

VITAMIN B12 A JEHO FORMY

a jejich vliv na dlouhověkost
a riziko civilizačních onemocnění

Komplexní přehled evidence • Meta-analýzy, kohorty & RCT

Verze 1.18 | 2026-04-26 | Deep Research

KLÍČOVÁ TÉMATA

Vitamin B12

Kobalamin

Methylkobalamin

Adenosylkobalamin

Hydroxokobalamin

Cyanokobalamin

Komplexní přehled evidence o vitaminu B12, jeho formách a jejich vlivu na dlouhověkost a riziko civilizačních onemocnění. Přehled vychází z 95 recenzovaných zdrojů, včetně meta-analýz a RCT studií.

Obsah

1. Přehled a bioaktivní látky
2. Molekulární mechanismy účinku
3. Evidence podle zdravotní oblasti
4. Dávkování a forma užívání
5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce
6. Limity současné evidence
7. Závěr a praktická doporučení
8. GRADE hodnocení
9. Použitá literatura

1. Přehled a bioaktivní látky

Vitamin B12 je souhrnný název pro kobalaminy, molekuly s korinovým kruhem a centrálním atomem kobaltu. Klinicky je důležité rozlišit korekci prokázaného deficitu od suplementace člověka s normálním statutem B12.

V lidské buňce mají funkční význam dvě koenzymové formy: methylkobalamin pro methioninsyntázu v cytosolu a adenosylkobalamin pro methylmalonyl-koenzym A mutázu v mitochondrii. Cyanokobalamin a hydroxokobalamin jsou transportní nebo lékové formy, které se intracelulárně převádějí na koenzymové formy. Podstatná klinická otázka proto nezní, zda je methylkobalamin biochemicky „aktivní“, ale zda má u lidí lepší klinické výsledky než jiné formy. Přímé head-to-head důkazy o klinické superioritě methylkobalaminu nebo adenosylkobalaminu nad cyanokobalaminem či hydroxokobalaminem pro tvrdé klinické outcome chybějí [[Green et al., 2017](#); [Stabler et al., 2013](#); [Obeid et al., 2024](#)].

Deficit B12 způsobuje megaloblastovou anémii, periferní neuropatii, myelopatii, kognitivní a psychiatrické příznaky. Hematologická odpověď po léčbě bývá rychlá, neurologická odpověď je pomalejší a při dlouhém trvání deficitu může být neúplná. Léčba prokázaného deficitu je proto jiná situace než běžná suplementace při normálním statusu B12 [[Devalia et al., 2014](#); [Stabler et al., 2013](#)].

Z potravy se B12 uvolňuje v žaludku, váže se na haptokorin, po proteolýze v duodenu na vnitřní faktor a v terminálním ileu se vstřebává receptorovým komplexem cubilin-ammionless. Tento aktivní mechanismus je satureovatelný; z vysokých perorálních dávek se navíc vstřebává malá pasivní frakce. To vysvětluje, proč mohou perorální dávky 1000–2000 µg korigovat deficit i při malabsorpci, nikoli proč by takové dávky byly fyziologicky „potřebné“ [[Green et al., 2017](#); [Eussen et al., 2005](#); [Wang et al., 2018](#)].

Diagnostika se nemá opírat pouze o sérový B12. Nízký sérový B12 může být falešně pozitivní, normální B12 nevylučuje funkční deficit, methylmalonová kyselina stoupá i při renální dysfunkci a homocystein je ovlivněn folátem, vitamínem B6, funkcí ledvin a zánětem. Holotranskobalamin zachycuje biologicky dostupnější frakci B12, ale ani on není samostatně dokonalý test [[Bailey et al., 2011](#); [Hannibal et al., 2016](#); [Harrington et al., 2017](#)]. Novější Delphi konsenzus pro dospělé zdůrazňuje, že diagnóza má stát na klinickém obrazu a kombinaci sérového B12 s MMA nebo homocysteinem podle situace; neexistuje jeden samostatný „zlatý“ laboratorní test [[Obeid et al., 2024](#)]. V laboratorně složitějších situacích lze jako integrativní model použít i kombinovaný indikátor cB12/4cB12 (Fedosovův model), který spojuje sérový B12, holotranskobalamin, methylmalonovou kyselinu a homocystein; nejde však o samostatně postačující bedside test [[Fedosov et al., 2015](#)]. Vysoký sérový B12 bez suplementace může být markerem jaterního onemocnění, renální dysfunkce, zánětu, myeloidních onemocnění nebo solidního nádoru, nikoli důkazem „předávkování“ [[Arendt et al., 2013](#); [Lacombe et al., 2021](#); [Obeid et al., 2022](#)].

Standardní situace	Forma	Typická dávka	Co dávka reálně znamená
Fyziologická denní potřeba dospělého	B12 z potravy nebo fortifikace	Přibližně jednotky µg/den	U zdravého trávení stačí pro prevenci deficitu

Standardní situace	Forma	Typická dávka	Co dávka reálně znamená
Prevence u veganů	Cyanokobalamin nebo methylkobalamin	Často 25–100 µg/den nebo 1000 µg několikrát týdně	Cílem je udržet normální B12, holotranskobalamin a nízkou methylmalonovou kyselinu
Léčba mírného deficitu	Obvykle perorální cyanokobalamin	1000 µg/den	V dávkovací RCT bylo pro normalizaci methylmalonové kyseliny potřeba řádově 647–1032 µg/den
Těžký deficit nebo neurologické příznaky	Intramuskulární hydroxokobalamin nebo cyanokobalamin	1000 µg opakovaně podle klinického režimu	Preferováno při závažné anémii, neurologii nebo nejisté absorpci
Diabetická neuropatie s nízkým B12 u metforminu	Methylkobalamin	1000 µg/den v RCT	Zlepšení některých neuropatických parametrů, nikoli důkaz prevence diabetu

Vegetariáni a zejména vegani patří k nejrizikovějším skupinám, ale publikované prevalence se mezi studiemi výrazně liší podle fortifikace, suplementace a věku. Přehled 40 studií proto ukazuje hlavně to, že bez spolehlivé suplementace může být riziko deficitu vysoké: u dospělých vegetariánů a veganů se prevalence pohybovala od 0 do 86,5 %, u těhotných vegetariánek od 17 do 39 % a u kojenců až do 45 % [Pawlak et al., 2014]. Česká průřezová studie 151 veganů tento praktický závěr podporuje: neužívání B12 bylo spojeno s vyšším rizikem nízkého kobalaminu i nízkého holotranskobalaminu [Selinger et al., 2019]. Novější systematický přehled a meta-analýza funkčního statusu B12 u dospělých veganů ukázaly proti omnivorům nižší sérový B12 a vyšší homocystein, s trendem k vyšší methylmalonové kyselině a nižšímu holo-transkobalaminu; subanalýzy zároveň ukazovaly lepší biomarkery u suplementujících veganů [Niklewicz et al., 2024]. Přehled Rizzo et al. proto správně zdůrazňuje, že samotné „přirozené“ rostlinné zdroje nejsou spolehlivou strategií prevence [Rizzo et al., 2016].

2. Molekulární mechanismy účinku

Mechanismus	Signalizační dráhy a cíle	Evidence	Klinická interpretace
Jednouhlíková dráha	Methioninsyntáza, 5-methyltetrahydrofolát, homocystein, S-adenosylmethionin, metylace DNA	Deficit zvyšuje homocystein a narušuje metylaci; dlouhodobá suplementace folátem a B12 v B-PROOF změnila některé metylační profily genomu [Kok et al., 2015]	Biochemicky silné, ale snížení homocysteinu samo o sobě ve velkých RCT většinou nezlepšilo kardiovaskulární výsledky
MMA dráha	Methylmalonyl-koenzym A mutáza, adenosylkobalamin, sukcinyl-koenzym A, methylmalonová kyselina	Methylmalonová kyselina je funkční marker deficitu; u renální dysfunkce je interpretace omezená [Hannibal et al., 2016]	Klinicky zásadní pro diagnostiku a neurologii deficitu, nikoli důkaz pro „anti-aging“ u normálního statusu

Mechanismus	Signalizační dráhy a cíle	Evidence	Klinická interpretace
Antioxidační působení	Preklinicky Nrf2/HO-1; nepřímo snížení homocysteinu a methylmalonové kyseliny	Methylkobalamin aktivoval Nrf2/HO-1 v H ₂ O ₂ modelech melanocytů [An et al., 2021]	In vitro signál nelze převádět na tvrzení o prevenci rakoviny nebo dlouhověkosti
Protizánětlivé působení	Přímá humánní evidence pro NF-κB jako klinický mechanismus B12 je slabá	Klinické RCT hodnotí hlavně metabolické markery a klinické výsledky, ne NF-κB jako kauzální osu [Green et al., 2017]	Marketingové tvrzení o „protizánětlivém“ B12 je u nedeficientních osob nepodložené
Kardiovaskulární osa	Homocystein, endoteliální dysfunkce, trombogenicita	RCT s folátem, B6 a B12 snižují homocystein, ale většinou ne infarkt, celkovou mortalitu ani hlavní cévní kombinované výsledky [Martí-Carvajal et al., 2017]	Homocystein je rizikový marker; jeho snížení není automaticky klinický přínos
Metabolická osa	Metformin ovlivňuje absorpci B12 pravděpodobně přes kalcium-dependentní ileální příjem komplexu B12-vnitřní faktor	Metformin v RCT i DPPOS zvyšoval riziko nízkého B12 [de Jager et al., 2010 ; Aroda et al., 2016]	Silné pro screening B12 u metforminu, nikoli pro léčbu inzulinové rezistence B12
Neuroprotektce	Myelin, methylace, axonální regenerace; preklinicky ERK1/2, u bolesti možné ovlivnění nociceptce	Methylkobalamin byl neuroprotektivní v modelu ischemie/reperfuze přes ERK1/2 [Li et al., 2021]; přehled neuropatické bolesti shrnuje preklinické mechanismy, ale klinická data jsou heterogenní [Ramadhani et al., 2024]	U deficitu je neurologická léčba biologicky i klinicky nutná; u normálního B12 nejsou důkazy pro prevenci demence

Přímé důkazy pro zapojení PI₃K/Akt, AMPK nebo NF-κB jako klinicky ověřených humánních drah účinku vitamínu B12 jsou nedostatečné. Pokud jsou tyto dráhy uváděny v populárních zdrojích, obvykle vycházejí z buněčných či zvířecích modelů a nelze z nich odvozovat snížení mortality, rakoviny nebo Alzheimerovy choroby.

