

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Vegetariánství a jeho vlivy na lidské tělo se zaměřením na Fe
a vitamin B12

Bakalářská práce

2024

Aneta Cvrková

University of Pardubice
Faculty of Chemical Technology

Vegetarianism and its Effects on the Human Body
with a Focus on Fe and Vitamin B12

Bachelor thesis

2024

Aneta Cvrková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2023/2024

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Aneta Cvrková**
Osobní číslo: **C21156**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Vegetariánství a jeho vlivy na lidské tělo se zaměřením na Fe a vitamín B12**
Téma práce anglicky: **Vegetarianism and its Effects on the Human Body with a Focus on Fe and Vitamin B12**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši na téma vlivu vegetariánství na lidský organismus, zaměřit se především na železo a vitamín B12
2. V úvodu krátce popsat funkce Fe a B12 v těle, jejich obsah v potravinách a případné důsledky nedostatečnosti
3. Další kapitoly věnovat procesům vstřebávání a účinkům na lidský organismus
4. V závěru práce uvést případné důsledky dlouhodobého vegetariánství

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucí bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **22. prosince 2023**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2024**

prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.
děkan

L.S.

doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 29. února 2024

Prohlašuji:

Práci s názvem Vegetariánství a jeho vlivy na lidské tělo se zaměřením na Fe a vitamin B₁₂ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 1. 7. 2024

Aneta Cvrková

PODĚKOVÁNÍ:

Touto formou bych ráda poděkovala vedoucí mé bakalářské práce, Mgr. Šárce Štěpánkové, PhD., za její velmi vstřícný a laskavý přístup, ochotu pomoci a za její skvělé rady a připomínky, a především za veškerý čas, který mi věnovala během psaní mé bakalářské práce. Také bych chtěla velmi poděkovat své rodině a nejbližším, a především své drahé mamince, která mě vždy podporovala po celou dobu mého studia.

ANOTACE

Tato bakalářská práce pojednává o vegetariánství a jeho vlivu na lidské zdraví s důrazem na příjem, vstřebávání, a především metabolismus železa (Fe) a vitamínu B₁₂ (kobalaminu). Popisuje tento způsob stravování, jeho prevalenci, nutriční aspekty a pozitivní i negativní vliv na lidské tělo. Dále je podrobně rozebrána role B₁₂ v těle, jeho zdroje a obsah, diskutuje se i suplementace a projevy nedostatečnosti. Ve zbytku práce je poté popsána i role železa v lidském těle, jeho zdroje a obsah v potravinách, jeho nadbytek a projevy nedostatečnosti, včetně základního popisu laboratorní diagnostiky obou kritických nutrientů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Vegetariánství, vitamín B₁₂, kobalamin, deficit kobalaminu, železo, veganství, zdraví, výživa

TITLE

Vegetarianism and its Effects on the Human Body with a Focus on Fe and Vitamin B12

ANNOTATION

This bachelor thesis deals with vegetarianism and its impact on the human body with an emphasis on the intake, absorption, and above all metabolism of iron (Fe) and B₁₂ (cobalamin). It describes this way of eating, its prevalence, nutritional aspects and positive and negative effects on humans. Furthermore, the role of B₁₂ in the body, its sources and content is discussed in detail. Supplementation and manifestations of insufficiency are also discussed. The rest of the thesis describes the role of iron, its sources and content in food, its excess and manifestations of insufficiency, including a basic description of laboratory diagnostics of both critical nutrients.

KEY WORDS

Vegetarianism, vitamin B₁₂, cobalamin, cobalamin deficiency, iron, vegan, health, nutrition

Seznam zkratek

AA	kyselina arachidonová (arachidonic acid)
AdoCbl	5'-deoxyadenosylkobalamin (adenosylcobalamin)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
Cbl	kobalamin (cobalamin)
Cbls	kobalaminy (cobalamines)
CNCbl	kyanokobalamin (cyanocobalamin)
CoA	koenzym A (coenzyme A)
DNA	deoxyribonukleová kyselina (deoxyribonucleic acid)
DHA	kyselina dokosaheptaenová (docosahexaenoic acid)
DM2	diabetes mellitus 2. typu
DMT1	transportér dvojmocného kovu (divalent metal transporter 1)
EPA	kyselina eikosapentaenová
FPN1	ferroportin 1
Hb	hemoglobin
HC	haptokorin (haptocorrin)
HCY	homocystein
HoloTC	holotranskobalamin
HTCII	holotranskobalamin II
ICHS	ischemická choroba srdeční
IF	vnitřní faktor (intrinsic factor)
IRP	regulační proteiny železa (iron regulatory proteins)
LA	kyselina linolová (linoleic acid)
LOV	lakto-ovo vegetariánství
LV	laktovegetariánství
MCV	střední objem erytrocytu (mean corpuscular volume)
MeCbl	methylkobalamin
MK	mastné kyseliny
MMA	methylmalonová kyselina (methylmalonyl acid)
NTBI	volné Fe, nevázané na transferrin (NonTransferrin-Bound Iron)

OHcbl	hydroxokobalamin
OVO	ovo vegetariánství
PUFA	polynenasycené mastné kyseliny (polyunsaturated fatty acids)
RNA	ribonukleová kyselina (ribonucleic acid)
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
sTFR	solubilní transferinové receptory
TAG	triacylglycerol / triacylglycerid
TC-II	transkobalamin II
TFR1	transferinový receptor 1
THF	tetrahydrofolát
VGN	veganství
ZPP	protoporfyryn zinku

Seznam obrázků

Obrázek 1 Vegetariáni ve světě	17
Obrázek 2 Struktura vitamínu B ₁₂	22
Obrázek 3 Cyklus folátu	24
Obrázek 4 Formy kobalaminu	26
Obrázek 5 Absorpce vitamínu B ₁₂	33
Obrázek 6 Schéma distribuce a pohybu železa v organismu	39
Obrázek 7 Schéma vstřebávání Fe	45

Seznam tabulek

Tabulka 1 Doporučený denní příjem vitamínu B ₁₂	29
Tabulka 2 Rostlinné zdroje vitamínu B ₁₂	30
Tabulka 3 Živočišné zdroje B ₁₂ (vegetariánské)	31
Tabulka 4 Obsah B ₁₂ v mase	32
Tabulka 5 Stádia deficitu vit. B ₁₂	38
Tabulka 6 Doporučený denní příjem Fe	45
Tabulka 7 Zdroje Fe ve vybraných rostlinných potravinách a v mléce	50
Tabulka 8 Laboratorní parametry pro vyšetření deficitu Fe	52

Seznam rovnic

Rovnice 1 Haber-Weiss-Fentonova reakce	44
--	----

Obsah

Úvod	15
1 Vegetariánství	16
1.1 Definice a základní typy	16
1.2 Prevalence vegetariánství ve světě a ve vybraných zemích	17
1.3 Prevalence vegetariánství a veganství v České republice	18
1.4 Nutriční charakterizace	18
1.4.1 PUFA	19
1.4.2 Rostlinné vs. živočišné bílkoviny	19
1.5 Pozitivní vliv vegetariánské stravy	19
1.6 Negativní vliv vegetariánské stravy	20
2 Vitamín B ₁₂	22
2.1 Chemická struktura a vlastnosti	22
2.2 Aktivní a neaktivní formy kobalaminu	23
2.2.1 MeCbl jako aktivní forma a spojitost s folátem	23
2.2.2 AdoCbl jako aktivní forma	24
2.2.3 OHCbl a CNCbl jako formy neaktivní	25
2.3 Biodostupnost vitamínu	26
2.3.1 U přežvýkavců	26
2.3.2 U vodních živočichů (ryb a korýšů)	27
2.3.3 V rostlinách a houbách	27
2.3.4 V potravinách	27
2.3.5 Míra absorpce Cbl	27
2.4 Přirozené zdroje vitamínu B ₁₂	28
2.4.1 Doporučený denní příjem vitamínu B ₁₂	28
2.4.2 Rostlinné zdroje	29
2.4.3 Mléko a mléčné výrobky	29

2.4.4	Vejce.....	30
2.4.5	Podíl v mase pro srovnání	31
2.4.6	Metody stanovení	31
2.5	Obohacené potraviny a doplňky stravy	32
2.5.1	Doplňky stravy	32
2.6	Cesta vstřebávání a funkce v těle	32
2.6.1	Vazba na haptokorin a vznik komplexu B ₁₂ -HC (žaludek) ...	33
2.6.2	Vnitřní faktor a tvorba komplexu B ₁₂ -IF (duodenum, ileum)	33
2.6.3	Vazba na kubilin a pasivní difúze (distální ileum, enterocyty)	34
2.6.4	Navázání na transkobalamin II a vznik holotranskobalaminu	34
2.7	Nadbytek B ₁₂ , jeho reabsorpce a vylučování	34
2.8	Funkce v těle	35
2.8.1	Projevy jeho nedostatku a další možné příčiny deficitu Cbl .	35
2.8.2	Léčba deficitu	36
2.9	Laboratorní diagnostika	37
3	Železo	38
3.1	Chemické vlastnosti	38
3.2	Zastoupení v lidském těle a biologické funkce.....	38
3.2.1	Feritin	39
3.2.2	Hemoglobin	40
3.2.3	Hemosiderin	41
3.2.4	Laktoferin.....	41
3.2.5	Myoglobin	41
3.2.6	Transferin	41
3.3	Doporučený denní příjem železa	43
3.4	Nadbytečné množství Fe v organismu a jeho regulace	43
3.5	Metabolismus železa	44

3.5.1	Přenašeč DMT1 a HCP1	45
3.5.2	Následující transport Fe	45
3.6	Obsah Fe v potravinách.....	47
3.6.1	Hemové a nehemové železo	47
3.6.2	Rostlinné zdroje Fe.....	47
3.7	Nedostatek Fe a projevy jeho nedostatečnosti	49
3.8	Diagnostika nedostatku	49
	Závěr	52
	Zdroje	53

Úvod

Vegetariánství, jakožto způsob stravování, je forma diety vylučující konzumaci masa, která se stává stále populárnější po celém světě. Pro tento styl stravování se lidé mohou rozhodnout a nadchnout z různých důvodů, ať už jde o zdraví, etiku, ekologické dopady nebo náboženství. Sama jsem vegetariánkou (se zcela výjimečnou konzumací ryb, tedy pescetariánkou) již pátým rokem, což mě vedlo k hlubšímu zájmu o toto téma a k rozhodnutí věnovat mu svou bakalářskou práci.

Jedním z klíčových aspektů vegetariánské stravy je její vliv na lidské zdraví. Vegetariánství je často spojováno s mnoha zdravotními přínosy, jako je nižší riziko ischemické choroby srdeční, hypertenze, onemocnění diabetes mellitus 2. typu i některých druhů rakoviny. Nicméně, jako u každého způsobu stravování, i zde existují určité výzvy a rizika, zejména pokud není strava pečlivě plánována, a tedy nutričně vyvážená.

Dvěma kritickými nutrienty, které mohou být ve vegetariánské stravě v nedostatečném zastoupení jsou železo (Fe) a vitamín B₁₂ neboli kobalamin. Železo je nezbytné pro tvorbu hemoglobinu a transport kyslíku krví do celého těla, zatímco vitamín B₁₂ je klíčovým pro tvorbu červených krvinek a správné fungování nervového systému. Nedostatek těchto nutrientů může vést k vážným zdravotním problémům, jako je anémie nebo neurologické poruchy.

Cílem této práce je prozkoumat vliv vegetariánské stravy na člověka a její ovlivnění hladin Fe a B₁₂ v lidském těle. Dále poskytnutí informací o možných zdravotních dopadech spojených s nedostatkem těchto kritických nutrientů. Ve své práci zmíním různé zdroje těchto nutrientů a zaměřím se na jejich vstřebávání a metabolismus.

Věřím, že tato práce přispěje k lepšímu pochopení výhod a nevýhod pramenících z vegetariánství z hlediska příjmu železa a vitamínu B₁₂, a poskytne praktické rady pro vegetariány, případně potenciální vegetariány, aby mohli udržovat zdravou a vyváženou stravu a těšit se tak z pozitiv, která tento životní styl přináší.

1 Vegetariánství

1.1 Definice a základní typy

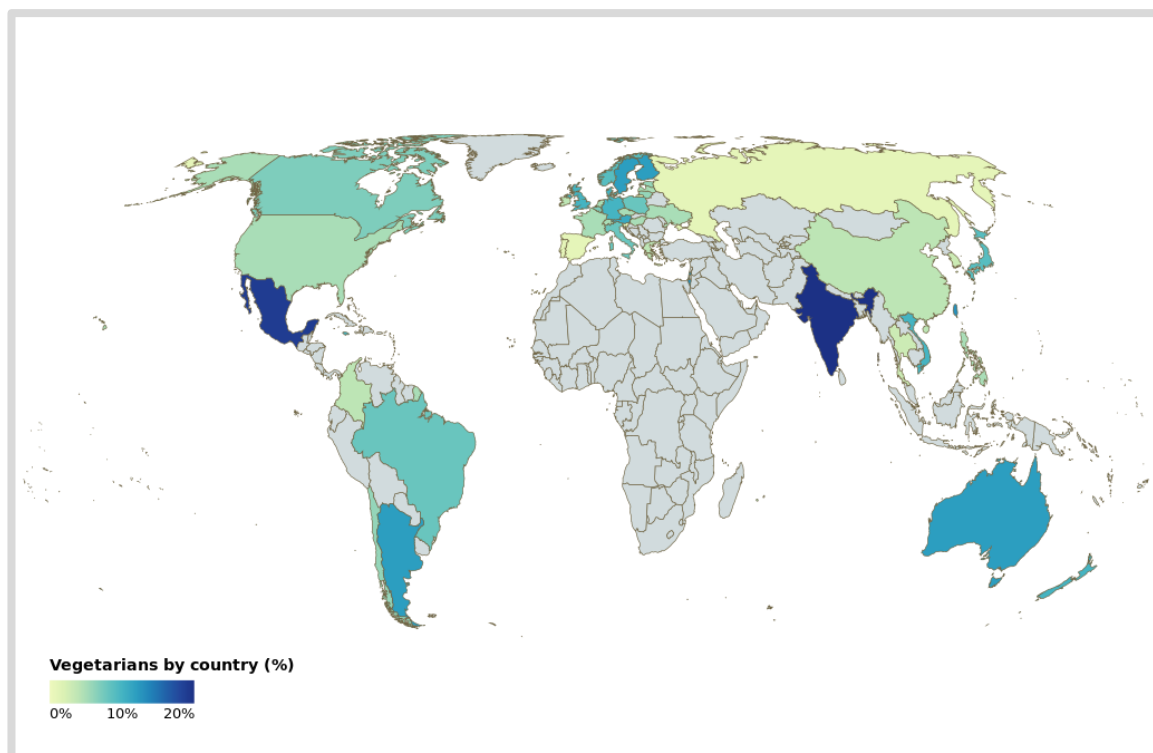
Vegetariánství je forma diety, neomezující se pouze na stravování. Je to životní styl, na který lze pohlížet jako na formu sociální identity, neboť odráží motivace a postoje těch, kteří se rozhodnou tento styl přijmout za svůj. Důvody k tomuto rozhodnutí nejčastěji souvisí s etickými a zdravotními aspekty, z nichž pohoda zvířat, zdravotní stránka a obavy z velkých negativních dopadů na životní prostředí, které jsou důsledkem výroby a spotřeby potravin živočišného původu, stojí na prvním místě. Etické obavy vycházejí z myšlenky, že porážka zvířat pro lidskou spotřebu je naprosto nemorální. Dále se může jednat o náboženské aspekty, potravinové intolerance, či případnou averzi k chuti samotné. [1–4]

Literatura popisuje několik typů vegetariánské stravy. Mezi vegetariány existují různé styly, které jsou kategorizovány podle úrovně vyloučení živočišných produktů. Vegetariánství lze rozdělit do čtyř hlavních kategorií: (1) **flexitariánství** nebo **semivegetariánství**, při kterém lidé konzumují maso sporadicky, nebo vyloučí pouze červené maso; (2) **pesctariánství**, které eliminuje konzumaci masa, ale povoluje konzumaci ryb a mořských plodů; (3) **lakto-ovo-vegetariánství** (LOV), které vylučuje živočišné maso, ale zahrnuje vejce a mléčné výrobky, ovo-vegetariánství (OV), podobné LOV, ale nezahrnující mléčné výrobky; případně lakto-vegetariánství (LV), které nepovoluje konzumaci masa a vajec, ale povoluje mléčné výrobky; a (4) přísné vegetariánství – **veganství** (VGN), které vylučuje veškeré maso a všechny živočišné produkty včetně medu. Vegani a veganky taktéž vylučují produkty, které byly testovány na zvířatech (kosmetika, drogerie) nebo takové, v jejichž procesu vzniku došlo k jakémukoliv zneužívání či vykořisťování zvířat (stažená kůže, srst, hedvábí). Mimo to často ani nenavštěvují místa typu zoologických zahrad a cirkusů.

