cytokin prozapalnych (np. interleukin [IL] i czynnika martwicy nowotworów – TNF- α)¹³. W odporności nabytej niezwykle istotna jest aktywność komórek T-pomocniczych: Th1 oraz Th2, ponieważ gwarantuje to precyzyjną i skuteczną odpowiedź immunologiczną¹⁴. Komórki te zawierają na swojej powierzchni marker białkowy CD4+, dzięki czemu mogą wysłać sygnały do innych markerów komórek odpornościowych, takich jak CD8+ na powierzchni cytotoksycznych limfocytów T oraz do komórek NK (naturalnych zabójców) lub komórek dendrytycznych (prezentujących antygen)¹³. Stosunek CD4/CD8 określa wydolność i zaangażowanie układu odpornościowego w zwalczanie patogenów. W zależności od ilości komórek CD4+Th2 można rozpoznać stopień zaawansowania choroby – im dłużej ona trwa, tym więcej jest tych komórek, jednak kosztem CD4+Th1. Spadek liczby komórek CD4+ w stosunku do całkowitej liczby limfocytów i komórek CD8+ może być oznaką zakażenia wirusowego. Najczęściej przyczyną okresowego obniżenia liczby limfocytów CD4+ jest ostra infekcja wirusowa, np. zapalenie płuc, grypa lub zakażenie wirusem opryszczki.

Ponieważ komórki odpornościowe charakteryzują się wysoką aktywnością metaboliczną i wysokim tempem proliferacji, wymagają odpowiedniego stężenia witaminy B₁₂ do podtrzymania tempa tworzenia nowej puli komórek. Udowodniono, że witamina B₁₂ wspomaga proliferację komórek T¹⁵, wpływa na utrzymanie równowagi pomiędzy limfocytami pomocniczymi – Th (CD4+) a cytotoksycznymi komórkami Tc (CD8+) (ryc. 1)^{13,16}. W ciężkich przypadkach COVID-19 także zaobserwowano znaczne spadki liczby komórek T. Pacjenci przyjmowani na oddziały intensywnej terapii (OIT) wykazywali drastyczny spadek liczby komórek CD8+¹⁷. Wykazano, że doustna suplementacja witaminą B₁₂ w dawce 500 μ g/dobę w połączeniu z witaminą D i magnezem u starszych pacjentów z COVID-19 istotnie ograniczyła odsetek osób wymagających tlenoterapii i/lub intensywnej terapii¹⁸.