3. Evidence podle zdravotní oblasti

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární výsledky

Pro klinické výsledky je nutné oddělit samotný vitamin B12 od kombinovaných B-vitaminových intervencí. Nejrobustnější evidence máme právě pro kombinace folátu, B6 a B12, a ta celkově neukazuje přínos pro infarkt myokardu ani celkovou mortalitu.

Cochraneův přehled 15 RCT se 71 422 osobami nenašel rozdíl v infarktu myokardu, RR 1,02 (95 % CI 0,95–1,10).

Stejný přehled nenašel rozdíl ani v celkové mortalitě, RR 1,01 (95 % CI 0,96–1,06).

Pro cévní mozkovou příhodu vyšel jen malý relativní pokles, přibližně RR 0,90 (95 % CI 0,82–0,99). Jeho interpretace ale zůstává nepřímá, protože intervence byly různě složené a často folátově dominantní [[Martí-Carvajal et al., 2017](#)].

Heterogenita pro hlavní cévní endpointy byla v dostupných souhrnech nízká až malá, ale Cochraneův abstrakt neuvádí přesné hodnoty Cochranova Q ani Eggerových testů, proto je nepřepisují jako zdánlivě přesná čísla.

Velké RCT jsou převážně nulové. HOPE-2 randomizovala 5522 osob s vaskulárním onemocněním nebo diabetem na folát 2,5 mg, B6 50 mg a B12 1 mg denně na 5 let. Primární kombinace kardiovaskulární smrti, infarktu a cévní mozkové příhody byla nesignifikantní, RR 0,95 (95 % CI 0,84–1,07; $p = 0,41$), zatímco cévní mozková příhoda byla nižší, RR 0,75 (95 % CI 0,59–0,97); hospitalizace pro nestabilní anginu byla vyšší, RR 1,24 (95 % CI 1,04–1,49) [[Lonn et al., 2006](#)].

VISP u 3680 osob po ischemické cévní mozkové příhodě nenašla efekt vysokých dávek oproti nízkým dávkám na jakoukoli cévní příhodu nebo smrt, RR 1,0 (95 % CI 0,8–1,1), ani na ischemickou cévní mozkovou příhodu, RR 1,0 (95 % CI 0,8–1,3; $p = 0,80$) [[Toole et al., 2004](#)]. NORVIT u 3749 osob po akutním infarktu nenašla přínos folátu + B12, RR 1,08 (95 % CI 0,93–1,25; $p = 0,31$), a kombinace folát + B12 + B6 měla hraniční signál škody, RR 1,22 (95 % CI 1,00–1,50; $p = 0,05$) [[Bønaa et al., 2006](#)].

SEARCH u 12 064 přeživších infarkt nenašla přínos folátu 2 mg + B12 1 mg: hlavní vaskulární příhoda RR 1,04 (95 % CI 0,97–1,12; $p = 0,28$) [[Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine \(SEARCH\) Collaborative Group et al., 2010](#)]. WAFACS u 5442 vysoce rizikových žen nenašla přínos kombinace folát/B6/B12 na hlavní kardiovaskulární endpoint, RR 1,03 (95 % CI 0,90–1,19; $p = 0,65$) [[Albert et al., 2008](#)].

VITATOPS u 8164 osob po tranzitorní ischemické atace nebo cévní mozkové příhodě vyšel hraničně, RR 0,91 (95 % CI 0,82–1,00; $p = 0,05$), ale autoři jej interpretovali jako nepodporující rutinní prevenci recidivy [[VITATOPS Trial Study Group et al., 2010](#)].

CSPPT je důležitý kontrast: u 20 702 čínských hypertoniků bez předchozí cévní mozkové příhody nebo infarktu snížil enalapril + folát 0,8 mg první cévní mozkovou příhodu, HR 0,79 (95 % CI 0,68–0,93), oproti samotnému enalaprilu [[Huo et al., 2015](#)]. Nešlo však o B12, ale o folát v populaci s nízkým folátovým statutem a bez povinné fortifikace. Meta-analýza 30 RCT folátu, $N = 82\,334$, našla nižší riziko cévní mozkové příhody, RR 0,90 (95 % CI 0,84–0,96; $p = 0,002$), žádný signifikantní efekt na ischemickou chorobu srdeční, RR 1,04 (95 % CI 0,99–1,09; $p = 0,16$), a malý efekt na celkové kardiovaskulární onemocnění, RR 0,96 (95 % CI 0,92–0,99; $p = 0,02$) [[Li et al., 2016](#)].

Přehled Hankey zdůrazňuje, že efekt závisí na folátové fortifikaci, renální funkci, dávkách a složení intervence [[Hankey et al., 2018](#)]. Novější systematické přehledy tento obraz spíše zpřesňují než mění: malý benefit na cévní mozkovou příhodu se jeví jako kontextový, silnější v nefortifikovaných populacích a nelze jej připsat samotnému vitamínu B12 [[Zhang N et al., 2024](#); [Zhang et al., 2024](#)].

Studie	Intervence	Komparátor	Populace	Endpoint	Výsledek	Výklad
HOPE-2	Folát 2,5 mg + B6 50 mg + B12 1 mg	Placebo	Vaskulární nemoc nebo diabetes	Kardiovaskulární smrt, infarkt, cévní mozková příhoda	Primární endpoint nesignifikantní; cévní mozková příhoda nižší	Sekundární endpoint, směs vitaminů, folátová fortifikace části populace

Studie	Intervence	Komparátor	Populace	Endpoint	Výsledek	Výklad
VISP	Folát 2,5 mg + B6 25 mg + B12 0,4 mg	Nízkodávková vitaminová kontrola	Po ischemické cévní mozkové příhodě	Recidiva cévní mozkové příhody	Nulový efekt	Kontrolní skupina nebyla čistě placebo a dostala malé dávky vitaminů
NORVIT	Folát 0,8 mg + B12 0,4 mg ± B6 40 mg	Placebo / kontrola	Po akutním infarktu	Infarkt, cévní mozková příhoda, náhlá koronární smrt	Nulový efekt; hraniční škoda u trojkombinace	Sekundární prevence po infarktu, možný problém vysokých dávek B6 a folátu
SEARCH	Folát 2 mg + B12 1 mg	Placebo	Přeživší infarkt	Hlavní vaskulární příhoda	Nulový efekt	Vysoce léčená sekundární prevence, snížení homocysteinu nestačilo
WAFACS	Folát 2,5 mg + B6 50 mg + B12 1 mg	Placebo	Vysoce rizikové ženy	Kardiovaskulární příhody	Nulový efekt	Folátová fortifikace, nízký prostor pro další benefit
CSPPT	Enalapril + folát 0,8 mg	Enalapril	Čínští hypertonici bez cévní příhody	První cévní mozková příhoda	Příznivý pro folát	Primární prevence, nízký folátový status, žádný B12

Klinický závěr: vysoká jistota o absenci klinicky významného přínosu kombinací folát/B6/B12 na infarkt a celkovou mortalitu v populacích podobných HOPE-2, NORVIT, SEARCH a WAFACS. Pro cévní mozkovou příhodu existuje malý a kontextově závislý signál, pravděpodobně více folátový než B12 efekt.

Diabetes, metformin a neuropatie

Metformin je jedna z nejlépe doložených příčin nízkého B12. V RCT de Jager et al. u 390 pacientů s diabetem 2. typu snížil metformin za 4,3 roku B12 o 19 % oproti placebo (95 % CI -24 % až -14 %; $p < 0,001$) a zvýšil absolutní riziko deficitu B12 o 7,2 procentního bodu; počet osob nutných k vyvolání jednoho případu deficitu byl 13,8 za 4,3 roku [[de Jager et al., 2010](#)]. V DPPOS byla nízká hladina B12 po 5 letech častější u metforminu než placebo, 4,3 % vs 2,3 % ($p = 0,02$), a kombinace nízké nebo hraničně nízké hladiny B12 19,1 % vs 9,5 % ($p < 0,01$); každý rok užívání metforminu zvyšoval odds deficitu, OR 1,13 (95 % CI 1,06-1,20) [[Aroda et al., 2016](#)].

Meta-analýza šesti RCT Liu et al. ukázala nižší sérový B12 při metforminu, MD -53,93 pmol/l (95 % CI -81,44 až -26,42; $p = 0,0001$), s dávkovým gradientem: <2000 mg/den MD -37,99 pmol/l a ≥ 2000 mg/den MD -78,62 pmol/l [[Liu et al., 2014](#)]. Systematický přehled Chapman et al. zahrnul 26 prací a uzavřel, že metformin je spojen s nižší hladinou B12, ale heterogenita designů omezuje přesný odhad rizika [[Chapman et al., 2016](#)]. Specifickou bezpečnostní výjimkou je RCT DIVINE u 238 osob s diabetickou nefropatií: kombinace folátu 2,5 mg, vitamínu B6 25 mg a vitamínu B12 1 mg sice snížila homocystein, ale vedla k většímu poklesu radionuklidové GFR, 16,5 vs 10,7 mL/min/1,73 m² za 36 měsíců, rozdíl -5,8 (95 % CI -10,6 až -1,1; $p = 0,02$), a k častějším vaskulárním příhodám, hazard ratio (HR) 2,0 (95 % CI 1,0-4,0; $p = 0,04$) [[House et al., 2010](#)].

U diabetické neuropatie jsou data méně jistá. Starší systematický přehled sedmi kontrolovaných studií uváděl symptomatické zlepšení po methylkobalaminu, ale nekonzistentní neurofyziologické výsledky a nízkou kvalitu většiny studií [[Sun et al., 2005](#)].

RCT Didangelos et al. u 90 pacientů s diabetem 2. typu na metforminu, neuropatií a B12 <400 pmol/l testovala methylkobalamin 1000 µg/den po 12 měsících; B12 vzrostl z 232,0 ± 71,8 na 776,7 ± 242,3 pmol/l a autoři uvádějí zlepšení neurofyziologických parametrů, sudomotoriky, bolesti a kvality života, nikoli však kardiovaskulárních autonomních reflexů a části klinického skóre [Didangelos et al., 2021]. Meta-analýza šesti RCT u diabetické neuropatie našla zlepšení neuropatických symptomů, SMD -0,39 (95 % CI -0,73 až -0,05; p = 0,03), ale s vysokou heterogenitou, I² = 77 %, Q p = 0,02; bolest se zlepšila, SMD -3,60 (95 % CI -4,68 až -1,43; p < 0,001), I² = 0 %, Q p = 0,86; vibrační práh byl nesignifikantní, MD -4,80 (95 % CI -11,03 až 1,42; p = 0,13), I² = 94 %, Q p = 0,001 [Karedath et al., 2022]. Přehled mecobalaminu u periferní neuropatie podporuje možný symptomatický efekt, ale zahrnuje různorodé neuropatie a neřeší dlouhodobou prevenci amputací či disability [Sawangjit et al., 2020].