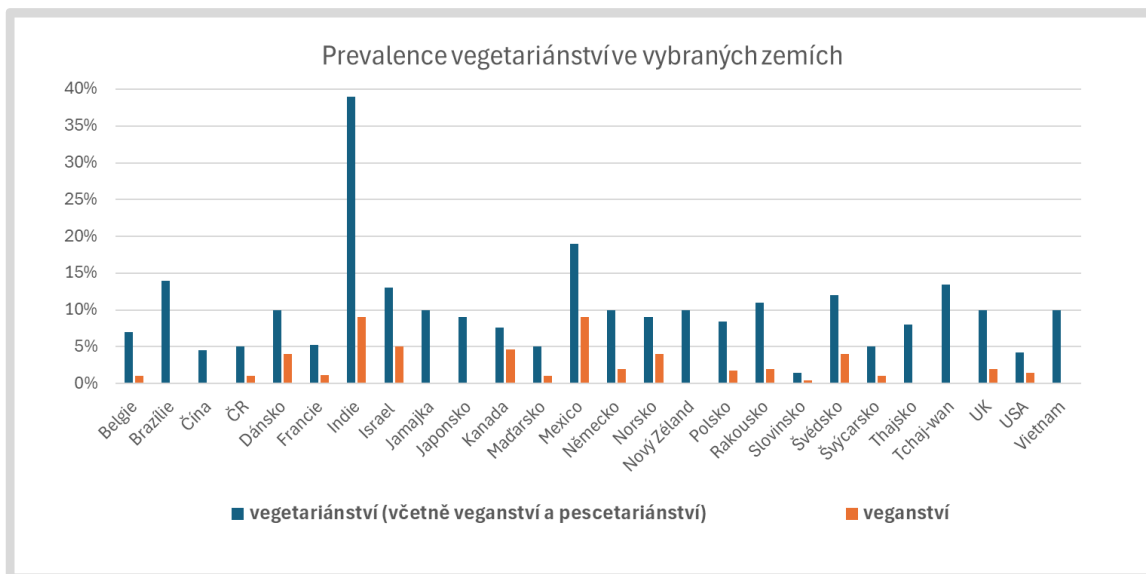
[1–2, 4–13]

1.2 Prevalence vegetariánství ve světě a ve vybraných zemích

Z nalezených informací jsem vytvořila graf prevalence vegetariánství ve vybraných zemích. V současné době je světová prevalence vegetariánství nejednotná. Nejsilnější zastoupení vegetariánů můžeme nalézt v Indii, kde se k vegetariánství hlásí téměř 39 % populace. Rovněž zde nalezneme nejpočetnější skupinu veganů, a to se zastoupením 9 % obyvatelstva. [2, 14] Zjištěná data jsou znázorněna na obrázku 1 a grafu 1. Obrázek barevně vyobrazuje procentuální zastoupení vegetariánů v populaci napříč světem a graf zastoupení vegetariánů i veganů ve vybraných zemích.



Obrázek 1 Vegetariáni ve světě [14]



Graf 1 Prevalence vegetariánství ve vybraných zemích [2, 11, 14]

1.3 Prevalence vegetariánství a veganství v České republice

Český národ spadá k těm, které do svého jídelníčku maso zařazují pravidelně. Zhruba 5 % Čechů se stravuje bezmasou vegetariánskou stravou. Veganskou stravu přijímá přibližně 1 % obyvatelstva, dále se v české populaci najdou jedinci hlásící se k flexitariánství (asi 4 %) a pescetariánství (kolem 0,4 %). Zbývající obyvatelé spadají do kategorie ‚všežravci,‘ stravující se bez omezení. Provedené výzkumy se shodují, že alternativním způsobům stravování jsou více nakloněni mladí lidé, zejména do 34 let, s početnějším zástupem žen. Tento trend je patrný jak v tuzemsku, tak v zahraničí. [11, 12, 15, 16]

1.4 Nutriční charakterizace

Co se týká příjmu živin, tak je vegetariánská strava obvykle bohatá na sacharidy, n-6 polynenasycené mastné kyseliny (PUFA), vlákninu, karotenoidy, kyselinu listovou, vit. C, vit. E a hořčík. Naopak je poměrně chudá na bílkoviny, nasycené mastné kyseliny (MK), n-3 polynenasycené MK, zejména kyselina eikosapentaenové [EPA; 20:5 (n-3)] a kyselina dokosahexaenové [DHA; 22:6 (n-3)], dále pak vit. A (retinol), vit. B₁₂ (kobalamin), vit. D₃ (cholecalciferol), zinek, železo a vápník. [2, 4, 5, 9, 13, 17, 18]

1.4.1 PUFA

PUFA jsou polynenasycené mastné kyseliny nesoucí ve svém dlouhém uhlovodíkovém řetězci alespoň dvě dvojně vazby uhlík-uhlík, tzn. nenasycené. Vysoký obsah omega-6 PUFA, zejména z rostlinných olejů, ořechů a semen, je klíčovou složkou zdravého stravovacího režimu. Dietní omega-6 PUFA zahrnují především kyselinu linolovou [LA; 18:2 (n-6)] a kyselinu arachidonovou [AA; 20:4 (n-6)]. Z LA se skládá převážná část (~90 %) PUFA v potravě, zatímco úroveň příjmu AA je nízká. [1, 10, 13, 19–21]

EPA a DHA se řadí mezi omega-3-mastné kyseliny. Kyselina linolová (omega-6) a kyselina alfa-linolenová (omega-3) jsou důležitými živinami pro člověka. Zvýšený příjem PUFA může mírně snížit riziko úmrtnosti na ischemickou chorobu srdeční (ICHS) a cévní mozkovou příhodu. Snižuje totiž celkový cholesterol a pravděpodobně také triacylglyceroly (TAG). Ve větší míře však může zvyšovat tělesnou hmotnost. [4, 5, 10, 13, 20, 21]

1.4.2 Rostlinné vs. živočišné bílkoviny

Kvalita proteinu souvisí s aminokyselinovým profilem konkrétního zdroje bílkovin a s tím, zda daný zdroj může zajistit dostatečný přísun těch esenciálních. Rostlinné zdroje obsahují neúplné množství esenciálních aminokyselin, proto jsou označovány jako méně kvalitní, neboť živočišné bílkoviny obsahují celou škálu esenciálních aminokyselin, a to i ve větším množství. Při vyřazení živočišných produktů je tedy potřeba přijímat bílkoviny z různých rostlinných zdrojů. Nevýhodou těchto zdrojů je však obtížnější stravitelnost díky obsaženým antinutrientům (fytáty, vláknina). [22]

1.5 Pozitivní vliv vegetariánské stravy

Vegetariánská strava, včetně přísného vegetariánství (veganství), je považována za zdravou a nutričně přiměřenou a může uspokojit nutriční potřeby člověka ve všech fázích života, ovšem pouze za předpokladu, že bude dobře naplánována, tím pádem nutričně vyvážená (podle *Academy of Nutrition and Dietetics*). [1, 2, 11, 12] Dokonce by tento typ stravování měl uspokojit makroživiny i energetické potřeby většiny sportovců, stejně tak i strava veganská ovšem prostřednictvím strategického výběru potravin a s pozorností věnovanou

dosažení energetických makro i mikronutričních doporučení spolu s vhodnou suplementací. [9, 10, 18, 22]

Snížení nebo vyloučení konzumace živočišných potravin může snížit riziko ICHS, díky lepšímu kardiovaskulárnímu profilu, který je výsledkem nižší tělesné hmotnosti (obvykle ↓BMI), nižší hladiny LDL cholesterolu, nižšího krevního tlaku, nižší krevní glykémie nalačno a nižšího obsahu TAG. Dále vegetariánská strava může nepřímo snížit pravděpodobnost vzniku onemocnění Diabetes mellitus 2. typu (DM2). V západních zemích přispívají ICHS a DM2 k vysoké úmrtnosti. Prevalence diabetu u vegetariánů je 1,6 až 2krát nižší než u nevegetariánů. Ke snížení tohoto rizika přispívá podstatně nižší konzumace rafinovaných sacharidů, nasycených tuků, zpracovaného masa a sladkých nápojů oproti konzumentům masa, zejména v kombinaci s vyšším příjmem vlákniny. Nahrazením nasycených tuků těmi nenasycenými lze přispět k vyšší citlivosti na inzulín. [1, 2, 4, 5, 11–13, 17] Také se uvádí, že u vegetariánů je nižší výskyt hypertenze, mrtvice a některých druhů rakoviny oproti nevegetariánům (všežravcům). [4, 5, 11, 17]

Rostlinná strava může přispívat k rozmanitosti a profilu bakterií tvořících střevní mikrobiotu. Kromě toho vede vegetariánská strava (s vysokou konzumací průmyslově nezpracovaných potravin – v přirozené formě, ovoce a zeleniny) ke zvýšené produkci metabolitů z fermentace prebiotik a fytochemikálií (trísloviny, fenoly, alkaloidy a flavonoidy) těmito bakteriemi, které mají také pozitivní vliv na zdraví hostitele, a to jak na střevní, tak na systémové úrovni, přispívající k prevenci chronických onemocnění. [1, 2, 4, 23]

Pro vegetariány a vegany je také často typické nekuřáctví a pravidelné fyzické aktivity. Studie ze západních zemí navíc důsledně ukazují, že lidé s vegetariánskými stravovacími návyky mají nižší BMI ve srovnání s nevegetariány, přičemž vegani mají nejnižší BMI. [4, 11, 12]

1.6 Negativní vliv vegetariánské stravy

O negativním vlivu vegetariánské stravy se bavíme právě tehdy, pokud není dostatečně nutričně vyvážená. Nevyvážená vegetariánská strava může být chudá na živiny, které nejsou dostatečně zastoupeny v potravinách rostlinného původu, nebo s nízkou biologickou dostupností (např. železo, B₁₂, zinek,

vitamín D, ω 3 polynenasycené mastné kyseliny). [1, 4, 17] Hrozí zde riziko vzniku anémií v důsledku nedostatečnosti vit. B₁₂ nebo železa. Také bylo potvrzeno, že vegetariáni a vegani mají nižší hustotu kostních minerálů oproti nevegetariánům, u veganů byla i častější míra zlomenin, pravděpodobně kvůli nižšímu příjmu vápníku. Pro dobrý stav kostí a prevenci zlomenin je důležitý Ca (mléko a mléčné výrobky, zelí, brokolice, mák, luštěniny atd.) a vit. D (suplementace a pravidelný pobyt na sluníčku). Problematika vit. D je ovšem problémem celé populace. U některých rostlin je biologická dostupnost Ca velmi vysoká, např. 40–60 % Ca obsaženého v zelí, brokolici nebo brokolicových klíčcích má schopnost se vstřebat díky nízkému obsahu oxalacetátů. Ca z kravského mléka se vstřebává pouze z 31–32 %. [1, 4]

Vyšlo najevo, že hyperhomocysteinémie s nebo bez Cbl (z angl. *Cobalamin*, kobalamin) hypovitaminózy je přesvědčivým rizikovým faktorem demence, rostlinná strava s důrazem na méně zdravé potraviny byla spojena s vyšší pravděpodobností vzniku demence (naopak ta zdravá riziko snižovala). Nemělo by se podceňovat riziko možných nutričních nedostatků v nevyvážené vegetariánské stravě kvůli absenci živin, které mohou zdravotní přínosy anulovat. Rizika spojená s nedostatkem jsou také častá u dětí narozených vegetariánským matkám bez dostatečných rezerv. Vyčerpaný stav vegetariánek může být zodpovědný za nedostatek Cbl u kojenců, stejně jako neprospívání, nízkou přijatelnost pevné stravy a opoždění nervového vývoje. Navíc existují náznaky, že neadekvátní stav Cbl během těhotenství ovlivní mechanismy programování/formování plodu, což vede ke zvýšení adipozity a inzulínové rezistence u potomků v šesti letech, stejně jako u samotné matky. [1, 4, 24]

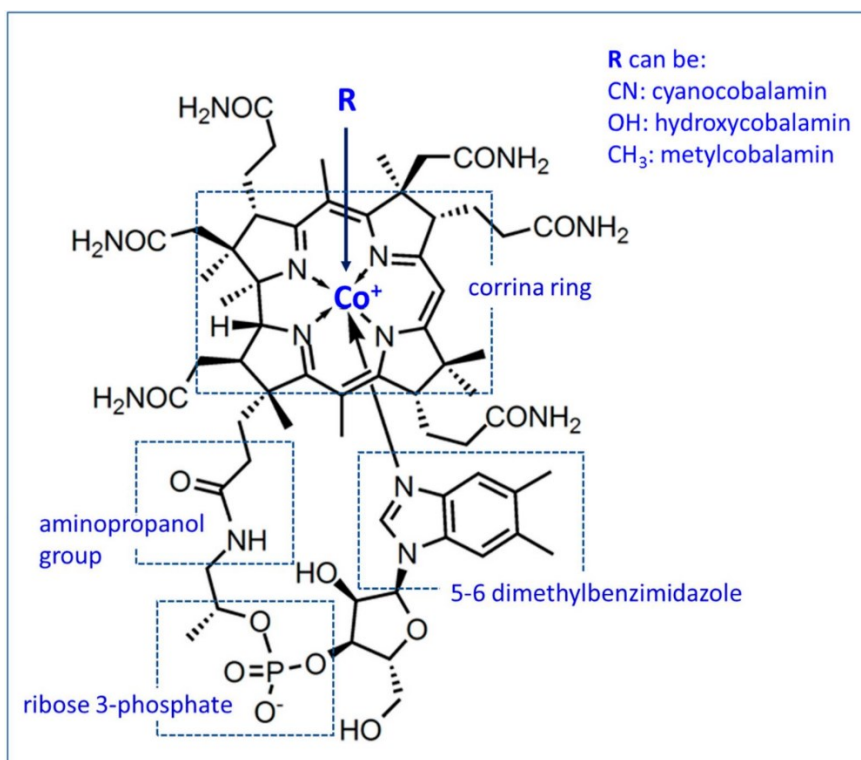
Byl diskutován i možný vliv vegetariánství na psychiku, nicméně důkazy jsou nejednoznačné. V některých studiích vegetariáni uvádějí pozitivnější náladu, naopak čteněji jsou popsány psychologické příznaky spojené s úzkostí a depresí. [11, 12, 25] Nedávná studie vyhodnotila, že poporodní deprese, kterou si rodičky samy hlásily, byla častější u vegetariánů než u všežravců, pravděpodobně kvůli nedostatečnému příjmu mikroživin. [13]