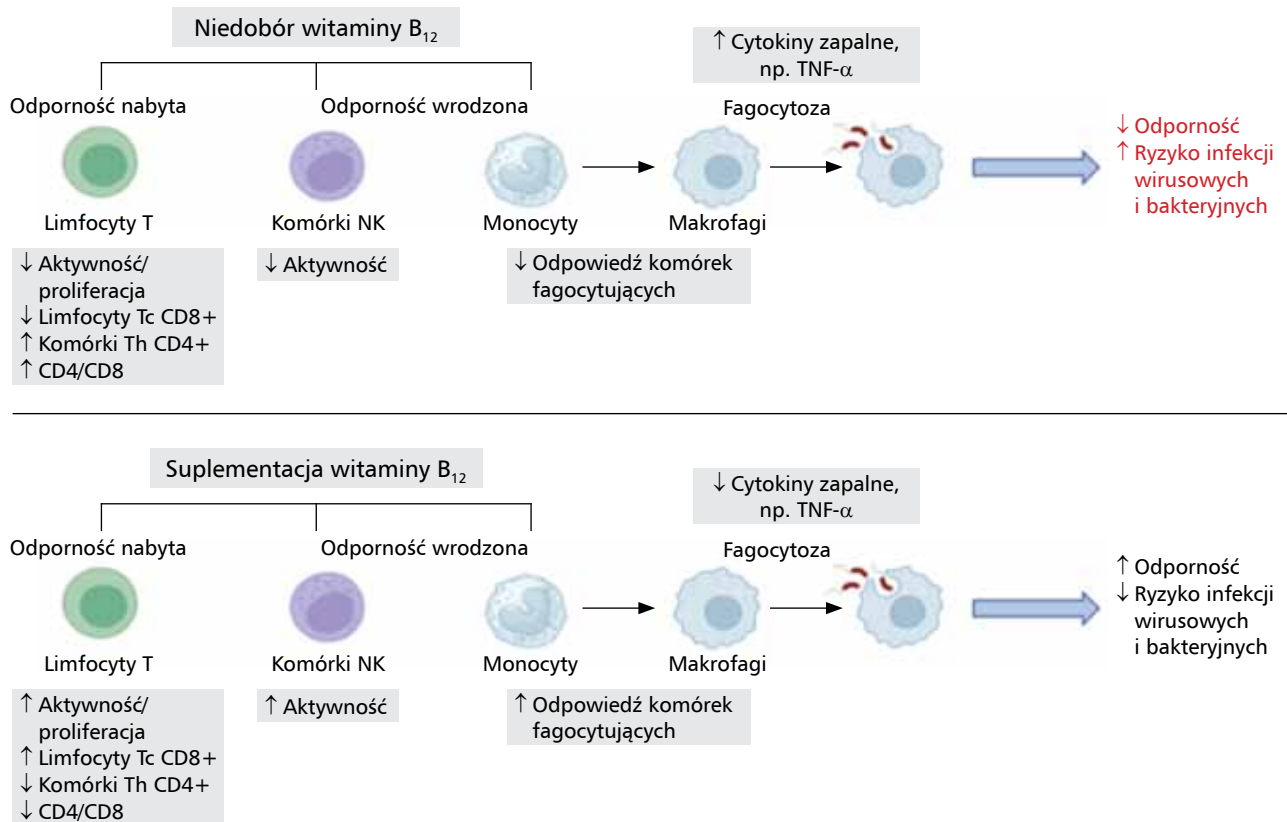
Związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy spożyciem witaminy B₁₂ a funkcjonowaniem układu odpornościowego potwierdzono w badaniach z udziałem pacjentów z niedokrwistością złośliwą lub niedokrwistością megaloblastyczną. Niedobór witaminy B₁₂ był wyraźną przyczyną stłumionej aktywności komórek NK, zmniejszonej liczby krążących limfocytów T CD8+, wzrostu liczby komórek CD4+ i związanego z tym nieprawidłowo wysokiego stosunku CD4/CD8, co z kolei może skutkować osłabioną odpornością oraz zwiększonym ryzykiem infekcji wirusowych i bakteryjnych (ryc. 1)^{15,19-21}.

Zaobserwowano, że w wyniku leczenia cyjanokobalaminą (1,000 μ g/dzień) w iniekcjach domięśniowych zwiększyła się produkcja limfocytów T, liczby bezwzględne i odsetek podgrup limfocytów były podwyższone²⁰. Przede wszystkim odnotowano wzrost bezwzględnej liczby limfocytów CD8+, a także nieznaczny wzrost liczby limfocytów CD4+ oraz obniżenie stosunku CD4/CD8 i nasilenie aktywności komórek NK. Stwierdzono także wzrost stężenia immunoglobulin IgG, IgA, IgM. Wyniki tego badania wskazują na immunoregulacyjny potencjał witaminy B₁₂, wspomagający utrzymanie równowagi pomiędzy poszczególnymi pulami limfocytów²⁰. Aczkolwiek wyniki badań nad witaminą B₁₂ w tej kwestii nie są spójne, późniejsze badanie Watanabe i wsp. (2015) w grupie pacjentów z niedokrwistością nie potwierdziło wpływu terapii zastępczej witaminą B₁₂ na wartość T CD8+, stosunek CD4/CD8 ani na pulę komórek T regulatorowych (Treg)²².

Z kolei w innym badaniu z udziałem 15 immunokompetentnych dorosłych (w wieku >65 lat) z niskim stężeniem witaminy B₁₂ w surowicy zaobserwowano upośledzoną odpowiedź przeciwciał na polisacharydową szczepionkę pneumokokową, co sugeruje, że zmniejszona dostępność witaminy B₁₂ dla szybko proliferujących limfocytów B może również upośledzać ekspansję klonalną i syntezę swoistych immunoglobulin^{23,24}.