Klinický závěr: pro metformin existuje dobrá evidence biochemického rizika deficitu B12. Pro léčbu diabetické neuropatie data naznačují možný symptomatický benefit hlavně u osob s nízkým nebo hraničním B12, ale heterogenita a malé studie brání silnému závěru. U diabetické nefropatie či pokročilejší CKD navíc nelze vysokodávkové kombinace folát/B6/B12 považovat za automaticky bezpečné. Neexistuje kvalitní důkaz, že B12 zlepšuje glykemii nebo zabraňuje diabetu 2. typu u osob s normálním B12.

Mozek, kognice, demence, deprese

U prokázaného deficitu B12 je neurologická léčba standardem. U osob bez deficitu jsou výsledky převážně nulové. Meta-analýza Markun et al. zahrnuje 16 RCT, N = 6276, a nenašla důkaz efektu B12 samotného ani B-komplexu na kognici nebo depresi. Pro celkovou kognici byl souhrnný Hedgesův g 0,061 (95 % CI -0,001 až 0,123), I² = 0 %, Q p = 0,95; pro depresi g -0,049 (95 % CI -0,146 až 0,047), I² = 22,5 %, Q p = 0,50. Funnel ploty nevykazovaly asymetrii a autoři použili RoB 2; 12 studií mělo nízké riziko bias, pět určité obavy a jedna byla pro vysoké riziko bias vyřazena [Markun et al., 2021]. Efekty jsou pod hranicí klinické významnosti: pro Mini-Mental State Examination je MID 1,4 bodu a metaanalytické odhady v bodech MMSE jsou řádově mnohem menší.

Ford a Almeida v přehledu 31 RCT u starších osob nenašli zlepšení MMSE u osob s kognitivním postižením, MD 0,16 (95 % CI -0,18 až 0,51), ani bez kognitivního postižení, MD 0,04 (95 % CI -0,10 až 0,18) [Ford et al., 2019]. Meta-analýza 11 velkých studií s 22 000 účastníky nenašla efekt snížení homocysteinu na kognitivní domény, globální z-skóre 0,00 (95 % CI -0,05 až 0,06), ani na MMSE-typ globální kognice, z-skóre -0,01 (95 % CI -0,03 až 0,02) [Clarke et al., 2014]. Starší meta-analýza 19 RCT také nenašla zlepšení u osob s kognitivním postižením, SMD 0,10 (95 % CI -0,08 až 0,28), ani bez něj, SMD -0,03 (95 % CI -0,10 až 0,04) [Ford et al., 2012]. Cochraneův přehled u kognitivně zdravých osob uvádí, že B-vitaminy mají pravděpodobně malý nebo žádný efekt na globální kognici do 5 let, SMD v rozsahu -0,03 až 0,06, a možná žádný efekt v 5-10 letech, SMD -0,01 [Rutjes et al., 2018].

Novější systematický přehled 17 RCT s 5275 staršími osobami sice po sloučení všech studií naznačil malý až střední efekt na globální kognici, Hedgesovo g 0,423, ale s extrémní heterogenitou, I² = 92,71 %; po vyloučení outlierů zůstal jen velmi malý efekt, g 0,110 (95 % CI 0,034-0,186), bez jasného rutinního klinického významu [Berg et al., 2025].

Vybrané RCT jsou konzistentní s tímto závěrem. Dangour et al. u starších osob se středním deficitem B12 nenašli po 12 měsících suplementace B12 zlepšení neurologické ani kognitivní funkce [[Dangour et al., 2015](#)]. Kwok et al. u 271 starších diabetiků s hraničně nízkým B12 snížili methylmalonovou kyselinu a homocystein, ale po 27 měsících nebyl rozdíl v Clinical Dementia Rating ani neuropsychologickém z-skóre [[Kwok et al., 2017](#)]. U Alzheimerovy choroby Aisen et al. randomizovali 409 osob na folát 5 mg, B6 25 mg a B12 1 mg po 18 měsíců; homocystein se snížil, ale ADAS-cog se nezlepšil, $p = 0,52$, 95 % CI rozdílu rychlosti změny $-0,06$ až $0,12$ bodu/měsíc, a ve vitaminové větvi bylo více nežádoucích příhod s depresí [[Aisen et al., 2008](#)].

VITACOG je biologicky zajímavý surrogate signál, nikoli definitivní důkaz prevence demence. U osob s mírnou kognitivní poruchou snížily B-vitaminy rychlost mozkové atrofie, 0,76 % ročně vs 1,08 % ročně, $p = 0,001$ [[Smith et al., 2010](#)]. Následná práce uváděla příznivější kognitivní a klinické výsledky zejména u vyššího homocysteinu, ale šlo o relativně malou studii a výsledky nelze generalizovat na všechny starší osoby [[de Jager et al., 2012](#)]. Cochraneův přehled u mírné kognitivní poruchy uzavírá, že důkazy pro B-vitaminy jsou velmi omezené; žádná studie nehlásila incidenci demence jako primární výsledek a evidence pro celkovou kognici byla velmi nízké kvality [[McCleery, 2018](#)]. Cochraneův přehled folátu s nebo bez B12 u starších a demenčních osob nenašel konzistentní kognitivní přínos [[Malouf et al., 2008](#)].

Důležitou novější nuanci přinesla observační studie 231 zdravých starších osob v Annals of Neurology. I v rámci laboratorně normálního rozmezí byly nižší hladiny B12, zejména nižší holo-transkobalamin, spojeny s pomalejším zrakovým vedením, horší rychlostí zpracování a větším objemem hyperintenzit bílé hmoty na MRI [[Beaudry-Richard et al., 2025](#)]. Jde ale o observační biomarkerový signál, nikoli o důkaz, že plošná vysokodávková suplementace zabrání kognitivnímu poklesu nebo prodlouží život.

Klinický závěr: B12 léčí neurologické následky deficitu, ale suplementace u nedeficientních osob nemá prokázaný rutinně klinicky významný efekt na kognici, depresi ani prevenci Alzheimerovy choroby. Pokud se v novějších souhrnech objeví statistický signál, jde obvykle jen o velmi malý efekt pod hranici jasného klinického významu nebo o nález, který není replikován v tvrdších klinických výsledcích.

Onkologie, mortalita a vysoké hladiny B12

RCT nepodporují užívání B12 ani kombinovaných B-vitaminových režimů jako obecné onkologické prevence. WAFACS u 5442 žen nenašla efekt kombinace folát/B6/B12 na celkovou invazivní rakovinu, HR 0,97 (95 % CI 0,79–1,18; $p = 0,75$), na karcinom prsu, HR 0,83 (95 % CI 0,60–1,14; $p = 0,24$), ani na úmrtí na rakovinu, HR 0,82 (95 % CI 0,56–1,21; $p = 0,32$) [[Zhang et al., 2008](#)]. SEARCH nenašel signifikantní rozdíl v incidenci jakékoli rakoviny, 11,2 % vs 10,6 %, při folátu + B12 [[Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine \(SEARCH\) Collaborative Group et al., 2010](#)]. Meta-analýza individuálních dat 13 RCT, $N = 49\ 621$, nenašla signifikantní efekt folátu na celkovou incidenci rakoviny, RR 1,06 (95 % CI 0,99–1,13; $p = 0,10$), bez signifikantní heterogenity mezi studiemi, $p = 0,23$ [[Vollset et al., 2013](#)]. Přímá evidence pro samotný B12 je slabší než pro

folátové kombinace.

Existují však signály rizika u specifických situací. V norských studiích Ebbing et al. u 6837 pacientů s ischemickou chorobou srdeční bylo podávání folátu + B12 spojeno s vyšší incidencí rakoviny, HR 1,21 (95 % CI 1,03–1,41; $p = 0,02$), vyšší mortalitou na rakovinu, HR 1,38 (95 % CI 1,07–1,79; $p = 0,01$), a vyšší celkovou mortalitou, HR 1,18 (95 % CI 1,04–1,33; $p = 0,01$), hlavně kvůli plicnímu karcinomu [Ebbing et al., 2009]. B-PROOF v původním dvouletém sledování u starších osob s vysokým homocysteinem nenašel snížení fraktur, ale zachytil více incidentních nádorů, HR 1,56 (95 % CI 1,04–2,31) [van Wijngaarden et al., 2014]. Dlouhodobé onkologické sledování B-PROOF uvádělo vyšší celkovou rakovinu, HR 1,25 (95 % CI 1,00–1,53), a autoři zvláště upozornili na kolorektální karcinom, ale šlo o sekundární analýzu vyžadující replikaci [Oliai Araghi et al., 2019].

Observačně VITAL kohorta, $N = 77\ 118$, našla u mužů užívajících individuální doplňky B12 v nejvyšší kategorii $>55\ \mu\text{g}/\text{den}$ po 10 let vyšší riziko plicní rakoviny, HR 1,98 (95 % CI 1,32–2,97); u mužů aktuálně kouřících bylo riziko vyšší, HR 3,71 (95 % CI 1,77–7,74; $p\ \text{trend} < 0,01$). U žen asociace nebyla [Brasky et al., 2017]. Toto je observační evidence s možným confoundingem, ale rozhodně odporuje tvrzení, že vysoké dávky B12 jsou onkologicky preventivní.

Vysoký B12 je často marker nemoci. Dánská populační kohorta 333 667 osob bez suplementace ukázala v prvním roce po měření vyšší výskyt rakoviny při B12 601–800 pmol/l, SIR 3,44 (95 % CI 3,14–3,76), a při $>800\ \text{pmol}/\text{l}$, SIR 6,27 (95 % CI 5,70–6,88), obě $p < 0,001$ [Arendt et al., 2013]. Perzistentně zvýšený B12 $\geq 1000\ \text{ng}/\text{l}$ byl v menší kohortě spojen se solidní rakovinou, HR 5,90 (95 % CI 2,79–12,45; $p < 0,001$), zatímco nepřetrvávající zvýšení nikoli [Lacombe et al., 2021].