2 Vitamín B₁₂

2.1 Chemická struktura a vlastnosti

Vitamín B₁₂ neboli kobalamin se řadí k vitamínům rozpustným ve vodě, který hraje klíčovou roli v mnoha metabolických procesech řady savců. Je to jeden z osmi vitamínů, patřících do skupiny B, známé také jako vitamíny B-komplexu. Jedná se o esenciální organickou sloučeninu, jejíž základ je tvořen korinovým kruhem s kobaltem jako centrálním atomem. [26–29, 30, 31]

Kobalt zde pomocí koordinačních vazeb váže až šest ligandů (obrázek 2). Čtyři koordinační vazby se uplatňují pomocí dusíků tetrapyrrolového kruhu, dolní ligand (v poloze α) je tvořen 5,6-dimethylbenzimidazolem a horní, tedy poslední ligand, je obvykle tvořen kyano skupinou. Podle navázané skupiny (horního ligandu – v poloze β) rozlišujeme několik forem kobalaminu. V případě kyano skupiny by se jednalo o kyanokobalamin (CNCbl), dále se můžeme setkat s methylkobalaminem (MeCbl), adenosylkobalaminem (AdoCbl), hydroxokobalaminem (OHCbl) (Obrázek 2) atp. [26–29, 30, 31]



Obrázek 2 Struktura vitamínu B₁₂ [29]

CNCbl je nejstabilnější formou Cbl a MeCbl je naopak tou nejméně stabilní. Většina forem Cbl je fotosenzitivní a při vystavení UV záření se přeměňují

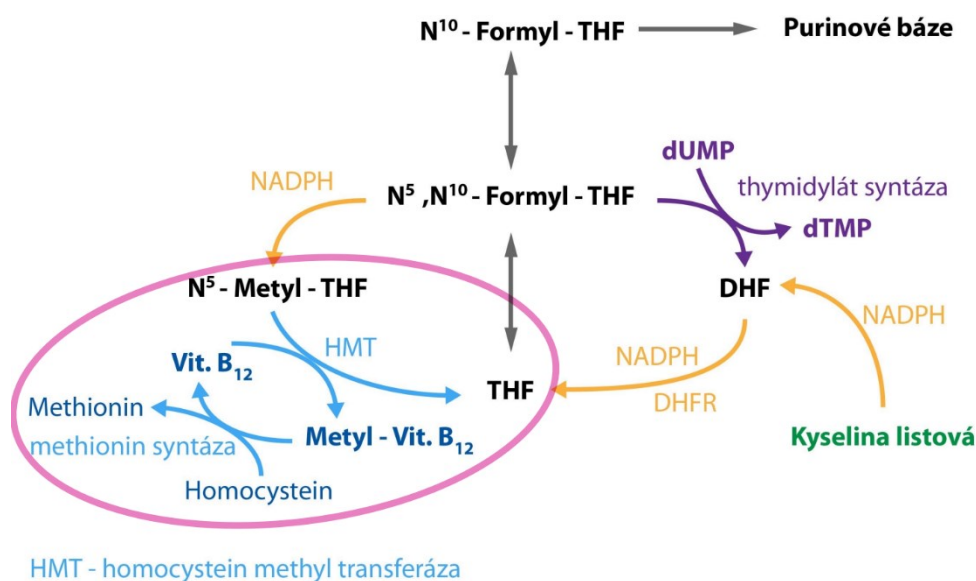
na OH₂Cbl. Obecně platí, že Cbls (kobalaminy) jsou náchylné k fotolytické, hydrolytické, oxidační a tepelné degradaci. [31, 32]

2.2 Aktivní a neaktivní formy kobalaminu

V porovnání s ostatními vitamíny ze skupiny B je tento syntetizován výhradně mikroorganismy. Právě anaerobní mikroorganismy a archebakterie dokážou v přítomnosti kobaltu produkovat vitamín B₁₂. [27]

2.2.1 MeCbl jako aktivní forma a spojitost s folátem

Methylkobalamin – forma vitamínu převládající v krevní plazmě a adenosylkobalamin jsou hlavní aktivní biologické formy tohoto vitamínu. Methylkobalamin má funkci kofaktoru u methyltransferázových reakcí včetně methioninsyntázy, která se podílí na přeměně homocysteinu na methionin v cytosolu. Tato reakce spojuje metabolismus kobalaminu a folátu a hraje zásadní roli při přenosu methylových skupin mezi methyltetrahydrofolátem (methylovanou formou kyseliny listové – aktivní forma folátu) a homocysteinem za účelem regenerace methioninu a tetrahydrofolátu (THF). [1, 29, 33] Reakce je katalyzovaná enzymem homocysteinmethyltransferázou. Defekt tohoto enzymu, případně nedostatek vitamínu B₁₂ může zapříčinit hromadění methyl-THF a příznaky nedostatku folátu. Nebezpečí číhá při zvýšeném příjmu folátu (vegetariánská strava je obvykle bohatá na folacin), který může maskovat rozvoj poruchy krve tvorby při nedostatku vit. B₁₂, neboť některé důsledky deficitu tohoto vitamínu (zejména neurologické poruchy) se dále rozvíjí. [1, 29, 34] Obrázek 3 zobrazuje cyklus folátu.



Obrázek 3 Cyklus folátu [34]

Kromě toho je methioninsyntáza klíčová pro syntézu nukleových kyselin (tetrahydrofolát je prekurzorem syntézy purinů a pyrimidinů potřebných pro syntézu DNA) a tvorbu červených krvinek. [29, 33]

2.2.2 AdoCbl jako aktivní forma

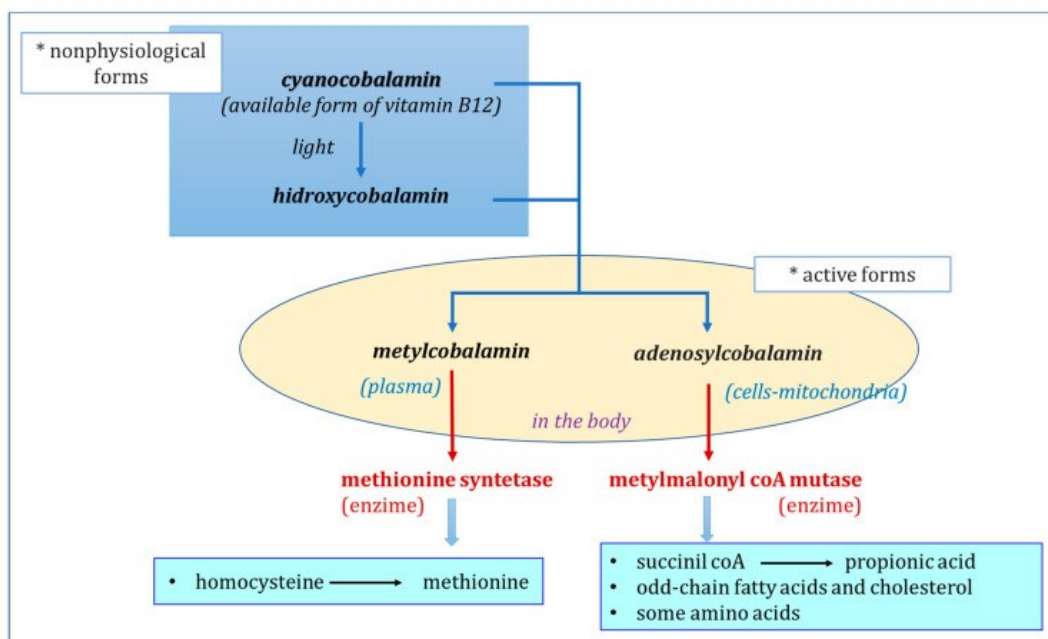
Adenosylkobalamin, známý také jako koenzym B₁₂, působí jako koenzym při izomerázových reakcích jako je například reakce katalyzovaná methylmalonyl-CoA mutázou, díky které dochází v mitochondriích k přeměně methylmalonyl-CoA na sukcinyl-CoA, který vstupuje do Krebsova cyklu. Tato reakce se podílí na katabolismu cholesterolu, mastných kyselin a některých aminokyselin a jsou k ní zapotřebí dvě molekuly adenosylkobalaminu. V případě nedostatku vitamínu B₁₂ je ovlivněna aktivita methylmalonyl-CoA mutázy; methylmalonyl-CoA se akumuluje a degraduje na kyselinu methylmalonovou (z angl. *Methylmalonyl acid*, MMA). U přežvýkavců hraje methylmalonyl-CoA jedinečnou regulační roli v glukoneogenezi a oxidaci mastných kyselin. Tyto dva enzymy, tedy methioninsyntáza a methylmalonyl-CoA mutáza mají na svědomí katalýzu jediných dvou dosud známých procesů u savců, závisících na přítomnosti vitamínu B₁₂. [26–29, 31, 32, 35, 36] (1) Methioninsyntáza (koenzym:methylkobalamin), (2) methylmalonyl-CoA mutáza a (3) leucinmutáza (vyžadují adenosylkobalamin) jsou na tomto vitamínu závislé. Leucinmutáza se

podílí na izomerizaci L- α -leucinu na L- β -leucin. Metabolický význam tohoto enzymu nebyl charakterizován, ale byl identifikován v játrech a ledvinách potkana, v játrech ovcí a opic a v lidských leukocytech. Bez AdoCbl se abnormální mastné kyseliny začlení do neuronových lipidů a narušují správnou tvorbu myelinu. Nedostatek B₁₂ může navíc způsobit abnormální syntézu DNA, což může bránit růstu oligodendrocytů, což nepříznivě ovlivňuje produkci myelinu. [29, 33]

2.2.3 OHCbl a CNCbl jako formy neaktivní

Hydroxokobalamin a kyanokobalamin jsou naopak formy neaktivní, které musí být metabolizovány, aby mohly být využity lidským organismem. Jedná se tedy o prekurzory tohoto vitamínu. Hydroxokobalamin se používá jako lék při léčbě makrocytární anémie a Leberovy atrofie optiku (dědičná optická neuropatie spojená s nedostatkem vit. B₁₂), může také sloužit jako antidotum při otravě kyanidem, právě díky obsahu sloučenin kobaltu, které se mohou vázat na toxický kyanid a zachycovat ho dříve, než způsobí inhibici buněčného dýchání. Dochází vlastně k rychlé přeměně hydroxokobalaminu na kyanokobalamin a tím k odstranění toxického kyanidu z tkání. Ledviny pak kyanokobalamin vylučují močí. [26, 27, 33, 37]

Kyanokobalamin je syntetická a ve srovnání s ostatními poměrně stabilní forma vitamínu, využívající se především k výrobě léků a doplňků stravy. Kyano-skupina ve vitamínu B₁₂ je zde přítomná důsledkem způsobu izolace molekuly, kdy se napomůže extrakci a čištění právě přidáním kyanidu. [1, 26, 32, 37] Na obrázku 4 jsou shrnuty jednotlivé formy kobalaminu spolu s enzymy.



Obrázek 4 Formy kobalaminu [29]

2.3 Biodostupnost vitamínu

Přesto, že je střevní mikroflóra člověka schopna syntetizovat vitamín B₁₂, lidský organismus ho není schopen absorbovat a využít tak pro své potřeby. Místem vstřebávání živin je tenké střevo, ale k syntéze kobalaminu dochází až ve střevě tlustém, a proto je člověk závislý na příjmu potravou. [27]

2.3.1 U přežvýkavců

U přežvýkavců dochází k syntéze kobalaminu v batoru, díky bakteriální mikroflóře. Tento proces ovšem vyžaduje dostatečný přísun kobaltu v potravě. Zvířata ho získávají z půdy, či z obohacených krmiv. [27, 38] Potřebné množství kobaltu se pohybuje kolem 0,11 ppm (mg/kg) sušiny v potravě, ale doporučené množství je 0,20 mg Co v jednom kilogramu sušiny, kvůli pravděpodobnému zvýšení živočišné produkce. V jednom mililitru batorové tekutiny by tak mělo být přítomno více než 0,5 mg Co. Jeho hladinu v těle lze posoudit měřením koncentrace kobaltu nebo vitamínu B₁₂ v krvi nebo tkáních, případně změřením některých metabolitů jako je malonát, homocystein v krvi a kyselina methylmalonová v moči. Po syntéze následuje proces ukládání ve svalovině a ve vnitřnostech. Syntetizovaný kobalamin se taktéž objevuje v mléce a ve vejcích. [29, 37, 38]

2.3.2 U vodních živočichů (ryb a korýšů)

Ve vodním prostředí většina fytoplanktonu získává vit. B₁₂ prostřednictvím symbiotického vztahu s bakteriemi. Takto ‚obohacený‘ fytoplankton se stává potravou larev ryb a mlžů. Bakteriální Cbl se tedy přenáší do těl ryb prostřednictvím planktonu a koncentruje se v tělech těch větších dravých. Bylo prokázáno, že značné množství se hromadí zejména v játrech nebo ledvinách tuňáka a lososa. Jeho hladiny byly významně vyšší u jedlých mlžů (škeble, ústřice a mušle), kteří mohou vysávat fytoplankton, než u jedlých plžů (ušně, šneci), z nichž většina je býložravá a živí se tedy mořskými řasami. [28]

2.3.3 V rostlinách a houbách

Jedlé rostliny a houby obsahují značné množství vit. B₁₂ zřídka, a to především kvůli doprovodným bakteriím v půdě anebo jejich povrchovým úpravám. Lidé tak získávají Cbl tvořený mikrobiální interakcí především prostřednictvím přežvýkavců a ryb (nebo měkkýšů) jako zdrojů potravy. [28]

2.3.4 V potravinách

Pokud jde o biologickou dostupnost vitamínu B₁₂ z potravin, výsledky studií jsou odlišné. Byly pozorovány značné rozdíly v plazmatickém Cbl v závislosti na zdroji potravy. Ukázalo se, že mléko poskytuje nejvíce biologicky dostupného vit. B₁₂, z něj se Cbl vstřebává lépe než z masa. Důvodem bude i nespíš to, že s přibývajícím koncentrací tohoto vitamínu, klesá i jeho schopnost absorpce, dále také fakt, že během tepelné úpravy masa dochází taktéž k jistým ztrátám. Ještě by se mohlo jednat o sníženou žaludeční sekreci u některých lidí, kteří by mohli mít problémy s trávením potravy bohaté na kolagen, a to by rovněž ovlivňovalo vstřebávání kvůli sníženému uvolňování Cbl. [27, 37, 39]

2.3.5 Míra absorpce Cbl

Bylo zjištěno, že podání 0,25 µg radioaktivně značeného vit. B₁₂ ve vodě a v mléce vedlo k absorpci 55 % (voda) a 65 % (mléko) u testovaných starších lidí. Status B₁₂ u vegetariánů pozitivně koreloval s příjmem mléčných výrobků (zejména mléka), ale ne s požitím vajec nebo mořských plodů. [27, 36] Pokud by byl jeho denní příjem v potravě mezi 6 a 10 µg, byla by tím zajištěna maximální plazmatická koncentrace Cbl u osob s adekvátní absorpcí tohoto vitamínu.