WITAMINA B₁₂ W ODPORNOŚCI WRODZONEJ

Niedobór witaminy B₁₂ może wpływać również na odpowiedź fagocytycznych komórek (monocytów/makrofagów) w odporności wrodzonej (ryc. 1). Wydzielane przez nie cytokiny prozapalne (np. interleukiny oraz czynnik martwicy nowotworów) mobilizują i przyciągają kolejne komórki odporności do miejsca infekcji w celu fagocytozy patogenów lub usuwania innych martwych/uszkodzonych komórek. Warto zaznaczyć, że TNF- α jest cytokiną ambiwalentną i szczególnie w nadmiarze może działać prozapalnie. Witamina B₁₂ ma ścisły związek ze stężeniami TNF- α



Rycina 1. Potencjalny wpływ niedoboru i suplementacji witaminy B₁₂ na funkcjonowanie układu immunologicznego. Opracowanie własne z wykorzystaniem oprogramowania graficznego BioRender.com

oraz IL-6, co wykazano w modelu eksperymentalnym, w którym uzupełnianie zwierzętom niedoboru za pomocą iniekcji podskórnych z cyjanokobalaminy (200 µg) przez dwa miesiące znormalizowało ich stężenia^{25,26}.

Istnieje pilna potrzeba dalszych badań nad wpływem witaminy B₁₂ na odporność nabytą i wrodzoną, przeprowadzanych na bardziej reprezentatywnych grupach (obecne badania obejmują maksymalnie 30 osób), w celu ustalenia pełnego spektrum immunomodulującego działania tej witaminy.

KIEDY NALEŻY I WARTO WSPIERAĆ ODPORNOŚĆ?

Układ odpornościowy powinien być przede wszystkim odpowiednio odżywiany źródłami energii, niezbędnymi mikro-, makroelementami oraz witaminami, służącymi jako kofaktory do utrzymania prawidłowej odpowiedzi immunologicznej¹⁵. Niedostateczne stężenie witaminy B₁₂ może prowadzić do obniżenia odporności, zwiększając podatność na infekcje, które z kolei wtórnie pogarszają stan odżywienia organizmu i prowadzą do powstania reakcji błędnego koła¹⁶. Suplementowanie witaminy B₁₂ należy rozważać głównie w przypadku stwierdzonych niedoborów lub w populacji nimi zagrożonych, którymi są osoby stosujące leki zaburzające wchłanianie tej witaminy, np.: inhibitory pompy protonowej, metformina, antagoniści H₂, kolchicina,

chloramfenikol, neomycyna bądź doustna antykoncepcja oraz hormonalna terapia zastępcza²⁷⁻²⁹. Kolejną grupę stanowią osoby z zaburzeniami wchłaniania z przewodu pokarmowego, osoby z przewlekłą chorobą alkoholową oraz te w podeszłym wieku (>65 lat)³⁰. Suplementowania witaminy B₁₂ mogą wymagać przede wszystkim ludzie z niewystarczającą jej podażą w diecie, czyli ortodoksyjni wegetarianie/weganie^{30,31}. Grupę zagrożoną niedoborami mogą stanowić także sportowcy >50 lat, którzy stosują ubogie diety, szczególnie te ograniczające spożycie pokarmów wysokoenergetycznych lub eliminujące grupy produktów z diety, z wyłączeniem sportowców, którzy otrzymują wraz z pożywieniem odpowiednią ilość energii w postaci wysokiej jakości węglowodanów i białek^{32,33}. Natomiast w obliczu braku ryzyka rozwoju niedoborów, gdy dieta w pełni pokrywa dobowe zapotrzebowanie na witaminę B₁₂, suplementacja nie jest wskazana.