Nizozemská populační kohorta PREVEND, $N = 5571$ bez suplementace, našla vyšší celkovou mortalitu na 1 SD vyšší B12, HR 1,25 (95 % CI 1,06–1,47; $p = 0,006$) [Flores-Guerrero et al., 2020]. Novější dose-response meta-analýza 22 kohort ukázala, že vyšší sérový B12 byl v observačních datech lineárně spojen s vyšší celkovou mortalitou a hodnoty $>600\ \text{pmol}/\text{l}$ byly spojeny s vyšším rizikem úmrtí, adjusted HR 1,50 (95 % CI 1,29–1,74); autoři zároveň zdůraznili, že kardiovaskulární i onkologická mortalita zůstávají méně jisté a nález pravděpodobně často odráží základní patologii [Liu et al., 2024]. Ještě opatrnější interpretaci přinesla novější meta-analýza 28 observačních studií, která neprokázala vyšší celkovou mortalitu jako robustní prognostický faktor hypervitaminózy B12 a zdůraznila heterogenitu i riziko artefaktů; to podporuje spíše markerový než kauzální výklad vysokého B12 [Valdez-Martínez et al., 2025].

Scoping review Obeid zdůrazňuje, že kauzalita vysokého B12 není prokázána a alternativní vysvětlení zahrnují jaterní, renální, zánětlivé a maligní procesy [Obeid et al., 2022]. Novější systematický přehled Amado-Garzon et al. stejnou otázku uzavírá podobně: elevated B12 je v lidských studiích především markerový nález a sám o sobě nedokládá toxicitu běžné suplementace [Amado-Garzon et al., 2024]. Mendelovská randomizace Yuan et al. poskytuje slabší kauzální signál pro geneticky vyšší B12 a kolorektální karcinom, kombinované OR na 1 SD 1,16 (95 % CI 1,08–1,25; $p < 0,001$), ale nejde o důkaz škody běžných náhradních dávek při deficitu [Yuan et al., 2021].

Klinický závěr: B12 není onkologická prevence. Vysoký B12 bez suplementace má vést k hledání příčiny, ne k automatickému závěru „dobrý nutriční status“ ani k automatickému závěru „toxická suplementace“. Literatura o mortalitě je navíc konfliktní a lépe odpovídá markerovému než kauzálnímu výkladu. U kuřáků a osob bez deficitu není racionální dlouhodobě užívat vysokodávkové individuální doplňky B12 kvůli prevenci.

Těhotenství, kojení a vývoj dítěte

Nízký B12 v těhotenství je spojen s nepříznivými výsledky, ale kauzální důkaz je smíšený. IPD meta-analýza 18 studií, N = 11 216, nenašla lineární vztah B12 a porodní hmotnosti. Deficit <148 pmol/l byl však spojen s nízkou porodní hmotností, adjustované RR 1,15 (95 % CI 1,01–1,31). Každé zvýšení B12 o 1 směrodatnou odchylku bylo spojeno s nižším rizikem předčasného porodu, RR 0,89 (95 % CI 0,82–0,97), a deficit B12 s vyšším rizikem předčasného porodu, RR 1,21 (95 % CI 0,99–1,49) [[Rogne et al., 2017](#)]. Přehled Sukumar et al. našel vysokou prevalenci insuficience B12 v těhotenství a asociaci nízkého B12 s nízkou porodní hmotností, adjustované OR 1,70 (95 % CI 1,16–2,50), ale zdůraznil nekonzistenci a podíl indických studií [[Sukumar et al., 2016](#)].

U defektů neurální trubice irská nested case-control data ukázala, že matky v nejnižším kvartilu B12 měly přibližně dvou- až trojnásobně vyšší odds defektu neurální trubice než nejvyšší kvartil; autoři navrhli cílový B12 >300 ng/l, tedy 221 pmol/l, před početím, ale jde o observační důkaz [[Molloy et al., 2009](#)]. Novější systematický přehled 38 studií tento směr podporuje: matky dětí s defektem neurální trubice měly v souhrnu nižší B12, SMD –0,23 (95 % CI –0,32 až –0,14), i když důkaz zůstává observační a neřeší přímý efekt suplementace [[Nie et al., 2025](#)].

RCT v těhotenství ukazují spolehlivé zlepšení biomarkerů, ale klinické výsledky nejsou konzistentní. V indické RCT 50 µg B12/den od <14. týdne do 6 týdnů po porodu zvýšilo B12 u matky, v mateřském mléce a u dítěte; intrauterinní růstová restrikce byla 25 % vs 34 %, p = 0,11, tedy nesignifikantní [[Duggan et al., 2014](#)]. Následné hodnocení ve 30 měsících našlo vyšší expresivní jazyk, $\beta = 0,14$; p = 0,03, ale dlouhodobé neurofyziologické hodnocení v 6 letech nenašlo rozdíl v P300 ani mismatch negativitu [[Thomas et al., 2019](#); [Srinivasan et al., 2020](#)]. Velká nepálská RCT, N = 800, s 50 µg/den od časného těhotenství do 6 měsíců po porodu zlepšila status B12, ale ne délku na věk ve 12 měsících, MD –0,02 (95 % CI –0,16 až 0,13), ani Bayley kognitivní skóre, MD 0,5 (95 % CI –0,6 až 1,7) [[Chandyo et al., 2023](#)]. Novější MATCOBIND porovnával u převážně vegetariánských těhotných 250 µg vs 50 µg methylkobalaminu; mentální vývojový kvocient byl 103,7 vs 101,7, p = 0,008, což je statisticky signifikantní, ale klinická velikost efektu je malá a srovnávaly se dvě aktivní dávky, nikoli placebo [[Nagpal et al., 2026](#)]. Novější Cochrane review 5 trialů s 984 těhotnými ženami tento opatrný závěr potvrzuje: perorální suplementace B12 může snížit riziko mateřského deficitu a zvýšit B12 u matky i dítěte, ale jistota je velmi nízká až nízká a pro mateřskou anémii, předčasný porod, nízkou porodní hmotnost, defekty neurální trubice nebo dětské kognitivní outcome zatím chybí robustní důkaz [[Finkelstein et al., 2024](#)].

Kosti, svaly a pády

B-PROOF u 2919 osob ≥ 65 let s homocysteinem 12–50 $\mu\text{mol/l}$ testoval B12 500 μg + folát 400 μg denně, obě větve s vitamínem D3. Osteoporotické fraktury nebyly signifikantně nižší, HR 0,84 (95 % CI 0,58–1,21), a per-protocol signál u osob >80 let, HR 0,27 (95 % CI 0,10–0,74), byl explorační [[van Wijngaarden et al., 2014](#)]. Doplnková analýza nenašla prevenci poklesu fyzické výkonnosti, síly stisku ani pádů; čas do prvního pádu HR 1,0 (95 % CI 0,9–1,2) [[Swart et al., 2016](#)]. Prodloužené sledování 5–7 let nenašlo efekt na osteoporotické fraktury, HR 0,99 (95 % CI 0,62–1,59), ani na kardiovaskulární onemocnění, OR 1,05 (95 % CI 0,80–1,44) [[Oliai Araghi et al., 2021](#)].

4. Dávkování a forma užívání

U osob s adekvátní stravou není důkaz, že dávky nad fyziologickou potřebu prodlužují život nebo snižují riziko kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny či demence. Praktický význam má spíše cílený screening a suplementace podle laboratorního nálezu v rizikových situacích, jako jsou veganství, stav po bariatrické operaci, užívání metforminu, dlouhodobá léčba inhibitory protonové pumpy, malabsorpce nebo vyšší věk [[Pawlak et al., 2014](#); [Niklewicz et al., 2024](#); [Lam et al., 2013](#); [Chen et al., 2024](#)].

U lehkého nebo středního deficitu bez závažné neurologie je rozumný perorální režim 1000 $\mu\text{g}/\text{den}$ po dobu 8–16 týdnů, s kontrolou krevního obrazu, B12 a podle situace methylmalonové kyseliny nebo homocysteinu. Eussen et al. ukázali, že dávky 647–1032 $\mu\text{g}/\text{den}$ odpovídaly 80–90 % maximálního poklesu methylmalonové kyseliny; nízké dávky 2,5–250 $\mu\text{g}/\text{den}$ byly pro korekci mírného deficitu méně spolehlivé [[Eussen et al., 2005](#)].

Úvodní intramuskulární léčba podle lokálního doporučení je vhodnější tam, kde je vyšší klinické riziko nebo nejistota perorálního postupu, zejména u těžké anémie, neurologických příznaků, podezření na perniciózní anémii nebo při nejisté adherenci [[Devalia et al., 2014](#)].

Sublingvální forma není prokázaně lepší než spolknutá tableta. RCT u 30 osob s nízkým B12 ukázala po 4 týdnech podobný vzestup sérového B12 po 500 μg sublingválně i perorálně; mezi skupinami nebyl signifikantní rozdíl [[Sharabi et al., 2003](#)]. Krátkodobá otevřená studie perorálního cyanokobalaminu 250–1000 $\mu\text{g}/\text{den}$ u malabsorpce B12 z potravy ukázala normalizaci sérového B12 u 87 % pacientů a hematologickou odpověď, ale šlo o malý nezaslepený soubor [[Andrès et al., 2003](#)]. Cochraneův přehled perorální vs. intramuskulární léčby zahrnul pouze 3 RCT se 153 účastníky, takže závěr o podobné účinnosti vysokodávkové perorální léčby je prakticky důležitý, ale kvalita evidence je nízká [[Wang et al., 2018](#)]. Novější systematický přehled a meta-analýza 16 studií s 6098 účastníky potvrdil podobný biochemický efekt perorální, sublingvální i intramuskulární cesty na sérový B12 a homocystein, ale velká část dat byla ne-randomizovaná a hodnotila hlavně laboratorní outcome [[Mazur et al., 2025](#)].

Pro methylkobalamin neexistují přesvědčivé přímé klinické outcome důkazy o superioritě nad cyanokobalaminem pro dlouhověkost, kardiovaskulární prevenci, kognici ani rakovinu. Má doložený benefit oproti placebo v některých symptomových outcomech u diabetické neuropatie, například při dávce 1000 $\mu\text{g}/\text{den}$ v RCT Didangelos et al., ale nelze z toho

odvozovat obecnou nadřazenost vůči jiným formám B12 u zdravých osob [[Didangelos et al., 2021](#); [Obeid et al., 2024](#)]. Hydroxokobalamin má praktickou výhodu v intramuskulární léčbě v některých zdravotnických systémech a používá se i v urgentní léčbě otravy kyanidem, ale to je jiný klinický kontext.

Časování s jídlem není u čistého vysokodávkového B12 kritické. U potravinově vázaného B12 je potřeba žaludeční kyselina a proteolýza, zatímco krystalický B12 v doplňku je méně závislý na žaludeční kyselině.