Toto množství je ale podstatně vyšší než současně doporučený denní příjem, který se udává 2,4–3 µg. Mimo to se ale taktéž udává, že střevní absorpční systém zprostředkovaný vnitřními faktory je nasycen již při příjmu ≈1,5–2,0 µg vit. B₁₂ na jedno jídlo. [1, 27, 37, 39]

2.4 Přirozené zdroje vitamínu B₁₂

Hlavními zdroji vitamínu B₁₂ jsou potraviny živočišného původu, tj. maso, mléko, vejce a ryby (případně korýši), přičemž největší množství je obsaženo ve vnitřnostech – v játrech a ledvinách. [29, 32] Koncentrace vitamínu B₁₂ v mase přežvýkavců je obvykle vyšší než v mase všežravých zvířat, jako jsou prasata a drůbež, a to kvůli větším bakteriálním populacím syntetizujících B₁₂ v bacheru těchto zvířat. Dále platí, že čím je zvíře starší, tím je vyšší jeho zásoba kobalaminu. [27, 28, 37, 38]

2.4.1 Doporučený denní příjem vitamínu B₁₂

Rostlinná strava obvykle neobsahuje významné množství tohoto vitamínu, a proto jsou právě vegetariáni a vegani nejvíce náchylní k jeho nedostatku. Nedostatkem mohou trpět i staří lidé a těhotné, či kojící ženy. [13, 27, 29, 32, 34, 36] Hodnoty doporučeného denního množství vitamínu jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1 Doporučený denní příjem vitamínu B₁₂ [27]

VĚKOVÁ KATEGORIE		DOPORUČENÝ DENNÍ PŘÍJEM [µg]
MIMINKA	od narození do 6 měsíců	0,4
	kojenci 7–12 měsíců	0,5
DĚTI A DOSPÍVAJÍCÍ	děti 1–3 roky	0,9
	děti 4–8 roků	1,2
	děti 9–13 roků	1,8–2,0
	14–18 roků	2,4
DOSPĚLÍ	dospělí	2,4–3,0
	těhotné ženy	2,6–3,5
	kojící ženy	2,8–4,0

2.4.2 Rostlinné zdroje

Studie naznačují, že mořské řasy Nori (*Porphyra sp.*, červené řasy) jsou nejvhodnějším přirozeným zdrojem Cbl pro vegany. Co se týká sladkovodní zelené řasy, tak se dobře jeví *Chlorella sp.*, která je používána v doplňcích stravy pro člověka a obsahuje biologicky aktivní formu Cbl. Vyšší obsah byl stanoven u druhu *Ch. pyrenoidosa* než u *Ch. vulgaris* za podmínek otevřené kultury. [1, 28, 40]

Ukázalo se, že obsah u sinic rodu *Spirulina*, je až z 83 % tvořen neaktivní formou vit. B₁₂, tedy pseudovitaminem. Ten je těžko absorbován savčím střevem a rovněž jeho afinita k IF (z angl. *Intrinsic factor*, vnitřní faktor) je velmi nízká. Díky své biologické neaktivitě u lidí, tedy sinice nejsou vhodným zdrojem vit. B₁₂ pro vysoce rizikové skupiny, jako jsou vegetariáni, vegani, případně starší osoby nebo těhotné, či kojící ženy. [41] Obsah Cbl v potravinách rostlinného původu zobrazuje tabulka 2.

Tabulka 2 Rostlinné zdroje vitamínu B₁₂ [1]

POTRAVINY ROSTLINNÉHO PŮVODU – zdroje B ₁₂	µg / 100 g
houby Shiitake	3,95–5,61
mořské řasy Nori	25,07–69,20
mikrořasy <i>Chlorella (Ch. vulgaris)</i>	cca 200,9–211,6
sinice <i>Spirulina</i>	127,2–244
Tempeh	až 0,7
kysané zelí	až 7,2

2.4.3 Mléko a mléčné výrobky

V mléce je kobalamin většinou vázán na bílkoviny. Hlavními deriváty B₁₂ jsou zde hydroxokobalamin převládající v mléce; adenosylkobalamin, methylkobalamin a hydroxokobalamin nacházející se téměř ve všech mléčných výrobcích. Zpracování mléka však vede k nemalým ztrátám B₁₂. Při vaření mléka po dobu 2–5 minut byl zaznamenán pokles koncentrace o 30 %, v případě 30minutového vaření klesla koncentrace téměř na polovinu. Menší ztráty byly

také zaznamenány po pasterizaci a během ošetření ultra-vysokou teplotou. [27, 36, 37]

Bylo zjištěno, že koncentrace Cbl je vyšší v polotvrdých a tvrdých sýrech (přibližně 2,8 µg/100 g sušiny) oproti těm čerstvým nebo měkkým (u nich přibližně 1,2 a 1,8 µg/100 g sušiny). [27, 28]

2.4.4 Vejce

U vajíček platí, že nejvíce bohatý na Cbl je žloutek. Zde je biologická dostupnost považována za velmi nízkou kvůli špatnému vstřebávání z vajec. Tento příjem tedy významně nijak nepřispívá k vyšší sérové koncentraci Cbl v séru u lidí. [27, 28, 36]

Koncentrace vitamínu v mléce, ve vejcích a ve vybraných mléčných výrobcích jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3 Živočišné zdroje B₁₂ (vegetariánské) [27]

	POTRAVINY ŽIVOČIŠNÉHO PŮVODU – zdroje B ₁₂	µg / 100 g
MLÉKO	kravské	0,2–0,7
	ovčí	0,3
	kozí	0,07
	tvaroh	0,38
	jogurt	0,17–0,43
SÝRY	Eidam, Gouda	1,4–1,9
	Parmezán	1,5–1,9
	Cottage cheese	2
	Ementál	3,1
	vejce	0,9–1,3

I přesto, že obsah Cbl v různých druzích mléka není vysoký, jeho pravidelným příjmem se docílí vyšších hodnot B₁₂ v séru zdravých dospělých. [27, 28, 36, 37]

2.4.5 Podíl v mase pro srovnání

Pro zajímavost přikládám i hodnoty přibližného obsahu Cbl v mase pro porovnání s rostlinnými zdroji (viz Tabulka 4)

Tabulka 4 Obsah B₁₂ v mase [27, 28]

OBSAH B ₁₂ V MASE PRO SROVNÁNÍ		µg / 100 g
HOVĚZÍ	Syrová játra	64,3
	Syrové maso	1–2
VEPŘOVÉ	Syrová játra	25,2
	Syrové maso	0,5
KUŘECÍ	Syrová játra	44,4
	Syrové maso	<0,5
RYBY	-	až 8,9

*Veškeré hodnoty uvedené v tabulkách jsou pouze orientační a mohou se lišit v závislosti na metodě stanovení. [27]

2.4.6 Metody stanovení

Výsledky se mohou lišit, protože méně selektivní metody mohou detekovat i biologicky neaktivní kobalaminy. Koncentrace B₁₂ se obvykle stanovuje biologickými testy využívajícími mikroorganismy, které vyžadují vit. B₁₂. Jedná se o převládající metodu v literatuře. Lze ji také stanovit radioizotopovým ředěním, které poskytuje srovnatelné výsledky s mikrobiologickým testem, ale v některých případech může poskytnout mírně vyšší odhad tohoto obsahu. K měření koncentrací Cbl lze použít i chemiluminiscenční analyzátor. Tato metoda se zdá být selektivnější a dobře korelující s mikrobiologickou metodou používanou k testování většiny potravin. [1]

Další metodou stanovení B₁₂ v potravinách, která se zdá být citlivější než mikrobiologický test, je vysokoúčinná kapalinová chromatografie. [27] Kvantifikaci obsahu Cbl v potravinách lze provádět různými analytickými systémy, z nichž některé nejsou schopny rozlišit mezi aktivní a pseudo-Cbl analogovou formou. Nedávné použití přesnějších systémů, jako jsou metody

plynové chromatografie nebo chemiluminiscence na bázi IF, objasnilo, že obsah Cbl v potravinách může být často nadhodnocen. [1]

2.5 Obohacené potraviny a doplňky stravy

V potravinách nalezneme Cbl v několika formách; maso a ryby obsahují převážně AdoCbl a OHCbl; v mléce převládá OHCbl a MeCbl s AdoCbl a OHCbl se nachází téměř ve všech mléčných výrobcích. [36]

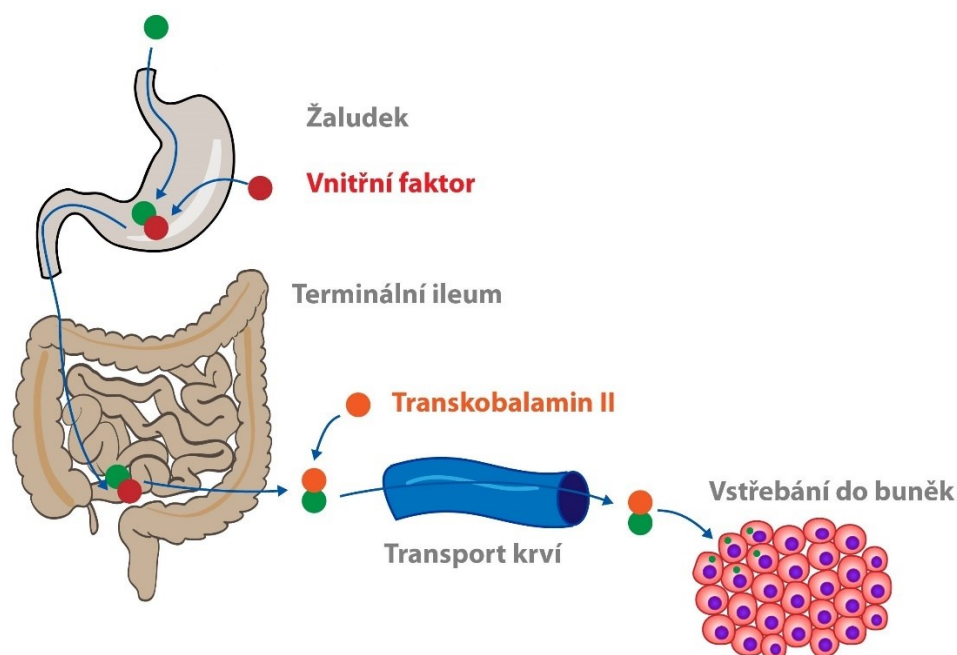
Vegetariánům a samozřejmě i veganům se silně doporučuje suplementace tohoto vitamínu, ať už v podobě doplňků stravy nebo prostřednictvím obohacených potravin. V souladu s nařízením Komise Evropských společenství (ES) č. 1170/2009 ze dne 30. listopadu 2009 se při výrobě těchto doplňků stravy může použít kyanokobalamin, hydroxokobalamin, 5'-deoxyadenosylkobalamin a methylkobalamin. V případě obohacených potravin se jedná pouze o kyanokobalamin a hydroxokobalamin. [32, 42]

2.5.1 Doplnky stravy

CNCbl je uznáván jako nejstabilnější forma vitamínu B₁₂, a proto je nejčastěji používanou formou pro účely suplementace. Absorpce Cbl zde závisí na dávce a frekvenci užívání. V podstatě platí, že čím je suplementovaná dávka vyšší, tím je schopnost jejího vstřebání nižší. Proto se doporučuje přijímat výživové doplňky pravidelně. Je třeba mít na paměti, že užívání multivitaminových komplexů může být neúčinné a kontraproduktivní pro suplementaci Cbl, neboť Cbl může být degradován např. v přítomnosti vit. C (kyseliny askorbové) a mědi za vzniku neaktivních vedlejších produktů. Tyto sloučeniny mohou inhibovat transportní systém interagující s transportními proteiny. [1, 32, 37]

2.6 Cesta vstřebávání a funkce v těle

Kobalamin v potravě existuje ve vazbě na takzvané R-proteiny (z angl. *R-binders*, nebo také potravinové bílkoviny). Aby mohlo dojít k absorpci v našem těle, je zapotřebí adekvátní syntézy proteáz, vnitřního faktoru a kyseliny chlorovodíkové, která je součástí žaludeční šťávy. [32, 34, 36] Absorpci Cbl zjednodušeně znázorňuje obrázek 5.



Obrázek 5 Absorpce vitamínu B₁₂ [34]

2.6.1 Vazba na haptokorin a vznik komplexu B₁₂-HC (žaludek)

Nejprve dochází k přerušení vazby na potravinové bílkoviny pomocí proteolytického enzymu pepsinu, který vzniká v žaludku přeměnou pepsinogenu díky přítomné kyselině chlorovodíkové. Po přerušení vazby se uvolní kobalamin, který je okamžitě navázán na glykoprotein haptokorin, produkovaný slinnými žlázami a žaludečními buňkami, zajišťující ochranu proti kyselé hydrolyze v žaludku, a vzniká komplex. [32, 34, 36]

2.6.2 Vnitřní faktor a tvorba komplexu B₁₂-IF (duodenum, ileum)

Vzniklý komplex B₁₂-HC putuje do počáteční části tenkého střeva, duodena, kde vlivem pankreatické proteázy dochází k rozštěpení vazby, čímž je umožněna tvorba komplexu B₁₂-IF. [32, 34, 36] Vnitřní faktor hraje klíčovou roli v transportu a absorpci tohoto vitamínu terminálním ileem. Jedná se o glykoprotein produkovaný parietálními buňkami žaludku, mající dvě vazebná místa. První pro vazbu kobalaminu a druhé pro ileální kubilinový receptor. Vnitřní faktor se váže výhradně na volný kobalamin a váže pouze aktivní formy (methylkobalamin, kyanokobalamin, adenosylkobalamin, aquakobalamin). [27, 31, 32, 34, 36]

2.6.3 Vazba na kubilin a pasivní difúze (distální ileum, enterocyty)

Komplex B₁₂-IF putuje na apikální povrch buněk distálního ilea, které je jeho primárním místem absorpce, kde se váže na specifický receptor membrány enterocytů - kubilin. Endocytózou pomocí lysozomů se dostává dovnitř enterocytů a tam se B₁₂ uvolňuje. Asi 1–2 % přijatého vitamínu B₁₂ se absorbuje pasivní difúzí, která je významnější u pacientů s deficitem či nedostatkem IF nebo při překročení kapacity. Schopnost IF systému absorbovat vitamín B₁₂ je omezená a s aplikací většího množství vitamínu se snižuje – v případě perorální dávky 0,1 µg na 80 % a u perorální dávky 1 µg na 50 %. Pro dávky blízké nebo vyšší 20 µg se schopnost absorpce snižuje na méně než 10 % a v případě perorální dávky nad 500 µg klesá vstřebatelnost na pouhé 1 %. [27, 32, 36]