SPOSOBY UZUPEŁNIANIA WITAMINY B₁₂

Niezależnie od postaci witaminy B₁₂ (roztwór, kapsułka, tabletki) jej absorpcja w przewodzie pokarmowym jest procesem wieloetapowym, który może zostać zaburzony przez wiele czynników ryzyka, związanych z reguły z nieprawidłowym funkcjonowaniem układu pokarmowego, zaburzeniami genetycznymi oraz interakcjami lekowymi³⁴. Z tego powodu →

warto rozważyć alternatywne i nieinwazyjne metody uzupełniania niedoborów witaminy B₁₂, np. podjęzykowe. Ten sposób podania opiera się na podstawowych zaletach błony śluzowej zlokalizowanej podjęzykowo, która jest wysoce przepuszczalna, cienka, pokryta nieskeratynizowanym nabłonkiem oraz dobrze ukrwiona^{35,36}. Dzięki tym cechom możliwa jest szybka absorpcja witaminy B₁₂ bezpośrednio do osocza krwi, na drodze dyfuzji biernej, z pominięciem układu pokarmowego. Potwierdzają to badania farmakokinetyczne w wybranych jednostkach chorobowych, takich jak np. choroba Crohna bądź zespół krótkiego jelita, gdzie wykazano wzrost stężeń witaminy B₁₂ w wyniku tej drogi podania³⁷⁻⁴¹. Hydrofilność witaminy B₁₂ sprawia, że jest ona względnie bezpieczna i nieznane są objawy, które świadczyłyby o ciężkim zatruciu nią, ani o jej przedawkowaniu. Jednak mając na względzie wpływ witaminy B₁₂ na układ immunologiczny, należy suplementować ją z należytą rozważą. ●

PIŚMIENICTWO

- Powell J et al. Evaluation of the immune system in the nutritionally at-risk host. In: Gershwin ME, German JB, Keen CL, eds. *Nutrition and Immunology: Principles and Practice*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2000:21-31
- Waśkiewicz A i wsp. Zawartość w diecie witamin B₆, B₁₂ i folianów oraz jej związek ze stężeniem homocysteiny w surowicy w populacji dorosłych mieszkańców Polski – badanie WOBASZ
- Unijny Rejestr oświadczeń żywieniowych i zdrowotnych. Oświadczenia zdrowotne dla Witaminy B₁₂. https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home (2022.05.11.)
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. ZAKŁAD EPIDEMIOLOGII CHOROÓB ZAKAŻNYCH I NADZORU Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej. <http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm> (2023.05.11.)
- Hryniewicz W i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Narodowy Instytut Leków. Warszawa 2016
- Castellanos-Sinco HB et al. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B₁₂ metabolism. *Rev Médica Del Hosp Gen México* 2015;78(3):135-43
- Kumar SS et al. Trends in analysis of vitamin B₁₂. *Anal Biochem* 2010;398(2):139-49
- Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999;10(5):417-28
- Vitamin B₁₂ contributes to the normal function of the immune system. *EFSA Journal* Art.13(1) 2009;7(9):1223
- Suardi C et al. Link between Viral Infections, Immune System, Inflammation and Diet. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(5):2455
- Galmés S, Serra F, Palou A, et al. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients* 2020;12(9):2738
- Wee AKH. COVID-19's toll on the elderly and those with diabetes mellitus – Is vitamin B₁₂ deficiency an accomplice? *Med Hypotheses* 2021;146:110374
- Haryanto B et al. Multivitamin supplementation supports immune function and ameliorates conditions triggered by reduced air quality. *Vitam Miner* 2015;4:1-15
- Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they?. *BMJ* 2000;321:424
- Saeed F et al. Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds – A review. *Food Agric Immunol* 2016;27:205-29
- Maggini S et al. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. *CAB Rev* 2008;3:1-21
- Tavakolpour S et al. Lymphopenia during the COVID-19 infection: what it shows and what can be learned. *Immunol Lett* 2020;225:31-2
- Tan CW et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B₁₂ in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020;79:111017
- Tamura, et al. Immunomodulation by vitamin B₁₂: augmentation of CD8+ T lymphocytes and natural killer (NK) cell activity in vitamin B12-deficient patients by methyl-B12 treatment. *Clin Exp Immunol* 1999;116(1):28-32
- Erkurt MA et al. Effects of cyanocobalamin on immunity in patients with pernicious anemia. *Med Princ Pract* 2008;17(2):131-5
- Todorova T et al. Vitamin B₁₂: could it be a promising immunotherapy. In: K Metodieiev editor. *Immunotherapy: Myths, Reality, Ideas, Future*. Norderstedt: Books on Demand 2017:85
- Watanabe S et al. High percentage of regulatory T cells before and after vitamin B₁₂ treatment in patients with pernicious anemia. *Acta Haematol* 2015;133(1):83-8
- Wintergerst ES et al. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Ann Nutr Metab* 2007;51:301-23
- Fata FT et al. Impaired antibody responses to pneumococcal polysaccharide in elderly patients with low serum vitamin B₁₂ levels. *Ann Intern Med* 1996;124:299-304
- Buccellato FR et al. Myelinolytic lesions in spinal cord of cobalamin-deficient rats are TNF-alpha-mediated. *FASEB J* 1999;13(2):297-304
- Scalabrino G et al. Cobalamin (vitamin B₁₂) positively regulates interleukin-6 levels in rat cerebrospinal fluid. *J Neuroimmunol* 2002;127(1-2):37-43
- Berenson AB, Rahman M. Effect of hormonal contraceptives on vitamin B₁₂ level and the association of the latter with bone mineral density. *Contraception* 2012;86(5):481-7
- Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B₁₂ Deficiency: Clinical Implications *Adv Nutr* 2018;9(4):511S-518S
- Infante M et al. Long-term metformin therapy and vitamin B₁₂ deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes* 2021;12(7):916-31
- Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin Med (Lond)* 2015;15(2):145-50
- Herbert V. Staging vitamin B₁₂ (cobalamin) status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994;59(5 Suppl):1213S-1222S
- Woolf K, Manore MM. B-vitamins and exercise: does exercise alter requirements? *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2006;16(5):453-84
- Rawson E et al. *Nutrition for Health, Fitness, and Sport* 13th Edition. New York: McGraw-Hill, 202.
- Green R, Miller JW. Vitamin B₁₂ deficiency. *Vitam Horm* 2022;119:405-39
- Nachajski MJ. Jama ustna jako miejsce podania leków. *Listopad* 2012;75/53 online
- Maheshwari R et al. Dosage Form Design Considerations. *Blood Supply – Sublingual* 2018;701-29
- Bensky MJ et al. Comparison of sublingual vs. intramuscular administration of vitamin B₁₂ for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency. *Drug Deliv Transl Res* 2019;9(3):625-30
- Delpre G et al. Sublingual therapy for cobalamin deficiency as an alternative to oral and parenteral cobalamin supplementation. *Lancet* 1999;354(9180):740-1
- Kotilea K et al. Successful sublingual cobalamin treatment in a child with short-bowel syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19(1):60-3
- Sharabi A et al. Replacement therapy for vitamin B₁₂ deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56(6):635-8
- Vitetta L et al. Route and Type of Formulation Administered Influences the Absorption and Disposition of Vitamin B₁₂ Levels in Serum. *J Funct Biomater* 2018;9(1):12