Po bariatrické operaci je suplementace často dlouhodobá až celoživotní. Meta-analýza dlouhodobých výsledků po bariatrické operaci uváděla prevalenci deficitu B12 8,5 %, vyšší po Roux-en-Y bypassu než po sleeve gastrektomii [[Chen et al., 2024](#)]. U adolescentů po bariatrické operaci byla prevalence nízkého B12 přibližně 20 % [[Zolfaghari et al., 2024](#)].

5. Rizika, kontraindikace a lékové interakce

Vitamin B12 má obecně nízkou toxicitu, ale to samo o sobě neznamená přínos vysokých dávek pro každého. Nežádoucí účinky zahrnují gastrointestinální obtíže, bolest v místě vpichu, vzácně hypersenzitivitu a akneiformní erupce; mechanistický signál pro akné zůstává bez přesného odhadu frekvence [[Kang et al., 2015](#)]. Novější retrospektivní multicentrická studie ukazuje, že potvrzená hypersenzitivita na B12 je vzácná, může být okamžitá i opožděná, část pacientů toleruje alternativní formu kobalaminu a u části reakcí může hrát roli i PEG v perorálních přípravcích [[El Rhermoul et al., 2024](#)].

Kontraindikace	Mechanismus	Riziko	Postup
Předchozí závažná alergická reakce na konkrétní kobalamin nebo pomocnou látku	Imunitně zprostředkovaná hypersenzitivita	Anafylaxe nebo systémová dermatitida	Nepodávat stejný přípravek; alergologické vyšetření, zohlednit excipienty včetně PEG a alternativní formu volit jen po odborném zvážení
Prokázaná systémová alergická dermatitida po kobalt/kobalaminové expozici	Kobalt je centrální atom kobalaminu; popsané případy systémové dermatitidy	Dermatitida po léčbě B12	U těžkých reakcí vyhnout se dané formě; nutnou léčbu řešit specialistou

K problematice systémové dermatitidy po expozici kobaltu či kobalaminu viz [[Pegalajar-García et al., 2023](#)]. U podezření na alergii je proto vhodné myslet nejen na samotný kobalamin či kobalt, ale i na pomocné látky a podle výsledku případně ověřit toleranci alternativní formy [[El Rhermoul et al., 2024](#)]. Pokud pacient B12 skutečně potřebuje i přes potvrzenou hypersenzitivitu, existují popsané desenzitizační postupy, ale patří do rukou alergologa [[Lis et al., 2025](#)].

Zvýšená opatrnost

Situace	Mechanismus	Riziko	Postup
Těžká megaloblastová anémie při zahájení léčby	Rychlá hematopoéza může přesunout draslík do buněk	Hypokalemie, arytmie u rizikových osob	Kontrola draslíku a krevního obrazu v úvodu léčby [Devalia et al., 2014]
Neurologické příznaky deficitu	Dlouhodobá demyelinizace a axonální poškození	Neúplná reverzibilita při opožděné léčbě	Nečekat na všechny laboratorní výsledky, pokud je klinické podezření vysoké [Stabler et al., 2013]
Leberova hereditární optická neuropatie	Mitochondriální zranitelnost optického nervu; u cyanokobalaminu existují historická a regulatorně opatrná varování, přímý klinický důkaz škodlivosti je ale omezený	Riziko záměny nebo zhoršení optické neuropatie při deficitu B12	Neoznačovat všechny formy B12 za absolutně kontraindikované; u nosičů mutací pravidelně vyšetřovat a deficit léčit a u cyanokobalaminu postupovat zvláště opatrně [Zibold et al., 2022]
Expozice oxidu dusného	Oxiduje kobalt v kobalaminu a inaktivuje methioninsyntázu	Myeloneuropatie, psychóza, subakutní kombinovaná degenerace i při nízkonormálním B12	Vyhnout se zneužívání; při neurologii měřit B12, methylmalonovou kyselinu a homocystein, léčit parenterálně [Garakani et al., 2016]
Těžké renální selhání	Methylmalonová kyselina a homocystein mohou být zvýšené nezávisle na B12	Falešná diagnóza funkčního deficitu nebo obtížná interpretace	Interpretovat markery s renální funkcí; léčbu deficitu neodkládat při jasné klinice
Diabetická nefropatie / pokročilá CKD	U vysokodávkových kombinací folátu, B6 a B12 se v jedné RCT zhoršoval pokles GFR i vaskulární outcome	Riziko extrapolace homocystein-lowering strategie do škody u renálně nemocných	Nevydávat kombinované vysoké dávky za rutinně bezpečné; u renálně nemocných pečlivě oddělit substituci deficitu B12 od agresivní kombinované intervence [House et al., 2010]

Lék / situace	Směr	Důkaz a efekt	Časování
Metformin	Metformin snižuje status B12; B12 nemění účinek metforminu	RCT a DPPOS prokázaly vyšší riziko nízkého B12 [de Jager et al., 2010 ; Aroda et al., 2016]	Není nutný odstup dávek; B12 kontrolovat periodicky, zejména při dlouhodobé léčbě a při neuropatii, anémii nebo vyšší dávce metforminu
PPI a H2 blokátory	Snižují uvolnění B12 z potravy; B12 nemění jejich biologickou dostupnost	Dlouhodobé užívání je spojeno se zvýšeným rizikem deficitu, silněji u PPI než u H2 blokátorů [Lam et al., 2013 ; Choudhury et al., 2023]	Odstup obvykle zásadně nepomůže; při dlouhodobém užívání je vhodné hlídat status B12 a krystalický B12 lze podat kdykoli
Oxid dusný	Oxid dusný funkčně inaktivuje B12	Systematický přehled 91 případů zneužívání uvádí neurologické následky, často nízký nebo nízkonormální B12 a zvýšené funkční markery [Garakani et al., 2016]	Vyhnout se expozici při deficitu; v akutní neurologii nečekat na perorální léčbu
Chloramfenikol	Může tlumit hematologickou odpověď na B12	Klinická kvantifikace je omezená a historická	Nejde o absorpční odstup; sledovat retikulocyty a krevní obraz, ověřit dle SPC

Lék / situace	Směr	Důkaz a efekt	Časování
Folát ve vysokých dávkách	Folát může korigovat anémii a oddálit rozpoznání deficitu B12	Riziko pokračující neurologické progresy při neléčeném B12 deficitu [Malouf et al., 2008]	U makrocytózy nebo neurologie vyšetřit B12 před dlouhodobým vysokodávkovým folátem
Levothyroxin, tetracykliny, fluorochinolony, bisfosfonáty	Čistý B12 nemá prokázanou klinicky významnou chelatační interakci	Chelace se týká hlavně minerálů jako vápník, železo, hořčík, zinek, nikoli kobalaminu v běžných dávkách	Pro samotný čistý B12 nejsou robustní údaje podporující nutnost specifického odstupu; u multivitaminu s minerály oddělit levothyroxin nejméně 4 hodiny, tetracykliny a fluorochinolony obvykle 2–6 hodin a bisfosfonáty podat nalačno odděleně, vždy ověřit dle SPC

6. Limity současné evidence

Hlavní limit současné evidence spočívá v rozdílu mezi léčbou jasného deficitu a suplementací bez deficitu. U léčby deficitu jsou patofyziologie, laboratorní odpověď i klinická zkušenost silné; pro dlouhodobost, prevenci kardiovaskulárních onemocnění, rakoviny nebo demence u osob s normálním B12 však přesvědčivé RCT důkazy chybí [[Green et al., 2017](#); [Markun et al., 2021](#); [Martí-Carvajal et al., 2017](#)]. Současně ale platí, že novější observační data u starších osob naznačují možnou neurobiologickou zranitelnost už v nižší části „normálního“ rozmezí B12, takže běžný laboratorní referenční interval nemusí sám o sobě definovat optimální neurologický status [[Beaudry-Richard et al., 2025](#)].

Velké kardiovaskulární RCT testovaly směsi folátu, B6 a B12, různé dávky, různé populace i rozdílné fortifikační prostředí. Z těchto dat proto nelze legitimně odvozovat „class effect“ pro B12. CSPPT podporuje folát v nízkofolátové čínské populaci, nikoli methylkobalamin jako univerzální prevenci cévní mozkové příhody [[Huo et al., 2015](#); [Li et al., 2016](#)].

U meta-analýz je nutné oddělovat statistickou signifikanci od klinického významu. U kognice jde většinou o velmi malé rozdíly, které zůstávají pod hranicí klinicky důležité změny. U diabetické neuropatie některé velikosti efektu naopak vypadají výrazně, ale stojí na malých a metodologicky smíšených studiích. Meta-analýza Karedath et al. uvádí vysokou heterogenitu jak pro symptomy ($I^2 = 77\%$), tak pro vibrační práh ($I^2 = 94\%$), takže jistota interpretace zůstává omezená [[Karedath et al., 2022](#)].

Publikační zkreslení je reportováno nerovnoměrně. Markun et al. použili funnel ploty a Eggerův test a asymetrii nepozorovali [[Markun et al., 2021](#)]. U diabetické neuropatie nebylo možné publication bias robustně vyhodnotit kvůli malému počtu studií [[Karedath et al., 2022](#)]. U observačních studií vysokého B12 a rakoviny zůstávají hlavním problémem confounding a reverse causation; ROBINS-I hodnocení není ve většině citovaných prací formálně reportováno, ale riziko zkreslení je vyšší než u RCT [[Arendt et al., 2013](#); [Lacombe et al., 2021](#)].

Prakticky nejdůležitější mezery se týkají klinicky tvrdých výsledků. Chybí dlouhodobé RCT samotného methylkobalaminu proti cyanokobalaminu s klinickými výsledky. Chybí také RCT, které by u metforminových pacientů testovaly, zda screening a cílená korekce B12 snižují tvrdé neurologické výsledky, pády, vředy nohou nebo amputace. V těhotenství je navíc potřeba odlišit populaci s nízkým příjmem a nízkým B12 od plošné suplementace všech těhotných. Stejně tak chybí intervenční studie, které by ověřily, zda cílené doplnění B12 u starších osob s nízkou-normálními hodnotami mění klinické neurologické outcome, nebo pouze laboratorní a zobrazovací markery.

7. Závěr a praktická doporučení

Nejpevnější praktická opora pro vitamin B12 je v rozpoznání a léčbě skutečného deficitu. Diagnostika má stát na klinickém obrazu a kombinaci sérového B12 s funkčními markery podle situace, nikoli na samotném sérovém B12. Při potvrzeném nebo silně podezřelém deficitu má léčba jasný význam, zejména kvůli riziku neurologického poškození.