2.6.4 Navázání na transkobalamin II a vznik holotranskobalaminu

Pro další transport je kobalamin vázán na haptokorin, který zodpovídá za transport B₁₂ do jater, nebo na neglykosylovaný hlavní sérový protein transkobalamin-II (TC-II), který transportuje vitamín B₁₂ (konkrétně hydroxokobalamin, dodává ho do tkání) krevním řečištěm a dává vzniknout komplexu B₁₂-TC-II (holotranskobalamin). Jedná se o jedinou aktivní formu, která může být začleněná do tkáňových buněk. Tento komplex má poločas rozpadu 60–90 minut. Jeho absorpce je v podstatě endocytóza zprostředkovaná receptorem, kterou následuje degradace lysozomu a následné uvolnění B₁₂. (proteiny LMBD1 a ABCD4) [27, 31–33, 36]

V cílové buňce je kobalamin vždy přeměněn na své dvě aktivní formy – methylkobalamin a adenosylkobalamin komplexní intracelulární drahou, ve které figurují dva chaperony a transportéry. Hlavní chaperon váže uvolněný vitamín B₁₂ z lysozomů v bázové konformaci. [32]

2.7 Nadbytek B₁₂, jeho reabsorpce a vylučování

Nadbytek vitamínu B₁₂ se hromadí v játrech a ledvinách. U zdravých dospělých se průměrný obsah odhaduje na 2–3 mg, z nichž asi polovina je uložena jenom v játrech. Z jaterní zásoby je asi 0,5–5,0 µg vitamínu B₁₂ denně vylučováno žlučí. Téměř veškeré množství (50–80 %) je reabsorbováno, navázáno na IF, v ileálních enterocytech. Enterohepatální oběh je tedy další

důležitou cestou udržující dostatečné množství hladiny vitamínu B₁₂ v těle. Tato reabsorpce je důvodem relativně nízkých ztrát B₁₂ a pomalé manifestace jeho nedostatku i při absenci jeho příjmu. Nevstřebaný vitamín B₁₂ z potravy nebo žluči se převážně vylučuje stolicí, s odhadovanou denní ztrátou přibližně 0,1 % tělesných zásob. V momentě, kdy cirkulující vitamin B₁₂ v krvi překračuje svou vazebnou kapacitu (např. po injekci) jeho přebytečné množství je vyloučeno močí. Nadměrný příjem vitamínu B₁₂ pro člověka není toxický. [32, 33, 36]

2.8 Funkce v těle

Kyselá prostředí žaludku pomáhá uvolňovat kobalamin z živočišných bílkovin, který se nakonec spojí s vnitřním faktorem a vstřebá se v distálním ileu. Přerušení tohoto procesu může bránit jeho vstřebávání, což vede k megaloblastické anémii a neurologickým poruchám. [30, 34]

Kobalamin je nezbytný pro tvorbu červených krvinek, neurologické funkce a syntézu myelinu. Plní zde funkci kofaktoru při syntéze DNA a RNA, stejně jako při syntéze a metabolismu hormonů, bílkovin a lipidů. [30, 31] Podrobněji bylo popsáno v kapitole 2.2.1.

2.8.1 Projevy jeho nedostatku a další možné příčiny deficitu Cbl

Nedostatek kobalaminu je závažným problémem veřejného zdraví, postihující zhruba 6 % světové populace a až 10 % čistě populaci Evropy. Prevalence nedostatku je obecně vyšší v rozvojových zemích. Nejvíce jsou ohroženi staří lidé, vegetariáni, vegani a těhotné či kojící ženy a také kojenci kojící matkami s touto nedostatečností. [32]

Deficit tohoto vitamínu se obvykle klinicky projeví až po několika letech, právě díky vysokému množství zásob v těle (2–3 mg) a vzhledem k minimálním ztrátám díky enterohepatálnímu oběhu. Rychleji se projeví v případě jeho malabsorpce, v důsledku některého onemocnění jako je např. perniciózní anémie, celiakie, zánětlivé onemocnění střev nebo Whippleova choroba, zejména v kombinaci s nízkým příjmem potravy. Další příčinou mohou být dědičné poruchy (nedostatek TC-II), užívání některých léků (např. cholestyramin, metformin) a chronický alkoholismus. [32, 34, 36]

Nedostatečné množství kobalaminu v těle silně ovlivňuje důležitý proces dozrávání červených krvinek zvaný erythropoéza, probíhající

v krevních/erytropoetických ostrůvcích uvnitř kostní dřeni z multiploidních myeloidních progenitorových buněk. Díky tomu se deficit typicky projevuje především hematologickými poruchami (megaloblastická anémie) a neurologickými příznaky typu podrážděnost, demence, brnění nebo necitlivost končetin, poruchy zraku, deprese, paranoia a psychóza. Dále mohou být důsledky nedostatečnosti také buněčné či molekulární povahy. Dochází k buněčnému stresu, apoptóze a k akumulaci homocysteinu a kyseliny methylmalonové. Neurologické projevy nedostatku vitamínů se mohou objevit i přes absenci anémie. Při pozdním doplnění může být degenerace myelinu způsobená nedostatkem nevratná. [1, 30, 32, 34, 43–45]

Megaloblastická anémie může být doprovázena anémií, zvětšenými červenými krvinkami, hypersegmentovanými neutrofilními leukocyty, nízkým počtem bílých krvinek, nízkým počtem krevních destiček, bolavým jazykem a neplodností. [27, 45, 46]

Cbl také hraje klíčovou roli ve zdraví neuronů a jeho závažný nedostatek by způsobil inhibici fyziologické tvorby myelinové pochvy, což by mělo za následek změnu správného nervového přenosu vzruchů. Zpomalení degradační dráhy mastných kyselin s lichým počtem atomů uhlíku v řetězci vede k neobvyklému začlenění velkého množství mastných kyselin C15 a C17 do nervových obalů. To je způsobeno změnou syntézy gliových buněk vedoucí k modifikaci myelinu. [1]

2.8.2 Léčba deficitu

Deficit je nejčastěji léčen intramuskulárním podáním kobalaminu. Léčebná schémata bývají v jednotlivých zemích odlišná, ale začátek léčby obvykle zahrnuje podobně veliké zatížení organismu dávkami vitamínu následované udržovací léčbou. Takovéto léčebné schéma by v případě léčby deficitu bez neurologických příznaků mohlo vypadat například takto: *Jakmile je zjištěn nedostatek kobalaminu, měla by být nasazena intramuskulární léčba injekcemi 1000 µg 3krát týdně po dobu 2 týdnů následovanými jednou týdenními injekcemi po dobu 1 měsíce k doplnění zásob formou injekční (1000 µg) anebo perorální (1000–2000 µg) denně pro udržení.* [30, 32]

Pacienti s neurologickými příznaky jsou obvykle léčeni intramuskulárními injekcemi 1000 µg OHCbl každý druhý den až do zlepšení, po nichž následuje udržovací léčba každé 2 měsíce. I přes zahájenou terapii mohou být neurologické změny ireverzibilní, avšak poruchy krvevorbny odezní. [32, 34]

2.9 Laboratorní diagnostika

Klinický nedostatek Cbl je často důsledkem dlouhé a těžké malabsorpce, kdy pacienti jsou symptomatictí, zatímco v případě nedostatečnosti nejsou příznaky příliš patrné, ale biochemické markery jsou zvýšené. [36]

Laboratorní diagnostika je založena na hematologických změnách – zvýšené MCV a na sérové koncentraci vitamínu B₁₂. O sníženou sérovou koncentraci se jedná v případě hodnot <148 pmol/l (200 pmol/l). Nedostatek kobalaminu může být u pacienta detekován díky zvýšené hladině kyseliny methylmalonové (MMA) a homocysteinu (HCY) v plazmě. Dalším ukazatelem je pak snížená koncentrace komplexu B₁₂-TC-II (holotranskobalaminu = HoloTC, neboli aktivní formy vit. B₁₂) v séru pacienta. [30, 32, 35, 36] Různá stádia deficitu Cbl pomocí více markerů jsou shrnuta v tabulce 5.

Tabulka 5 Stádia deficitu vit. B₁₂ [1]

STÁDIUM	MARKER(Y)	INTERPRETACE
I	↓HTCII	↓ krevní a buněčné rezervy
II	HC	↓ koncentrace HC
III	↑HCY/MMA	Funkční nevyváženost
IV	↑MCV/↓ Hb	↑MCV; ↓ Hb a makroovalocytóza

Bohužel, ne všechny markery jsou součástí rutinních laboratorních vyšetření, a proto je často obtížné nalézt laboratoře, které mohou tato vyšetření provádět. [1]

3 Železo

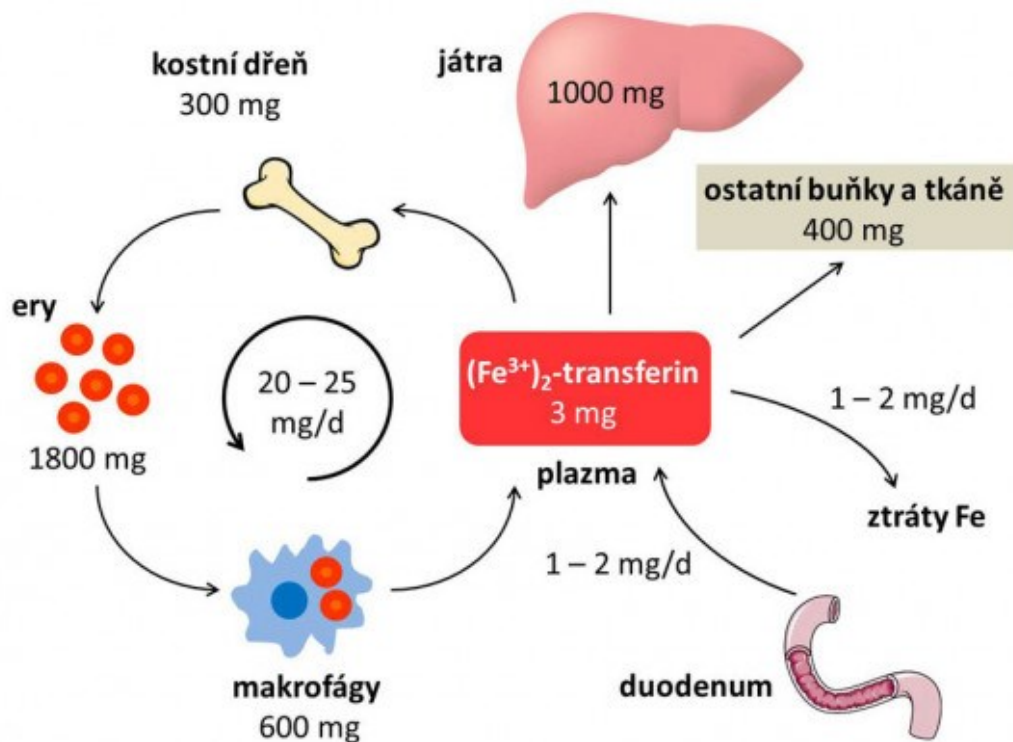
3.1 Chemické vlastnosti

Železo je chemický prvek, se značkou Fe (z lat. názvu *ferrum*) řadící se k minerálním látkám nezbytným pro správné fungování organismu. Jedná se o 4. nejrozšířenější prvek v zemské kůře. V periodické soustavě prvků ho nalezneme pod číslem 26 (atomové číslo) s relativní atomovou hmotností 55,845. Řadí se mezi přechodné kovy do 4. periody, VIII. B skupiny a do bloku d. Jeho elektronová konfigurace je $[\text{Ar}] 3d^6 4s^2$, díky které může působit jako redoxní katalyzátor (histonové demethylázy). [47–49]

Podobně jako jiné přechodné kovy má i Fe několik oxidačních stavů (-2, 0, 2, 3, 6). V přírodě se ale tento prvek v naprosté většině vyskytuje ve formě železnatých a železitých kationtů (Fe^{2+} , Fe^{3+}). Díky své snadné schopnosti oxidovat se často využívá jako katalyzátor biologických pochodů. Tato vlastnost se ale velmi snadno může stát nežádoucí, a to v momentě, kdy by železo darovalo jeden svůj elektron molekule kyslíku a vytvořilo tak potenciálně nebezpečnou molekulu superoxidu, tedy O_2^- . [34, 47, 48, 50, 51]

3.2 Zastoupení v lidském těle a biologické funkce

Železo patří k velmi významným složkám krve, a i jiných tkání organismu. Jedná se o esenciální stopový prvek, účastnící se životně důležitých procesů a plnící mnoho funkcí. Makrofágy ho mohou recyklovat a znovu použít ze senescentních, tedy stárnoucích erytrocytů. Lidské tělo v průměru obsahuje zhruba 4 g železa, přičemž v mužském těle je železa o něco více, než u žen. [34, 47, 48, 52, 53] Schéma distribuce a pohybu železa v organismu bude zobrazeno na obrázku 6. Za normálních okolností prakticky nedochází ke ztrátám železa, vyjma krvácení a toho, které je přítomno v odlupujících se mrtvých buňkách kůže a střevní sliznice. Podstatná část (60–70 %) je inkorporována do hemoglobinu (Hb) v erytrocytech, proteinu přenášející kyslík z plic do buněk, ve kterých je potřebný pro tkáňové dýchání. Asi 20 % tvoří feritin a přibližně 15 % zbytek proteinů (transferin, myoglobin). [34, 48, 49, 53, 54]



Obrázek 6 Schéma distribuce a pohybu železa v organismu [56]

3.2.1 Feritin

Feritin je multimerní cytosolický endogenní protein, tvořící strukturu nano klece, obsahující až 4500–5000 atomů železa. Tento protein je schopen podle potřeby uchovávat a uvolňovat ionty železa do organismu. Umožňuje dlouhodobé, nereaktivní – bezpečné skladování Fe. [49, 55]

S výjimkou kvasinek je všudypřítomný ve všech formách buněčného života, nejenom v cytosolu, ale i v ostatních kompartmentech (jádro, mitochondrie, lysozomy, malá část také v séru). Jedná se o protein tzv. akutní fáze, pocházející především z hepatocytů, případně vzniká produkcí makrofágů. [49, 55]

Kromě funkce zásobní jich plní širokou škálu, včetně udržování buněčných koncentrací Fe, sekvestrace železa a následné přeměny na netoxické Fe^{3+} , čímž chrání nukleové kyseliny, proteiny a lipidy před ROS (z angl. *Reactive Oxygen Species*, reaktivní formy kyslíku). Zvýšený ROS je pro buňky nebezpečný, neboť by mohl vést k buněčné smrti. Feritin tedy také plní funkci ochrany před oxidativním stresem. [57]

3.2.1.1 Stavba feritinu

Lidský feritin je složen z 24 podjednotek, rozeznáváme dva různé typy o velikostech 19 a 21 kDa pro lehký L-řetězec a těžký H-řetězec. FTH1 a FTL jsou jejich geny, které jsou umístěny na chromozomech 11q a 19q. Tyto dvě feritinové podjednotky mají různé funkce. H-podjednotka má feroxidázovou aktivitu (rychlá oxidace Fe^{2+} na Fe^{3+} a naopak) a u L-podjednotky se předpokládá, že slouží ke skladování Fe a mineralizaci v jádře multimeru. Obě podjednotky mají podobnou 3D strukturu, která je složena ze čtyř paralelních a antiparalelních šroubovic (A–D) a páté kratší E-šroubovice. Tyto podjednotky spolu vytváří feritinovou, téměř kulovitou nano klec, která je velmi stabilní mezi pH 3–9 a která odděluje železné jádro od vnějšího prostředí, má vnitřní a vnější průměr 8 a 12 nm. Tato kulovitá dutá struktura vykazuje obrovský potenciál ve vývoji léčiv v bioterapii. Léky na bázi feritinu vstoupily do fáze I. klinických studií. [49, 57–60]