BALLAMIN

Witamina B12 w sprayu

- ▶ uzupełnia niedobory witaminy B12 w diecie,
- ▶ suplement diety wskazany dla osób starszych, wegetarian, wegan i cukrzyków.

100 µg
witaminy B12



BALLAMIN
Witamina B12 100 µg
(4 000% RWS*),
suplement diety

500 µg
witaminy B12



BALLAMIN FORTE
Witamina B12 500 µg
(20 000% RWS*),
suplement diety

Zalecane spożycie:

1 naciśnięcie pompki dozującej raz dziennie, pod język (0,2 ml).

Zaleca się dozować pod język.

Zawiera 75 dawek – wystarcza na 2,5 miesiąca.



Korzyści zdrowotne związane z witaminą B12¹

Witamina B12 przyczynia się do :

- prawidłowego funkcjonowania układów: **immunologicznego i nerwowego**
- **redukcji zmęczenia i znużenia**
- prawidłowych **funkcji psychologicznych**
- prawidłowego powstawania czerwonych krwinek.

Referencje:

*RWS - % referencyjnej wartości spożycia

1. Unijny Rejestr oświadczeń żywieniowych i zdrowotnych. Oświadczenia zdrowotne dla Witaminy B12.

https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=register.home (2022.03.31)

Ball.02.2023.05

Dystrybutor:

M.C.M Klosterfrau Healthcare Sp. z o.o.

Hrubieszowska 2

01-209 Warszawa / Poland

Producent:

Curtis Health Caps S.A.

Wysogotowo, ul. Batorowska 52

62-081 Przeźmierowo