Vysokodávkový perorální kobalamin v dávce alespoň 1 000 µg denně obvykle koriguje běžný deficit podobně jako intramuskulární léčba, ale jistota zůstává omezená malým počtem kvalitních randomizovaných studií a u těžké anémie nebo neurologie je často rozumnější rychlejší parenterální postup.

Silná evidence nepodporuje používání B12 nebo kombinací B-vitaminů jako obecné prevence civilizačních nemocí u lidí bez deficitu. U starších osob bez deficitu není prokázán rutinně klinicky významný přínos pro globální kognici; u kombinovaných B-vitaminových režimů se neukazuje klinicky významný přínos pro infarkt myokardu, celkovou mortalitu ani celkové riziko rakoviny. Nejrobustnější negativní data přitom pocházejí právě z kombinovaných B-vitaminových režimů, ne z dlouhodobých head-to-head studií samotného B12. Mírně příznivý signál pro cévní mozkovou příhodu nemění celkový závěr, že snížení homocysteinu automaticky neznamená méně infarktů ani nižší úmrtnost.

Slabší a nejistější jsou oblasti, kde se objevují dílčí příznivé výsledky, ale s nižší jistotou. Patří sem zpomalení atrofie mozku u mírné kognitivní poruchy s vysokým homocysteinem, diabetická periferní neuropatie nebo bolest a neuropatické symptomy; tyto výsledky nelze formulovat jako spolehlivý, obecně použitelný benefit. U Alzheimerovy choroby, depresivních symptomů a kognitivního výkonu bez zjevného deficitu klinický přínos prokázán není.

Prakticky dává smysl B12 měřit a doplňovat cíleně, hlavně u lidí s rizikem deficitu, při podezřelých krevních nebo neurologických nálezech, při dlouhodobém metforminu a v těhotenství při nízkém statusu B12. Přímá klinická superiorita methylkobalaminu nad kyanokobalaminem při ekvivalentní perorální dávce prokázána není, takže forma sama o sobě nemá být hlavním argumentem pro „lepší“ léčbu. U osob bez prokázaného nebo pravděpodobného deficitu není důvod rutinně dlouhodobě užívat vysoké dávky jako prevenci; novější observační data u starších osob pouze naznačují, že nižší normální B12 může souviset s biomarkery poškození CNS, nikoli že je plošná megasuplementace prospěšná. Zvláštní opatrnost je namístě u mužů kuřáků, kde observační kohortová data naznačila vztah mezi dlouhodobě vysokými individuálními dávkami B12 a rizikem plicního karcinomu, při

nevysvětleně vysokém B12 a u vzácné Leberovy hereditární optické neuropatie; nejde však o důkaz škodlivosti běžné substituce při deficitu.

8. GRADE hodnocení

A - Silná evidence
B - Střední evidence
C - Omezená evidence
D - Slabá evidence

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Deficit vitamínu B12				
Diagnostika deficitu je přesnější při kombinaci sérového B12 s MMA a/nebo holo-transkobalaminem než při samotném sérovém B12 Zdroje: [6] [7] [9] [10]	B	Příznivý	Samotný sérový B12 má omezenou senzitivitu i specifitu; kombinace s funkčními markery snižuje počet falešně normálních i falešně pozitivních nálezů	Přehledy biomarkerů a delphi expertní konsenzus; bez jednotného zlatého standardu
Perorální vysokodávkový kobalamin ($\geq 1\ 000\ \mu\text{g}/\text{den}$) koriguje biochemický a hematologický deficit podobně jako intramuskulární podání Zdroje: [3] [79] [88] [89]	C	Příznivý	V malých randomizovaných studiích nebyl prokázán přesvědčivý rozdíl mezi cestami podání; neurologické outcome jsou doloženy omezeně	Cochrane přehled 3 randomizovaných studií, $n = 153$; novější systematický přehled 16 studií s převahou biochemických outcome
Korekce biochemického deficitu vitamínu B12 Zdroje: [3] [5]	B	Příznivý	Perorální vysoké dávky zvyšují B12 podobně jako intramuskulární léčba; jistota je snížena malým počtem studií	3 Randomizované studie, $n = 153$; dávkovací randomizovaná studie, $n = 120$
Riziko neurologického poškození při neléčeném deficitu Zdroje: [1] [2] [4]	B	Příznivý	Léčba je biologicky a klinicky nutná; přesná velikost efektu na reverzibilitu závisí na délce trvání příznaků	Klinické doporučení a přehledy deficitu
Klinická nadřazenost methylkobalaminu nad kyanokobalaminem při ekvivalentní dávce není přesvědčivě prokázána Zdroje: [1] [9] [38]	C	Neutrální	Chybí kvalitní head-to-head randomizované studie s tvrdými klinickými outcome; dostupná data podporují spíše ekvivalenci náhradních forem pro korekci deficitu	Expertní konsenzus, přehledy a nepřímé klinické důkazy
Kognice a neurologie				
Globální kognice u starších osob bez deficitu (suplementace B-vitaminů) Zdroje: [41] [42] [43] [92]	C	Neutrální / velmi malý efekt	Meta-analýza individuálních dat ukázala z-skóre $-0,01$ ($-0,03$ až $0,02$); novější přehled po vyloučení outlierů jen velmi malý efekt, Hedgesovo g $0,110$ ($0,034-0,186$)	Meta-analýza individuálních dat 11 randomizovaných studií + novější systematický přehled 17 RCT; převážně kombinované B-vitaminové režimy
Zpomalení atrofie mozku u mírné kognitivní poruchy s vysokým homocysteinem Zdroje: [49] [90]	C	Příznivý	Redukce atrofie o 29,6 % za 2 roky	1 Randomizovaná studie (VITACOG), $n = 271$, podskupinová analýza

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Neuropatické symptomy u diabetické periferní neuropatie (methylkobalamin / B12 intervence) Zdroje: [38] [39] [40]	C	Příznivý	Standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) $-0,39$ ($-0,73$ až $-0,05$), heterogenita 77 %	Meta-analýza 6 randomizovaných studií; malé a heterogenní intervence
Nižší normální B12 u starších osob a biomarkery poškození CNS Zdroje: [53]	D	Nepříznivý (observační signál)	Nižší B12 a zejména nižší holo-tc byly spojeny s pomalejším zrakovým vedením, horší rychlostí zpracování a větším objemem hyperintenzit bílé hmoty	1 Observační studie, n = 231; biomarkerové a zobrazovací outcome
Zpomalení Alzheimerovy choroby vysokými dávkami B-vitaminů Zdroje: [48]	C	Neutrální	Rozdíl rychlosti změny ADAS-Cog nesignifikantní, p = 0,52; klinický přínos neprokázán	Randomizovaná studie, n = 409
Bolest a neuropatické symptomy při doplnění vitamínu B12 Zdroje: [37] [38] [39]	C	Příznivý	Symptomy standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) $-0,39$ ($-0,73$ až $-0,05$), $i^2 = 77$ %; bolest standardizovaný rozdíl průměrů (SMD) $-3,60$ ($-4,68$ až $-1,43$); malé studie	6 Randomizovaných studií v meta-analýze, heterogenní intervence
Depresivní symptomy u osob bez zjevného deficitu vitamínu B12 (suplementace B12/B-vitaminů) Zdroje: [29] [41]	C	Neutrální	Hedgesovo g $-0,049$ ($-0,146$ až $0,047$), bez klinicky významného efektu	Meta-analýza randomizovaných studií
Kardiovaskulární zdraví				
Riziko infarktu myokardu (suplementace B-vitaminů) Zdroje: [20] [27] [28]	A	Bez efektu	Relativní riziko 1,02 (0,95-1,10)	Cochrane meta-analýza kombinovaných B-vitaminových režimů, n = 71 422
Riziko cévní mozkové příhody (kombinované B-vitaminy včetně B12) Zdroje: [20] [25] [30] [33] [34] [91]	B	Mírně příznivý	Relativní riziko 0,90 (0,82-0,99)	Cochrane meta-analýza 15 randomizovaných studií kombinovaných B-vitaminových režimů, n = 71 422
Dlouhověkost				
Celková úmrtnost při podávání kombinovaných režimů s folátem a vitamínem B12 Zdroje: [20] [28] [29]	A	Neutrální	Relativní riziko (RR) 1,01 (0,96-1,06), vysoká jistota o absenci klinicky významného přínosu v sekundární prevenci	Cochrane přehled a velké randomizované studie kombinovaných B-vitaminových režimů

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Vysoký sérový B12 bez suplementace a celková mortalita Zdroje: [13] [60] [61] [94]	D	Nepříznivý (marker, ne kauzální)	V jedné meta-analýze byly hodnoty >600 pmol/l spojeny s vyšší celkovou mortalitou, adjusted hazard ratio (HR) 1,50 (1,29–1,74), ale novější syntéza neprokázala robustní prognostický efekt	Observační kohorty a konflktní systematické přehledy; markerový fenomén s vysokým rizikem confoundingu a heterogenity
Diabetes				
Riziko nízké hladiny vitamínu B12 při dlouhodobém metforminu Zdroje: [21] [22] [35] [36]	A	Nepříznivý	Nízký vitamin B12 je častější; v dpos vycházel poměr šancí (OR) na každý rok užívání 1,13 (1,06–1,20)	Randomizovaná studie 4,3 roku, dlouhodobé sledování dpos a systematické přehledy
Těhotenství a kojení				
Defekt neurální trubice plodu při nízkém mateřském B12 Zdroje: [66]	C	Nepříznivý (asociace)	Matky v nejnižším kvartilu B12 měly přibližně 2–3× vyšší odds defektu neurální trubice než nejvyšší kvartil	Nested case-control studie; observační důkaz bez intervenčního potvrzení
Status vitamínu B12 matky, mléka a kojence při suplementaci Zdroje: [67] [70] [71] [72]	B	Příznivý	Nižší riziko mateřského deficitu relativní riziko (RR) 0,38 (0,28–0,51) a vyšší mateřský B12, v mléce i u kojence	Cochrane review 5 trialů, 984 žen, plus novější randomizované studie; biomarkerové outcome jsou konzistentně příznivé
Neurovývoj dítěte po mateřské suplementaci vitamínem B12 Zdroje: [68] [69] [70] [71] [72]	C	Nejistý / mírně příznivý	Jednotlivé studie ukazují malé nebo nulové rozdíly; v MATCOBIND byl mentální vývojový kvocient 103,7 vs 101,7 při srovnání dvou aktivních dávek	Několik randomizovaných studií s nejednotnými klinickými outcome a omezenou generalizací
Nízká porodní hmotnost a předčasný porod při nízkém vitamínu B12 Zdroje: [64]	C	Nepříznivý	Deficit <148 pmol/l spojen s nízkou porodní hmotností relativní riziko (RR) 1,15 (1,01–1,31); předčasný porod relativní riziko (RR) 1,21 (0,99–1,49)	Meta-analýza individuálních dat, 18 studií, n = 11 216
Onkologie				
Celkové riziko rakoviny (suplementace folát ± B12) Zdroje: [28] [54] [55] [56]	A	Bez efektu	Relativní riziko 1,06 (0,99–1,13)	Meta-analýza individuálních dat 13 randomizovaných studií, n ≈ 50 000
Vysoký B12 (> 800 pmol/l) jako marker okultní malignity Zdroje: [11] [12] [13] [62]	C	Nepříznivý (marker, ne kauzální)	SIR 6,27 (5,70–6,88) při >800 pmol/l; při 601–800 pmol/l SIR 3,44 (3,14–3,76)	Populační observační kohorta a podpůrné markerové kohorty, n = 333 667