3.2.1.2 Hodnoty feritinu v séru

Nízké koncentrace feritinu ukazují na možné vyčerpání zásob železa v těle, ke kterému dochází vlivem nedostatečného příjmu, malabsorpce, nebo vysoké ztráty krve. Nízká dostupnost feritinu v těle může vést k nefyziologickým hodnotám jiných biomarkerů, jako je například hemoglobin (Hb). [17]

3.2.2 Hemoglobin

Je to nejvíce studovaný hemový globulinový protein, který stále není zcela pochopen. U většiny obratlovců se strukturně jedná o heterotetramer, skládající se ze dvou α (α_1 a α_2) a dvou β -podjednotek (β_1 a β_2), z nichž každá je vázaná na hemovou prostetickou skupinu, tzn. každá ze čtyř podjednotek má vazebnou kapsu pro hem tvořenou šroubovicemi E a F. Obě α -podjednotky jsou tvořeny 7 a obě β -podjednotky 8 šroubovicemi s názvy A–H spojenými nešroubovicovými segmenty. [61, 62]

3.2.2.1 Stavba hemu, jeho funkce a funkce Hb

Hem tvoří železnatý iont nacházející se ve středu porfyriu a koordinovaného čtyřmi atomy dusíku porfyriinového kruhu. Buňky si ho umí sami syntetizovat z běžných prekurzorů (z glycinu a meziprojektu citrátového cyklu sukcinyl-koenzymu A) Je také kovalentně ukotven k Hb v proximální kapse

hemu imidazolem histidinového zbytku na F šroubovici, díky tomu Fe váže O₂, případně jiné plyny v distální kapse hemu kovalentní vazbou (reverzibilně). Tento metaloprotein má na starost vazbu a transport kyslíku z plic do celého těla a CO₂ z tkání do plic. Je nezbytný pro buněčný metabolismus, produkci energie a celkovou funkci tkání. Hemoglobin je obsažen ve vysoké koncentraci v erythrocytech. [50, 53, 61–63]

Železo musí být ve svém redukovaném (Fe²⁺) stavu, aby Hb byl schopen vázat O₂, Hb s navázaným kyslíkem (HbO₂) se označuje jako oxyhemoglobin. Tzv. "met" Hb (Fe³⁺) nemůže vázat O₂ a je relativně nestabilní, má tendenci ztrácet hemin a denaturovat. [62]

3.2.3 Hemosiderin

Nerozpustný protein, který zatím není dostatečně prostudován. Pravděpodobně se jedná o špatně mobilizovanou formu železa, nerozpustnou formu feritinu vznikající při nadbytku železa. V organismu se nachází jen jeho nepatrné množství. [59] Je to pigment tvořící se v některých tkáních agregací nestrávených zbytků feritinu. [34]

3.2.4 Laktoferin

Jedná se o multifunkční glykoprotein získaný z mléka s vysokou afinitou k iontům železa, který je součástí transferinové rodiny a pomáhá vyrovnávat hladinu Fe v těle. Je označován jako „zázračná molekula,“ neboť má spoustu prospěšných vlastností (antibakteriální a antivirové, protiplísňové a antiparazitární, imunomodulační, protizánětlivé a protirakovinné). [64, 65]

3.2.5 Myoglobin

Myoglobin je svalová bílkovina zajišťující dostatečný přísun kyslíku nejen pro svalovou funkci. [53] Kromě jeho známých funkcí jako je skladování, transport a usnadněná difúze ve svalech [63, 66], byl navržen jako lapač oxidu dusnatého a ROS, dále je zkoumána jeho role v karcinogenezi. [66]

3.2.6 Transferin

Transferin je hlavní bílkovinou v krvi, která na sebe díky své vysoké afinitě váže Fe³⁺ ionty, které dále transportuje po celém těle, proto je v organismu přítomno volné železo pouze zřídka. Jeho hlavní úlohou je chelatace železa

za účelem rozpustnosti a zabránění tvorbě reaktivních forem kyslíku a následně usnadnění jeho transportu do buněk. [52, 59, 60, 67]

3.2.6.1 Funkce transferinu

Jedná se o glykoprotein krevní plazmy o 80 kDa, hrající ústřední roli v metabolismu železa a základní biochemický marker stavu železa v organismu. Plní totiž funkci zásobárny v těle, molekula transferinu je schopna vázat dva Fe^{3+} ionty a přenášet je na místo určení krevním řečištěm (játra, slezina, kostní dřeň). Jakmile je železo navázáno, je transportováno do kostní dřeně, kde je potřebné pro tvorbu hemoglobinu a erytrocytů (erythropoéza). [50, 52, 53, 59, 67]

Při pH 7 je tato vazba na transferin velmi pevná. Molekula nesoucí železo se naváže na transferinové receptory exprimované na buněčných membránách a komplex receptor-ligand je endocytován za vzniku intracelulárního váčku. Pomocí protonových pump buňka acidifikuje endosom, díky čemuž dochází ke snadnějšímu uvolňování železa z vazby. Také dochází k redukci a k transportu z endosomu, rovněž pomocí DMT1. Zbytek komplexu je recyklován do cytoplazmatické membrány, ve které vlivem vyššího pH a celkově vlivem nižší afinity apotransferinu k receptoru, disociuje a apotransferin se stává opět volným pro nové železité kationty. [34, 52, 59]

Kromě již zmiňovaných funkcí plní železo také funkci kofaktoru pro enzymy podílející se na energetickém metabolismu, syntéze hormonů, aminokyselin, DNA a na imunitních funkcích. [53]

3.3 Doporučený denní příjem železa

Doporučená denní dávka Fe pro dospělého člověka je zhruba 10–20 mg. [34, 47, 48] Doporučený denní příjem železa pro jednotlivé věkové skupiny je shrnut v tabulce 6.

Tabulka 6 Doporučený denní příjem Fe [52, 68]

VĚKOVÁ KATEGORIE		DOPORUČENÝ DENNÍ PŘÍJEM [μg]	
		muži	ženy
MIMINKA	od narození do 6 měsíců	0,27	
	kojenci 7–12 měsíců	11	
DĚTI A DOSPÍVAJÍCÍ	děti 1–3 roky	7	
	děti 4–8 roků	10	
	děti 9–13 roků	8	
	14–18 roků	11	15
DOSPĚLÍ	dospělí	8	18
	těhotné ženy	X	27
	kojící ženy	X	20

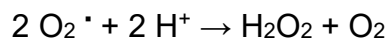
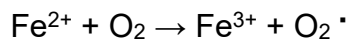
Na pokrytí denních potřeb Fe se mohou podílet i minerální vody za předpokladu, že na obalu lahve je napsáno: „obsahuje železo“ tzn. obsah Fe²⁺ je vyšší než 1 mg/l [68].

3.4 Nadbytečné množství Fe v organismu a jeho regulace

Přesto, že je pro všechny živé organismy tento prvek nepostradatelným, může být jeho přebytek pro buňku toxický. Přebytečné množství Fe se v organismu vyskytuje v případě autozomálně recesivního onemocnění zvaného Hereditární hemochromatóza, které narušuje homeostázu železa, což vede k přetížení systému tímto stopovým prvkem. Nejvíce poškozenými orgány jsou v tomto případě játra, slinivka břišní, myokard, hypofýza a kůže. Mezi další zdravotní stavy narušující vstřebávání Fe se řadí Crohnova choroba, anamnéza žaludečního bypassu a malabsorpční poruchy, které si nárokují zvýšený příjem tohoto prvku. K nadbytku Fe může docházet také vlivem vysokého a neuváženého perorálního příjmu, či vlivem podání krevních transfuzí. Škodlivost tohoto přebytku také souvisí s rolí železa v tzv. Fentonově reakci,

kteřá mŕže zesílit ũčinky oxidačníoho stresu vlivem tvorby hydroxylovŕch radikálŕ z peroxidu vodíku, reagujícímŕ s Fe²⁺.

Rovnice 1 Haber-Weiss-Fentonova reakce [59]

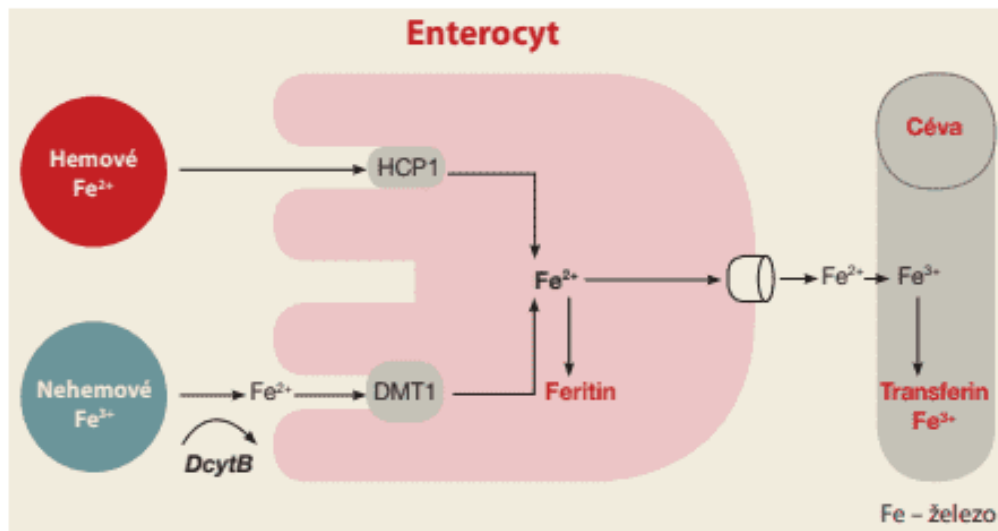


Ztráty ŕeleza jsou největší u menstrujících ŕen (asi 2 mg dennŕ), jinak jsou pomŕrnŕ nízke. Malŕ množství odchází spolu s močí, stolicí, GIT a kŕží. Aby byla buňka schopná regulovat homeostázu ŕeleza, má vyvinutŕ složitŕ systém, vyvaŕující jeho pŕijem, vŕdej a skladování v organismu. Homeostáza ŕeleza je klíčová pro správnŕ fungování mozku, podílí se na ni cirkulující peptidovŕ hormon s názvem hepcidin. [34, 49, 50, 53, 54, 59, 69–71]

Tento klíčovŕ regulátor absorpce a distribuce ŕeleza v organismu (včetně plazmy) se v tŕle začíná tvoŕit v momentŕ, kdy je pŕítomen nadbytek Fe. V tuto chvíli se hormon v organismu začíná tvoŕit ve větším množství a znemoŕňuje tak uvolňování ŕeleza z enterocytŕ. Pŕi nedostatku tohoto stopovŕho prvku se naopak tvorba hormonu zpomalí, pŕípadnŕ pozastaví a z enterocytŕ se tak ŕelezo začíná uvolňovat do krevníoho obŕhu. [51–53, 67]

3.5 Metabolismus ŕeleza

Dvojmocné hemovŕ ŕelezo se absorbuje mnohem lépe, jelikoŕ k tomu není zapotŕebí chemické redukce. Aby se nehemovŕ ŕelezo mohlo vstŕebat, musí být nejprve pŕemŕněno z Fe³⁺ formy na Fe²⁺. Díky tomu se jedná o něco složitŕjší a ménŕ ũčinnŕ proces vstŕebávání ve srovnání s tím hemovŕm a touto nutnou pŕemŕnou dochází ke sníŕení biologické dostupnosti, ke které dochází také vlivem pŕítomných antinutrientŕ. [22, 51, 69] Schematické vstŕebávání ŕeleza je zobrazeno na obrázku 7.



Obrázek 7 Schéma vstřebávání Fe [51]

3.5.1 Přenašeč DMT1 a HCP1

V gastrointestinálním traktu vstupuje železo do organismu ve dvou oxidačních stavech a to v hemové (Fe(II)) a nehemové (Fe(III)) formě. Klíčovým počátečním krokem je solubilizace nehemové formy pomocí žaludeční kyseliny. V duodenu a proximálním jejunu je umožněna absorpce především díky specifickému přenašeči-transportéru divalentního kovu 1, DMT1 (Divalent Metal Transporter 1) pro Fe(II) na vnitřní straně enterocytů. Aby mohlo dojít i ke vstřebání nehemového železa, je nejprve nutná jeho redukce z Fe(III) ještě před samotným vstupem do trávicího traktu, která je zajištěna ferireduktázou kartáčové hraniční membrány, duodenálním cytochromem b (DcytB) a dietními redukčními činidly jako je např. vit. C. Absorpční mechanismu hemové formy je diskutabilní. Existují články o transportu hemového železa pomocí hemového nosného proteinu 1, HCP1 (*Haem Carrier Protein 1*) na vnitřní straně enterocytů přenášející jej do nitra této cylindrické buňky střevní sliznice. Zde dochází k jeho degradaci pomocí hemoxygenázy 1. Přebytečné železnaté ionty se naváží na feritin v Fe³⁺ formě (=intracelulární pool železa). [34, 48, 51, 59, 69, 70]

3.5.2 Následující transport Fe

Železo je pravděpodobně také transportováno vychytáváním feritinu do enterocytů pomocí endocytózy, kde je využíváno v různých procesech, pro které je potřebné. Dále je transportováno intracelulárním prostředím ve formě hemu nebo je uloženo jako feritin (trojmocná forma), díky navázání na apoferitin

a následně přeneseno přes bazolaterální membránu enterocytů do krevního oběhu exportérem ferroportin-1 (FPN1) ve dvojmocné formě. Takto přenesené železo je ihned oxidováno hefestinem (homolog ceruloplasminu) a následně v trojmocné formě vázáno na transportní protein transferin. Tento transmembránový protein je jedinou efluxní cestou buněčného železa a transport je spojen s antitransportem dvou iontů H. Regulace tohoto transportéru je aktivní oblastí výzkumu, ale jejím ústředním bodem je již zmiňovaný hormon hepcidin, syntetizován hlavně hepatocyty, je zodpovědný právě za uvolňování železa do krevního řečiště. [34, 51, 53, 59, 60, 69, 70]

Tento hormon reguluje absorpci železa vazbou na ferroportin a indukcí jeho internalizace a lysozomální degradace. Má totiž větší afinitu k Fe-plnému ferroportinu, nežli k tomu chudému a svým navázáním transport znemožní. Jak již bylo řečeno v kapitole 3.4, zvyšuje se tak hladina železa v enterocytech, čímž současně vzroste degradace hypoxií indukovatelného faktoru 2, tedy transkripčního faktoru stimulujícího genovou expresi důležitou pro absorpci tohoto prvku, včetně DMT1 a DcytB. Tuto expresi rovněž zhoršují metabolity střevních mikrobů (3-hydroxypropionaldehyd, 1,3-diaminopropan), čímž přispívají k regulaci vstřebávání. [69] Buněčná absorpce železa je dále vysoce regulována regulačními proteiny Fe (IRP, z *angl. Iron Regulatory Proteins*). IRP regulují translaci mRNA kódujících TFR1 (transferinový receptor 1), DMT1, ferroportin a feritinový L a H řetězec. [34, 51, 53, 59, 69, 70] Denně jsou takto vstřebány 1–2 mg železa. [59]

Většina železa je v krvi pevně vázaná na transferin, vysoceafinitní přenašeč železa. [59] Transferinový cyklus není jedinou variantou transportu buněčného železa. Při stavu nadbytku, kdy je transferin nasycen, cirkuluje krví přebytečné volné železo známé jako NTBI (z *angl. NonTransferrin-Bound Iron*, tedy železo nevázané na transferin). Tato forma železa v krvi je toxická. [50, 59, 69]

Největší zásobárnou železa v organismu jsou játra, ve kterých je přebytečné železo uloženo ve formě feritinu a hemosiderinu. Na povrchu hepatocytů najdeme již zmiňované receptory na transferin – TFR1 a TFR2. [59]

3.6 Obsah Fe v potravinách

Železo v potravinách můžeme nalézt ve dvou hlavních formách: hemové a nehemové. Tělní zásoby železa mohou být ovlivněny složením stravy, neboť příjem železa v hemové formě má vyšší biologickou dostupnost (14–18 % pro konzumenty živočišných produktů), než ve formě nehemové (5–12 % pro konzumenty rostlinného stravování). Oproti masu, mořským plodům a drůbeži obsahující obě tyto formy, mají rostliny a obohacené potraviny přítomnou pouze nehemovou formu železa. Výjimku představují vajíčka, neboť obsahují jenom železo nehemové. [17, 52, 53, 55, 69] Vstřebává se asi 25 % hemového železa ve stravě a 17 % nebo méně toho nehemového. [53]

3.6.1 Hemové a nehemové železo

Hemové železo přispívá asi 10–15 % k celkovému příjmu Fe v západní populaci. Vzniká spojením Fe s protoporfyrinem IX. Vstřebávání železa může významně pomoci vit. C (chelatační vlastnosti, působí proti inhibitorům absorpce), dále také kyselina citronová a další organické kyseliny, naopak ho mohou inhibovat fytáty, polyfenoly a Ca. Absorpci lze také zvýšit vařením, fermentací a klíčením potravin. Účinkem těchto technik přípravy se snižuje obsah kyseliny fytové. Vzhledem k tomu, že čaj a káva jsou hlavními zdroji tříslovin, které inhibují vstřebávání železa, je na doporučení WHO na místě omezit/vynechat jejich příjem během jídla a přesměrovat ho na 1–2 hodiny po jídle. [17, 52, 53, 55]

Nehemové železo je přítomno v železitém (Fe^{3+}) stavu a nachází se v zelenině, luštěninách, obilovinách a v ovoci. Tato forma je hůře vstřebatelná oproti té hemové. Má asi dvě třetiny biologické dostupnosti toho hemového. [53, 69]

3.6.2 Rostlinné zdroje Fe

Rostlinné potraviny mají obecně nízkou biologickou dostupnost tohoto prvku. Zde se nachází pouze méně vstřebatelné nehemové Fe (výjimka u pescetariánství a semivegetariánství). Důvodem je přirozený výskyt absorpčních inhibitorů, jako jsou např. fytáty, polyfenoly a šťavelany, z nichž právě fytát (kyselina fytová) je jeden z těch nejúčinnějších. Jedná se o tzv. antinutrient, nacházející se v obilovinách, luštěninách a ve slupkách

ořechů, semen a zrn. Jeho negativní funkce spočívá v tom, že omezuje vstřebávání jak železa (chelatují Fe za vzniku nerozpustného komplexu), tak i Ca, Zn, Mg a Cu, ke kterým má vysokou afinitu. Polyfenoly můžeme nalézt také v mnoha obilovinách, zelenině, čaji a kávě. Oxalát pak bývá obsažen v zelené listové zelenině. [17, 40, 51, 53] Vzhledem k nízké biologické dostupnosti anorganického železa došel Lékařský institut k závěru, že potřeba železa je 1,8krát vyšší ve vegetariánské stravě než ve srovnání s potřebou pro nevegetariány. Nižší koncentrace železa mohou působit na žaludeční sliznici, která podporuje atrofickou gastritidu, a snižovat absorpční kapacitu Cbl prostřednictvím vnitřního faktoru. [1, 17, 22, 51] Některé zdroje jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7 Zdroje Fe ve vybraných rostlinných potravinách a v mléce [52, 68]

PŘIROZENÉ ZDROJE Fe	[mg/100 g]
hořké kakao (prášek)	14,3
červené víno	0,9–1,1
káva Arabica (prášek)	12
tofu	5,4
žitný chléb	2,5
čočka, fazole	8,5
oregano, sušené	18
špenát	od 2,7
pšeničné otruby, sójová mouka	8
dýňová semínka	12,5
sezamová semínka	10
mák	8,7
vlašské ořechy, mandle, pistácie, kešu	7
mléko kravské plnotučné	0,2
sušené ovoce	0,8

K obsahu Fe v potravinách přispívá také vaření v litinovém nádobí. [17]

3.7 Nedostatek Fe a projevy jeho nedostatečnosti

Nedostatečné množství Fe v organismu má za následek negativní ovlivnění funkce orgánů, zhoršení kognitivního a tělesného vývoje, sníženou fyzickou výkonnost u dospělých a sníženou kognitivní funkci u starších jedinců. [42]

Nedostatek železa je definován jako znatelné snížení přísunu Fe do tkání v důsledku vyčerpání tělních zásob v organismu. Deficit Fe může vést k anémii, která je konečnou fází nedostatku Fe. Vlivem tohoto druhu anémie dochází ke vzniku mikrocytárních erytrocytů a k nedostatečné syntéze Hb (hemoglobinu). Výsledkem je poté nedostatečný přísun kyslíku do buněk, tkání a orgánů. Mezi příznaky patří únava, snížená imunitní funkce, bledost, dechová nedostatečnost, bušení srdce, (při dlouhodobém vážném nedostatku dokonce může vzniknout srdeční arytmie), deprese, těhotenské komplikace, případně je zde také zvýšené riziko otravy olovem. [41 49, 54]

Tento deficit je nejrozšířenějším světovým problémem v oblasti výživy, trápí zhruba jednu čtvrtinu světové populace. [54] Nedostatek postupuje od fáze asymptomatické deplece Fe až po fázi anémie. [59] Jedná se o pokles erytrocytů nebo hemoglobinu, což vede k příznakům, jako je únava a vyčerpání; slabost, dušnost a snížená tolerance zátěže. Nejvíce ohrožené jsou těhotné ženy, dále pak kojenci a malé děti, případně ženy se silným menstruačním krvácením. [49, 66]

3.8 Diagnostika nedostatku

Hodnocení stavu železa závisí téměř vždy na hematologických ukazatelích, které ale nejsou dostatečně specifické pro popsání celého spektra Fe. Aby bylo možné identifikovat rozsah a příčinu problému nedostatku Fe, případně jeho nadbytku, tak je třeba sledovat několik parametrů současně. Některé užitečné parametry zatím nejsou běžně dostupné pro vyšetření (např. protoporfyrin zinku). [72] Laboratorní parametry pro vyšetření deficitu Fe a referenční hodnoty jsou uvedeny v tabulce 8.

Tabulka 8 Laboratorní parametry pro vyšetření deficitu Fe [72]

PARAMETR	REFERENČNÍ HODNOTA
Zásoby železa v kostní dřeni	2
Sideroblasty kostní dřene	15–50 %
Hemoglobin	Ženy: 12,3–15,3 g/dl Muži: 14,0–17,5 g/dl
MCV	80–96 fl
MCH	28–33 pg
Hypochromní erytrocyty	<2,5 %
Hemoglobin retikulocytů	≥ 26 pg
Feritin	Ženy: 15–150 µg/l Muži: 30–200 µg/l
Transferin	200–400 mg/dl
Saturace transferinu	16–45 %
Solubilní transferinové receptory (sTfR)	0,76–1,76 mg/dl
TfR index	Ženy: 0,6–3,8 Muži: 0,2–3,7
Protoporfyryn zinečnatý	≤ hemu 40 µmol/mol

Feritin lze použít k detekci nedostatku v rané fázi (<15 µg/l v séru je indikace nedostatku), tento parametr má však svou omezenost, neboť se jedná o protein akutní fáze, tzn. zánětlivá a neoplastická onemocnění, včetně onemocnění jater zvyšují jeho hladiny v séru a tím mohou maskovat potenciální nedostatek tohoto nutrientu. O dodávce železa do erythropoetického systému informuje intraerytrocytární protoporfyryn zinku (ZPP), solubilní transferinové receptory (sTfR), hypochromní erytrocyty nebo hemoglobin retikulocytů. Nízká saturace transferinu je nepřímým důkazem nedostatečného přísunu železa do erythropoézy. V této situaci je hladina Hb pod spodní hranicí

referenčních hodnot, což ukazuje na anémii z nedostatku Fe. Klinický význam Fe lze adekvátně posoudit pomocí komplementárních parametrů. Vysoký transferin upozorňuje na nízkou hladinu železa v těle, tzn. je na něj vázáno méně železa. Nízké koncentrace hemoglobinu a hematokritu nasvědčují anémii. [17, 72]

Závěr

Tato práce se zabývá vegetariánstvím a jeho vlivy na lidské tělo se zaměřením na kritické nutrienty, konkrétně kobalamin a železo. Největší pozornost je věnovaná vitamínu B₁₂, neboť právě jeho nedostatek je u vegetariánů nejběžnější. Tento vitamín se totiž přirozeně vyskytuje výhradně v živočišných produktech a jeho suplementace je často nezbytná, především mezi vegany.

Ačkoli tato forma diety a životního stylu může vést k lepším zdravotním výsledkům, tak zároveň nese i rizika nutričních nedostatků. Mezi hlavní výhody vegetariánské stravy se řadí nižší riziko chronických onemocnění jako jsou kardiovaskulární choroby, tedy obecně nižší cholesterol a krevní tlak, dále pak nižší tělesná hmotnost a nižší riziko vzniku některých typů rakoviny. Z literárních poznatků vyplývá, že nižší riziko těchto onemocnění ovšem nesouvisí pouze s rozdílnými způsoby stravování, nýbrž také s rozdíly celkového životního stylu. Limitujícím faktorem je zde kvalita stravy a zdravá životospráva.

Naopak vlivem případné nutriční nedostatečnosti (především B₁₂ a Fe) může docházet k anémii a neurologickým poruchám. Další potenciální nedostatky zahrnují vitamín D, omega-3 mastné kyseliny a některé esenciální aminokyseliny. Důležité je sledovat svůj zdravotní stav a pravidelně provádět kontrolní krevní testy k monitorování hladin klíčových nutrientů.

Práce na tomto tématu mi umožnila hlubší porozumění komplexnosti výživových potřeb a výzev spojených s vegetariánskou stravou. Toto poznání je pro mě cenné i prakticky, utvrdilo mě v přesvědčení, že během svého těhotenství a kojení nejspíš do jídelníčku občas zařadím i maso, ať už z důvodu zdraví miminka, tak toho svého. Do té doby ale své stravovací návyky nezměním a v budoucnu se k vegetariánství pravděpodobně opět vrátím.

Zdroje

- [1] Rizzo G, Laganà A, 3S, Rapisarda AM, La Ferrera GM, Buscema M, Rossetti P, Nigro A, Muscia V, Valenti G, Sapia F, Sarpietro G, Zigarelli M, Vitale SG. Vitamin B12 among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016 Nov 29;8(12):767. Dostupné z: doi: 10.3390/nu8120767. PMID: 27916823; PMCID: PMC5188422.
- [2] Hargreaves SM, Raposo A, Saraiva A, Zandonadi RP. Vegetarian diet: An overview through the perspective of quality of life domains. *International journal of environmental research and public health*. 2021 Apr 12;18(8):4067. Dostupné z: doi: 10.3390/ijerph18084067. PMID: 33921521; PMCID: PMC8069426.
- [3] Hopwood, ChJ, Bleidorn W, Schwaba T, Chen S. Health, environmental, and animal rights motives for vegetarian eating. *PloS one* vol. 15,4 e0230609. 2 Apr. 2020, Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0230609.
- [4] Wang T, Masedunskas A, Willett WC, Fontana L. Vegetarian and vegan diets: benefits and drawbacks. *European heart journal* vol. 44,36 (2023): 3423-3439. Dostupné z: doi:10.1093/eurheartj/ehad436.
- [5] Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, Teng F. Vitamin B₁₂-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients*. 2014 May 5;6(5):1861-73. Dostupné z: doi: 10.3390/nu6051861. PMID: 24803097; PMCID: PMC4042564.
- [6] Parker HW, Vadiveloo MK, Diet quality of vegetarian diets compared with nonvegetarian diets: a systematic review, *Nutrition Reviews*, Volume 77, Issue 3, March 2019, Pages 144-160, Dostupné z: doi.org/10.1093/nutrit/nuy067.
- [7] Jennings, K-A, What is a pescetarian and what do they eat?. In: *healthline* [online]. 2017 [cit.2024-05-04]. Dostupné z: What Is a Pescatarian and What Do They Eat? (healthline.com).
- [8] Kubala J, 6 Types of vegetarian diets: A dietitian explains. In *healthline* [online]. 2020 [cit. 2024-05-04] Dostupné z: 6 Types of Vegetarian Diets: A Dietitian Explains (healthline.com).
- [9] Hernández-Lougedo J, Maté-Muñoz JL, García-Fernández P, Úbeda-D'Ocasar E. Hervás-Pérez JP, Pedauyú-Rueda B. The relationship between

- vegetarian diet and sports performance: A systematic review. *Nutrients* vol. 15,21 4703. 6 Nov. 2023, Dostupné z: doi:10.3390/nu15214703.
- [10] Pohl A, Schünemann F, Bersiner K, Gehlert S. The impact of vegan and vegetarian diets on physical performance and molecular signaling in skeletal muscle. *Nutrients* vol. 13,11 3884. 29 Oct. 2021, Dostupné z: doi:10.3390/nu13113884.
- [11] Paslakis G, Richardson C, Nöhre M, Brähler E, Holzapfel Ch, Hilbert A, de Zwaan M. Prevalence and psychopathology of vegetarians and vegans - results from a representative survey in Germany. *Scientific reports* vol. 10,1 6840. 22 Apr. 2020, Dostupné z: doi:10.1038/s41598-020-63910-y.
- [12] Kudlová E., Vegetariánství a zdraví: Přehledová práce. Výživa a potraviny [online]. 2021, 05/2021, 114-117 [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: <https://www.vyzivaspol.cz/wp-content/uploads/2021/11/vegetari1.pdf>.
- [13] Sebastiani G, Herranz Barbero A, Borrás-Novell C, Alsina Casanova M, Aldecoa-Bilbao V, Andreu-Fernández V, Pascual Tutusaus M, Ferrero Martínez S, Gómez Roig MD, García-Algar O. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring." *Nutrients* vol. 11,3 557. 6 Mar. 2019, Dostupné z: doi:10.3390/nu11030557.
- [14] Vegetarianism by country. In: Wikipedia: the free encyclopedia [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001-, 28.4.2024 [cit. 2024-05-08]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Vegetarianism_by_country.
- [15] IPSOS. Desetina Čechů preferuje stravu s vyloučením či omezením masa. Ipsos [online]. 2020 [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: <https://www.ipsos.com/cs-cz/desetina-cechu-preferuje-stravu-s-vyloucenim-ci-omezenim-masa>.
- [16] IPSOS. Trendy ve veganských produktech. Ipsos [online]. 2023 [cit. 2024-05-12]. Dostupné z: <https://www.ipsos.com/cs-cz/trendy-ve-veganskych-produktech>.
- [17] Pawlak R, Berger J, Hines I. Iron status of vegetarian adults: A review of literature. *American journal of lifestyle medicine* vol. 12,6 486-498. 16 Dec. 2016, Dostupné z: doi:10.1177/1559827616682933.
- [18] Rogerson D. Vegan diets: practical advice for athletes and exercisers. *Journal of the international society of sports nutrition*. 2017 Sep 13;14:36.