Oblast / Outcome	Gr.	Směr efektu	Orientační velikost	Typ důkazů
Riziko karcinomu plic při dlouhodobém vysokodávkovém B12 u mužů kuřáků Zdroje: [59]	D	Nepříznivý	Poměr rizik 1,98 (1,32–2,97)	1 Prospektivní kohorta (VITAL), observační subskupinový signál s rizikem residual confoundingu
Kosti				
Riziko osteoporotické zlomeniny při podávání vitamínu B12 a folátu Zdroje: [57][74]	C	Neutrální	Hazard ratio (HR) 0,84 (0,58–1,21), nesignifikantní; prodloužené sledování hazard ratio (HR) 0,99 (0,62–1,59)	Jedna randomizovaná studie B-PROOF a její prodloužené sledování; intervaly zůstávají široké
Bezpečnost				
Nízký status B12 u nosičů mutací Leberovy hereditární optické neuropatie Zdroje: [85]	C	Nepříznivý / opatrnost	Deficit B12 byl častější než v běžné populaci; přímý důkaz škodlivosti kyanokobalaminu zůstává omezený	Prospektivní kohorta a historické kazuistiky
Vysokodávkové kombinace folátu, B6 a B12 u diabetické nefropatie Zdroje: [93]	C	Nepříznivý / opatrnost	Ve studii DIVINE došlo k většímu poklesu GFR, rozdíl –5,8 mL/min/1,73 m ² , a k častějším vaskulárním příhodám, hazard ratio (HR) 2,0 (1,0–4,0)	1 Randomizovaná studie u diabetické nefropatie; kombinovaný režim folát/B6/kyanokobalamin, nikoli izolovaný B12

9. Použitá literatura

- [1] Green R, et al. Vitamin B(12) deficiency. Nature reviews. Disease primers. 2017. PMID 28660890. DOI 10.1038/nrdp.2017.40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28660890/>
- [2] Stabler SP, et al. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. The New England journal of medicine. 2013. PMID 23301732. DOI 10.1056/nejmcp1113996. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23301732/>
- [3] Wang H, et al. Oral vitamin B(12) versus intramuscular vitamin B(12) for vitamin B(12) deficiency. The Cochrane database of systematic reviews. 2018. PMID 29543316. DOI 10.1002/14651858.cd004655.pub3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543316/>
- [4] Devalia V, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. British journal of haematology. 2014. PMID 24942828. DOI 10.1111/bjh.12959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24942828/>
- [5] Eussen SJ, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. Archives of internal medicine. 2005. PMID 15911731. DOI 10.1001/archinte.165.10.1167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15911731/>
- [6] Bailey RL, et al. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. The American journal of clinical nutrition. 2011. PMID 21677051. DOI 10.3945/ajcn.111.015222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677051/>
- [7] Hannibal L, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. Frontiers in molecular biosciences. 2016. PMID 27446930. DOI 10.3389/fmolb.2016.00027. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27446930/>
- [8] Harrington DJ, et al. Laboratory assessment of vitamin B12 status. Journal of clinical pathology. 2017. PMID 27169753. DOI 10.1136/jclinpath-2015-203502. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27169753/>
- [9] Obeid R, et al. Diagnosis, Treatment and Long-Term Management of Vitamin B12 Deficiency in Adults: A Delphi Expert Consensus. Journal of clinical medicine. 2024. PMID 38673453. DOI 10.3390/jcm13082176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38673453/>
- [10] Fedosov SN, et al. Combined indicator of vitamin B12 status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points. Clinical chemistry and laboratory medicine. 2015. PMID 25720072. DOI 10.1515/cclm-2014-0818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25720072/>
- [11] Arendt JF, et al. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. Journal of the National Cancer Institute. 2013. PMID 24249744. DOI 10.1093/jnci/djt315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24249744/>
- [12] Lacombe V, et al. Persistent elevation of plasma vitamin B12 is strongly associated with solid cancer. Scientific reports. 2021. PMID 34172805. DOI 10.1038/s41598-021-92945-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34172805/>
- [13] Obeid R, et al. High Plasma Vitamin B12 and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations. Nutrients. 2022. PMID 36364737. DOI 10.3390/nu14214476. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36364737/>
- [14] Pawlak R, et al. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. European journal of clinical nutrition. 2014. PMID 24667752. DOI 10.1038/ejcn.2014.46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24667752/>
- [15] Selinger E, et al. Vitamin B12 Deficiency Is Prevalent Among Czech Vegans Who Do Not Use Vitamin B12 Supplements. Nutrients. 2019. PMID 31835560. DOI 10.3390/nu11123019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835560/>
- [16] Niklewicz A, et al. A systematic review and meta-analysis of functional vitamin B12 status among adult vegans. Nutrition bulletin. 2024. PMID 39373282. DOI 10.1111/nbu.12712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39373282/>

- [17] Rizzo G, et al. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*. 2016. PMID 27916823. DOI 10.3390/nu8120767. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27916823/>
- [18] Kok DE, et al. The effects of long-term daily folic acid and vitamin B12 supplementation on genome-wide DNA methylation in elderly subjects. *Clinical epigenetics*. 2015. PMID 26568774. DOI 10.1186/s13148-015-0154-5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26568774/>
- [19] An R, et al. Methylcobalamin Protects Melanocytes from H(2)O(2)-Induced Oxidative Stress by Activating the Nrf2/HO-1 Pathway. *Drug design, development and therapy*. 2021. PMID 34876806. DOI 10.2147/dddt.s336066. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34876806/>
- [20] Martí-Carvajal AJ, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. PMID 28816346. DOI 10.1002/14651858.cd006612.pub5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28816346/>
- [21] de Jager J, 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 (Clinical research ed.)*. 2010. PMID 20488910. DOI 10.1136/bmj.c2181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488910/>
- [22] Aroda VR, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016. PMID 26900641. DOI 10.1210/jc.2015-3754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26900641/>
- [23] Li Y, et al. Neuroprotective effects of methylcobalamin in cerebral ischemia/reperfusion injury through activation of the ERK1/2 signaling pathway. *International immunopharmacology*. 2021. PMID 34435586. DOI 10.1016/j.intimp.2021.108040. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34435586/>
- [24] Ramadhani A, et al. Methylcobalamin as a candidate for chronic peripheral neuropathic pain therapy: review of molecular pharmacology actiona. *The Korean journal of pain*. 2024. PMID 39344358. DOI 10.3344/kjp.24171. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39344358/>
- [25] Lonn E, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *The New England journal of medicine*. 2006. PMID 16531613. DOI 10.1056/nejmoa060900. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531613/>
- [26] Toole JF, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*. 2004. PMID 14762035. DOI 10.1001/jama.291.5.565. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14762035/>
- [27] Bønaa KH, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2006. PMID 16531614. DOI 10.1056/nejmoa055227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16531614/>
- [28] Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA*. 2010. PMID 20571015. DOI 10.1001/jama.2010.840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20571015/>
- [29] Albert CM, 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 randomized trial. *JAMA*. 2008. PMID 18460663. DOI 10.1001/jama.299.17.2027. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18460663/>
- [30] VITATOPS Trial Study Group, et al. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*. 2010. PMID 20688574. DOI 10.1016/s1474-4422(10)70187-3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688574/>
- [31] Huo Y, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA*. 2015. PMID 25771069. DOI 10.1001/jama.2015.2274. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771069/>

- [32] Li Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2016. PMID 27528407. DOI 10.1161/jaha.116.003768. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27528407/>
- [33] Hankey GJ, et al. B vitamins for stroke prevention. *Stroke and vascular neurology*. 2018. PMID 30022794. DOI 10.1136/svn-2018-000156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022794/>
- [34] Zhang N, et al. Dosage exploration of combined B-vitamin supplementation in stroke prevention: a meta-analysis and systematic review. *The American journal of clinical nutrition*. 2024. PMID 38432716. DOI 10.1016/j.ajcnut.2023.12.021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38432716/>
- [35] Liu Q, et al. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PloS one*. 2014. PMID 24959880. DOI 10.1371/journal.pone.0100379. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24959880/>
- [36] Chapman LE, et al. Association between metformin and vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & metabolism*. 2016. PMID 27130885. DOI 10.1016/j.diabet.2016.03.008. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130885/>
- [37] Sun Y, et al. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta neurologica Taiwanica*. 2005. PMID 16008162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16008162/>
- [38] Didangelos T, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021. PMID 33513879. DOI 10.3390/nu13020395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513879/>
- [39] Karedath J, et al. The Impact of Vitamin B12 Supplementation on Clinical Outcomes in Patients With Diabetic Neuropathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*. 2022. PMID 36457818. DOI 10.7759/cureus.31783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36457818/>
- [40] Sawangjit R, et al. Efficacy and Safety of Mecobalamin on Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*. 2020. PMID 32716261. DOI 10.1089/acm.2020.0068. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32716261/>
- [41] Markun S, et al. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients*. 2021. PMID 33809274. DOI 10.3390/nu13030923. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33809274/>
- [42] Ford AH, et al. Effect of Vitamin B Supplementation on Cognitive Function in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs & aging*. 2019. PMID 30949983. DOI 10.1007/s40266-019-00649-w. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30949983/>
- [43] Clarke R, et al. Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *The American journal of clinical nutrition*. 2014. PMID 24965307. DOI 10.3945/ajcn.113.076349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24965307/>
- [44] Ford AH, et al. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2012. PMID 22232016. DOI 10.3233/jad-2012-111739. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22232016/>
- [45] Rutjes AW, et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018. PMID 30556597. DOI 10.1002/14651858.cd011906.pub2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30556597/>
- [46] Dangour AD, et al. Effects of vitamin B-12 supplementation on neurologic and cognitive function in older people: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2015. PMID 26135351. DOI 10.3945/ajcn.115.110775. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135351/>

- [47] Kwok T, et al. A randomized placebo controlled trial of vitamin B(12) supplementation to prevent cognitive decline in older diabetic people with borderline low serum vitamin B(12). *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland). 2017. PMID 27823800. DOI 10.1016/j.clnu.2016.10.018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27823800/>
- [48] Aisen PS, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008. PMID 18854539. DOI 10.1001/jama.300.15.1774.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18854539/>
- [49] Smith AD, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS one*. 2010. PMID 20838622. DOI 10.1371/journal.pone.0012244.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20838622/>
- [50] de Jager CA, et al. Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry*. 2012. PMID 21780182. DOI 10.1002/gps.2758.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21780182/>
- [51] McCleery J. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018. PMID 30383288. DOI 10.1002/14651858.cd011905.pub2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30383288/>
- [52] Malouf R, et al. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008. PMID 18843658. DOI 10.1002/14651858.cd004514.pub2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18843658/>
- [53] Beaudry-Richard A, et al. Vitamin B12 Levels Association with Functional and Structural Biomarkers of Central Nervous System Injury in Older Adults. *Annals of neurology*. 2025. PMID 39927551. DOI 10.1002/ana.27200.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39927551/>
- [54] Zhang SM, et al. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA*. 2008. PMID 18984888. DOI 10.1001/jama.2008.555.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18984888/>
- [55] Vollset SE, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet* (London, England). 2013. PMID 23352552. DOI 10.1016/s0140-6736(12)62001-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23352552/>
- [56] Ebbing M, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*. 2009. PMID 19920236. DOI 10.1001/jama.2009.1622.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920236/>
- [57] van Wijngaarden JP, et al. Effect of daily vitamin B-12 and folic acid supplementation on fracture incidence in elderly individuals with an elevated plasma homocysteine concentration: B-PROOF, a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014. PMID 25411293. DOI 10.3945/ajcn.114.090043.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411293/>
- [58] Oliai Araghi S, et al. Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2019. PMID 30341095. DOI 10.1158/1055-9965.epi-17-1198.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341095/>
- [59] Brasky TM, et al. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017. PMID 28829668. DOI 10.1200/jco.2017.72.7735.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28829668/>
- [60] Flores-Guerrero JL, et al. Association of Plasma Concentration of Vitamin B12 With All-Cause Mortality in the General Population in the Netherlands. *JAMA network open*. 2020. PMID 31940038. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2019.19274.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940038/>

- [61] Liu K, et al. The origin of vitamin B12 levels and risk of all-cause, cardiovascular and cancer specific mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis. Archives of gerontology and geriatrics. 2024. PMID 38252787. DOI 10.1016/j.archger.2023.105230.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38252787/>
- [62] Amado-Garzon SB, et al. Elevated Vitamin B12, Risk of Cancer, and Mortality: A Systematic Review. Cancer investigation. 2024. PMID 38953509. DOI 10.1080/07357907.2024.2366907.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38953509/>
- [63] Yuan S, et al. Genetically predicted circulating B vitamins in relation to digestive system cancers. British journal of cancer. 2021. PMID 33837300. DOI 10.1038/s41416-021-01383-0.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33837300/>
- [64] Rogne T, et al. Associations of Maternal Vitamin B12 Concentration in Pregnancy With the Risks of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. American journal of epidemiology. 2017. PMID 28108470. DOI 10.1093/aje/kww212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108470/>
- [65] Sukumar N, et al. Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. The American journal of clinical nutrition. 2016. PMID 27076577. DOI 10.3945/ajcn.115.123083.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27076577/>
- [66] Molloy AM, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. Pediatrics. 2009. PMID 19255021. DOI 10.1542/peds.2008-1173.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19255021/>
- [67] Duggan C, et al. Vitamin B-12 supplementation during pregnancy and early lactation increases maternal, breast milk, and infant measures of vitamin B-12 status. The Journal of nutrition. 2014. PMID 24598885. DOI 10.3945/jn.113.187278.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24598885/>
- [68] Thomas S, et al. Effect of Maternal Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Outcomes in South Indian Children: A Randomized Controlled Clinical Trial. Maternal and child health journal. 2019. PMID 30003521. DOI 10.1007/s10995-018-2605-z.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30003521/>
- [69] Srinivasan K, et al. Vitamin B-12 Supplementation during Pregnancy and Early Lactation Does Not Affect Neurophysiologic Outcomes in Children Aged 6 Years. The Journal of nutrition. 2020. PMID 32470975. DOI 10.1093/jn/nxaa123.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470975/>
- [70] Chandyo RK, et al. The effect of vitamin B12 supplementation during pregnancy on infant growth and development in Nepal: a community-based, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2023. PMID 37031691. DOI 10.1016/s0140-6736(23)00346-x.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031691/>
- [71] Nagpal J, et al. Maternal supplementation of vitamin B(12) in predominantly vegetarian pregnant women improves their vitamin B(12) status and the neurodevelopment of their infants: the MATCOBIND multicentric double-blind randomised control trial. BMJ paediatrics open. 2026. PMID 41850742. DOI 10.1136/bmjpo-2025-004112.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41850742/>
- [72] Finkelstein JL, et al. Vitamin B12 supplementation during pregnancy for maternal and child health outcomes. The Cochrane database of systematic reviews. 2024. PMID 38189492. DOI 10.1002/14651858.cd013823.pub2.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38189492/>
- [73] Swart KM, et al. A Randomized Controlled Trial to Examine the Effect of 2-Year Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation on Physical Performance, Strength, and Falling: Additional Findings from the B-PROOF Study. Calcified tissue international. 2016. PMID 26412463. DOI 10.1007/s00223-015-0059-5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412463/>
- [74] Oliai Araghi S, et al. Long-term effects of folic acid and vitamin-B12 supplementation on fracture risk and cardiovascular disease: Extended follow-up of the B-PROOF trial. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2021. PMID 32800386. DOI 10.1016/j.clnu.2020.07.033.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800386/>
- [75] Lam JR, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013. PMID 24327038. DOI 10.1001/jama.2013.280490.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24327038/>

- [76] Chen L, et al. Long-term prevalence of vitamin deficiencies after bariatric surgery: a meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*. 2024. PMID 39030449. DOI 10.1007/s00423-024-03422-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39030449/>
- [77] Sharabi A, et al. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *British journal of clinical pharmacology*. 2003. PMID 14616423. DOI 10.1046/j.1365-2125.2003.01907.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14616423/>
- [78] Andrès E, et al. Efficacy of short-term oral cobalamin therapy for the treatment of cobalamin deficiencies related to food-cobalamin malabsorption: a study of 30 patients. *Clinical and laboratory haematology*. 2003. PMID 12755792. DOI 10.1046/j.1365-2257.2003.00515.x. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12755792/>
- [79] Mazur M, et al. Efficacy of sublingual and oral vitamin B12 versus intramuscular administration: insights from a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pharmacology*. 2025. PMID 41487531. DOI 10.3389/fphar.2025.1602976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41487531/>
- [80] Zolfaghari F, et al. Nutrient Deficiency After Bariatric Surgery in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*. 2024. PMID 37991712. DOI 10.1007/s11695-023-06955-y. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37991712/>
- [81] Kang D, et al. Vitamin B12 modulates the transcriptome of the skin microbiota in acne pathogenesis. *Science translational medicine*. 2015. PMID 26109103. DOI 10.1126/scitranslmed.aab2009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26109103/>
- [82] El Rhermoul FZ, et al. Vitamin B(12) Hypersensitivity: A Retrospective Multicenter Study. *The journal of allergy and clinical immunology. In practice*. 2024. PMID 37898177. DOI 10.1016/j.jaip.2023.10.037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37898177/>
- [83] Pegalajar-García MD, et al. Systemic allergic dermatitis to cobalt present in cyanocobalamin supplementation. *Contact dermatitis*. 2023. PMID 37290457. DOI 10.1111/cod.14362. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37290457/>
- [84] Lis K, et al. Desensitization for Vitamin B12 Hypersensitivity and How to Do It. *Biomedicines*. 2025. PMID 40299345. DOI 10.3390/biomedicines13040801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40299345/>
- [85] Zibold J, et al. Vitamin B12 in Leber hereditary optic neuropathy mutation carriers: a prospective cohort study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2022. PMID 35945620. DOI 10.1186/s13023-022-02453-z. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35945620/>
- [86] Garakani A, et al. Neurologic, psychiatric, and other medical manifestations of nitrous oxide abuse: A systematic review of the case literature. *The American journal on addictions*. 2016. PMID 27037733. DOI 10.1111/ajad.12372. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27037733/>
- [87] Choudhury A, et al. Vitamin B12 deficiency and use of proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2023. PMID 37060552. DOI 10.1080/17474124.2023.2204229. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37060552/>
- [88] Kuzminski AM, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998. PMID 9694707. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9694707/>
- [89] Bolaman Z, et al. Oral versus intramuscular cobalamin treatment in megaloblastic anemia: a single-center, prospective, randomized, open-label study. *Clinical therapeutics*. 2003. PMID 14749150. DOI 10.1016/s0149-2918(03)90096-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14749150/>
- [90] Douaud G, et al. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013. PMID 23690582. DOI 10.1073/pnas.1301816110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23690582/>
- [91] Zhang N, et al. Folic acid supplementation for stroke prevention: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized clinical trials worldwide. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2024. PMID 38824900. DOI 10.1016/j.clnu.2024.05.034. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38824900/>

- [92] Berg J, et al. Efficacy of B Vitamin Supplementation on Global Cognitive Function in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrition reviews*. 2025. PMID 40966571. DOI 10.1093/nutrit/nuaf155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40966571/>
- [93] House AA, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010. PMID 20424250. DOI 10.1001/jama.2010.490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424250/>
- [94] Valdez-Martínez E, et al. The Controversial Issue of Hypervitaminosis B12 as Prognostic Factor of Mortality: Global Lessons from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2025. PMID 40647287. DOI 10.3390/nu17132184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40647287/>
- [95] Nie L, et al. Beyond Folate: The Emerging Role of Maternal Vitamin B12 in Neural Tube Development. *Nutrients*. 2025. PMID 40573151. DOI 10.3390/nu17122040. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40573151/>

Dokument vygenerován automaticky na základě analýzy vědecké literatury. Verze 1.18 | 2026-04-26 | Deep Research