Dostupné z: doi: 10.1186/s12970-017-0192-9. PMID: 28924423; PMCID: PMC5598028.

- [19] Wang DD. Dietary n-6 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: Epidemiologic evidence, prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids, Volume 135, 2018, Pages 5-9, ISSN 0952-3278, Dostupné z: doi: 10.1016/j.plefa.2018.05.003. Epub 2018 May 29. PMID: 30103933.
- [20] Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, Brainard JS, Wang X, Brown TJ, Hanson S, Jimoh OF, Ajabnoor SM, Deane KH, Song F, Hooper L. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018 Jul 18;7(7):CD012345. doi: 10.1002/14651858.CD012345.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 27;11:CD012345. Dostupné z: doi: 10.1002/14651858.CD012345.pub3. PMID: 30019767; PMCID: PMC6513571.
- [21] Dierge E, Debock E, Guilbaud C, Corbet C, Mignolet E, Mignard L, Bastien E, Dessy C, Larondelle Y, Feron O. Peroxidation of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids in the acidic tumor environment leads to ferroptosis-mediated anticancer effects. *Cell Metabolism*. 2021 Aug 3;33(8):1701-1715.e5. Dostupné z: doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.016. Epub 2021 Jun 11. PMID: 34118189.
- [22] Shaw KA, Zello GA, Rodgers CD, Warkentin TD, Baerwald AR, Chilibeck PD. Benefits of a plant-based diet and considerations for the athlete. *European journal of applied physiology*. 2022 May;122(5):1163-1178. Dostupné z: doi: 10.1007/s00421-022-04902-w. Epub 2022 Feb 12. PMID: 35150294.
- [23] Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Athanasiou G, Athanasopoulou E, Gerou I, Gartzonika C. Nutritional status and the influence of the vegan diet on the gut microbiota and human health. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Feb 22;56(2):88. Dostupné z: doi: 10.3390/medicina56020088. PMID: 32098430; PMCID: PMC7073751.
- [24] Wu H, Gu Y, Meng G, Wu H, Zhang S, Wang X, Zhang J, Huang T, Niu K. Quality of plant-based diet and the risk of dementia and depression among

- middle-aged and older population. *Age Ageing*. 2023 May 1;52(5):afad070. Dostupné z: doi: 10.1093/ageing/afad070. PMID: 37247402.
- [25] Iguacel I., Huybrechts I., Moreno L., Michels N., Vegetarianism and veganism compared with mental health and cognitive outcomes: a systematic review and meta-analysis, *Nutrition Reviews*, Volume 79, Issue 4, April 2021, Pages 361–381, Dostupné z : doi: 10.1093/nutrit/nuaa030. PMID: 32483598.
- [26] Osman D, Cooke A, Young TR, Deery E, Robinson NJ, Warren MJ. The requirement for cobalt in vitamin B₁₂: A paradigm for protein metalation. *Biochimica et biophysica acta. Molecular cell research* vol. 1868,1. 2021 Jan;1868(1):118896. Dostupné z: doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118896. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33096143; PMCID: PMC7689651.
- [27] Gille D, Schmid A. Vitamin B₁₂ in meat and dairy products. *Nutrition review*. 2015 Feb;73(2):106-15. Dostupné z: doi: 10.1093/nutrit/nuu011. PMID: 26024497
- [28] Watanabe F, Bito T. Vitamin B₁₂ sources and microbial interaction. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)* 2018 Jan;243(2):148-158. Dostupné z: doi: 10.1177/1535370217746612. Epub 2017 Dec 7. PMID: 29216732; PMCID: PMC5788147.
- [29] González-Montaña JR, Escalera-Valente F, Alonso AJ, Lomillos JM, Robles R, Alonso ME. Relationship between vitamin B₁₂ and cobalt metabolism in domestic ruminant: An update. *Animals (Basel)*. 2020 Oct 12;10(10):1855. Dostupné z: doi: 10.3390/ani10101855. PMID: 33053716; PMCID: PMC7601760.
- [30] Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B Vitamins: Functions and uses in medicine. *The permanente journal*, 2022 Jun 29;26(2):89-97. Dostupné z: doi: 10.7812/TPP/21.204. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35933667; PMCID: PMC9662251.
- [31] Al-Awami HM, Raja A, Soos MP. Physiology, Gastric Intrinsic Factor. 2023 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; 2024 Jan—. PMID: 31536261. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546655/>
- [32] Rakuša ŽT, Roškar R, Hickey N, Geremia S. Vitamin B₁₂ in foods, food supplements, and medicines—A review of its role and properties with a focus

- on its stability. *Molecules*. 2022 Dec 28;28(1):240. Dostupné z: doi: 10.3390/molecules28010240. PMID: 36615431; PMCID: PMC9822362.
- [33] Ramezanpour Ahangar E, Annamaraju P. Hydroxocobalamin. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32491564 Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557632/>.
- [34] Fontana J., Trnka J. Ivák P., Lavříková P., Nováková, Pavelka M., Šajdíková M. a Maďa P. Funkce buněk a lidského těla: Multimediální skripta. In: 3. Lékařská fakulta UK, Fond rozvoje vysokých škol (FRVŠ). *Fblt.cz* [online]. [cit. 2024-04-18]. Dostupné z: <https://fblt.cz/skripta/ix-travici-soustava/7-vitaminy-a-vyziva/>.
- [35] Kósa M, Galla Z., Lénárt I., Baráth Á., Grecsó N., Rácz G., Bereczki C., and Monostori P. 2022. Vitamin B12 (Cobalamin): Its fate from ingestion to metabolism with particular emphasis on diagnostic approaches of acquired neonatal/infantile deficiency detected by newborn screening *Metabolites* 12, no. 11: 1104. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/metabo12111104>.
- [36] Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, Ahmadi KR, Harrington DJ. Vitamin B₁₂ status in health and disease: A critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2021 Sep;58(6):399-429. Dostupné z: doi: 10.1080/10408363.2021.1885339. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33881359.
- [37] Matte JJ, Guay F, Girard CL. Bioavailability of vitamin B₁₂ in cows' milk. *British journal of nutrition*. 2012 Jan;107(1):61-6. Dostupné z: doi: 10.1017/S0007114511002364. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21733330.
- [38] Girard CL, Duplessis M. Review: State of the knowledge on the importance of folates and cobalamin for dairy cow metabolism. *Animal*. 2023 Jul;17 Suppl 3:100834. Dostupné z: doi: 10.1016/j.animal.2023.100834. Epub 2023 Apr 28. PMID: 37210233.
- [39] Vogiatzoglou A, Smith AD, Nurk E, Berstad P, Drevon CA, Ueland PM, Vollset SE, Řekněte GS, Refsum H. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: The hordaland homocysteine study², *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 89, Issue 4, 2009, Pages 1078-1087, ISSN 0002-

- 9165, Dostupné z: doi: 10.3945/ajcn.2008.26598. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19190073.
- [40] Bito T, Okumura E, Fujishima M, Watanabe F. Potential of chlorella as a dietary supplement to promote human health. *Nutrients*. 2020 Aug 20;12(9):2524. Dostupné z: doi: 10.3390/nu12092524. PMID: 32825362; PMCID: PMC7551956.
- [41] Watanabe F, Yabuta Y, Tanioka Y, Bito T. Biologically active vitamin B12 compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2013 Jul 17;61(28):6769-75. Dostupné z: doi: 10.1021/jf401545z. Epub 2013 Jul 2. PMID: 23782218.
- [42] Nařízení Komise (ES) č. 1170/2009: ze dne 30. listopadu 2009, kterým se mění směrnice Evropského parlamentu a Rady 2002/46/ES a nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 1925/2006, pokud jde o seznamy vitaminů a minerálních látek a jejich forem, které lze přidávat do potravin, včetně doplňků stravy (1). In: . 2009, 1925/2006. ISSN 1725-5074. Dostupné z: Nařízení - 1170/2009 - EN - EUR-Lex (europa.eu).
- [43] Cazzola M., Ineffective erythropoiesis and its treatment. *Blood*, Volume 139, Issue 16, 2022, Pages 2460-2470, ISSN 0006-4971, Dostupné z: <https://doi.org/10.1182/blood.2021011045>.
- [44] Cappellini M.D., Taher, Ali T., Verma A., Shah F., Hermine O., Erythropoiesis in lower-risk myelodysplastic syndromes and beta-thalassemia, *Blood Reviews*, Volume 59, 2023, 101039, ISSN 0268-960X, Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2022.101039>.
- [45] Mayasari NR, Bai CH, Chao JC, Chen YC, Huang YL, Wang FF, Wiratama BS, Chang JS. Relationships between dietary patterns and erythropoiesis-associated micronutrient deficiencies (Iron, Folate, and Vitamin B₁₂) among pregnant women in Taiwan. *Nutrients*. 2023 May 15;15(10):2311. Dostupné z: doi: 10.3390/nu15102311. PMID: 37242193; PMCID: PMC10224368.
- [46] Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic anemias: Nutritional and other causes. *Medical Clinics of North America*. 2017 Mar;101(2):297-317. Dostupné z: doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.013. Epub 2016 Dec 14. PMID: 28189172.

- [47] Royal society of chemistry. Periodic Table. Royal society of chemistry [online]. ©2024 [cit. 2024-05-13]. Dostupné z: <https://www.rsc.org/periodic-table/element/26/iron>.
- [48] Briguglio M, Hrelia S, Malaguti M, Lombardi G, Riso P, Porrini M, Perazzo P, Banfi G. The central role of iron in human nutrition: From folk to contemporary medicine. *Nutrients* vol. 12,6 1761. 12 Jun. 2020, Dostupné z: doi:10.3390/nu12061761.
- [49] Plays M., Müller S., Rodriguez R., Chemistry and biology of ferritin, *Metallomics*, Volume 13, Issue 5, May 2021, mfab021, Dostupné z: doi: 10.1093/mtomcs/mfab021. PMID: 33881539; PMCID: PMC8083198.
- [50] Silva AMN and Rangel.M. The (bio)chemistry of non-transferrin-bound iron. *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 27,6 1784. 9 Mar. 2022, Dostupné z: doi:10.3390/molecules27061784 PMID: 35335148; PMCID: PMC8951307.
- [51] Kremsa Ž. Institut funkční medicíny a výživy. Metabolismus železa, projevy nedostatku a rizika s tím spojené. Institut funkční medicíny a výživy. www.ifmv.cz [online]. 2021, 28.7.2021 [cit. 2024-06-15]. Dostupné z: <https://ifmv.cz/metabolismus-zeleza-projevy-nedostatku-a-rizika-s-tim-spojene/>.
- [52] U.S. Department of health & human services, National institutes of health [NIH]. Iron. NIH Dietary Supplement Fact Sheets [online]. June 15, 2023 [cit. 2024-05-30]. Dostupné z: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/iron-HealthProfessional/>.
- [53] Moustarah F, Daley SF. Dietary Iron. 2024 Jan 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31082013 Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540969/>.
- [54] Kane SF, Roberts C, Paulus R. Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*. 2021 Sep 1;104(3):263-270. PMID: 34523883, Dostupné z: Hereditary Hemochromatosis: Rapid Evidence Review - PubMed (nih.gov).
- [55] Slywitch E, Savalli C, Duarte ACG, Schimith Escrivão MAM. Iron deficiency in vegetarian and omnivorous individuals: Analysis of 1340 individuals. *Nutrients* vol. 13,9 2964. 26 Aug. 2021, Dostupné z: doi:10.3390/nu13092964.

- [56] Racek J., INOVACE VOV. Klinická biochemie [online]. 2019 [cit. 2024-06-20]. Dostupné z: <https://www.vovcr.cz/odz/zdrav/189/page81.html>.
- [57] Shesh BP, Connor JR. A novel view of ferritin in cancer. *Biochimica et biophysica acta reviews on cancer*. 2023 Jul;1878(4):188917. Dostupné z: doi: 10.1016/j.bbcan.2023.188917. Epub 2023 May 18. PMID: 37209958; PMCID: PMC10330744.
- [58] Lee NK, Cho S, Kim I-S. Ferritin - a multifaceted protein scaffold for biotherapeutics. *Experimental & molecular medicine* vol. 54,10 (2022): 1652-1657. Dostupné z: doi:10.1038/s12276-022-00859-0.
- [59] Sedláčková T. a Racek J. Metabolismus železa a jeho regulace. Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN v Plzni [online]. Plzeň: Klinická biochemie a metabolismus 1/2009, 2009, 2009(1), 17-23 [cit. 2024-06-15]. Dostupné z: <https://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2009/1-09/2009-1-Sedlackova.pdf>.
- [60] Ems T, St Lucia K, Huecker MR. Biochemistry, Iron absorption. 2023 Apr 17. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 28846259. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448204/>
- [61] Ahmed MH, Ghatge MS, Safo MK. Hemoglobin: Structure, function and allostery. *Sub-cellular biochemistry*. 2020;94:345-382. Dostupné z: doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_14. PMID: 32189307; PMCID: PMC7370311.
- [62] Thom ChS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2013 Mar 1;3(3):a011858. Dostupné z: doi: 10.1101/cshperspect.a011858. PMID: 23388674; PMCID: PMC3579210.
- [63] Kodíček M, Valentová O, a Hynek R. BIOCHEMIE, chemický pohled na biologický svět. 2. přepracované vyd. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, 2018. ISBN 978-80-7592-013-3.
- [64] Kowalczyk P, Kaczyńska K, Kleczkowska P, Bukowska-Oško I, Kramkowski K, Sulejczak D. The lactoferrin phenomenon-A miracle molecule. *Molecules (Basel, Switzerland)* vol. 27,9 2941. 4 May. 2022, Dostupné z: doi:10.3390/molecules27092941.

- [65] Wang, J, Yang N, Vogel HJ. Lactoferrin, a great wall of host-defence? *Biometals : An international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* vol. 36,3 (2023): 385-390. Dostupné z: doi:10.1007/s10534-023-00502-z
- [66] Elkholi IE, Elsherbiny ME, Emara M. Myoglobin: From physiological roles to potential implications in cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022 May;1877(3):188706. doi: 10.1016/j.bbcan.2022.188706. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35247507.
- [67] Ogun AS, Adeyinka A. Biochemistry, Transferrin. [Updated 2022 Nov 16]. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL)*: StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532928/>.
- [68] Národní zdravotnický informační portál, Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdrav. inf. a statistiky ČR. Minerální látky – pokrytí denní potřeby. NZIP. www.nzip.cz [online]. 2024 [cit. 2024-06-21]. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1143-mineralni-latky-pokryti-denni-potreby>.
- [69] Dutt S, Hamza I, Bartnikas TB. Molecular mechanisms of iron and heme metabolism. *Annual review of nutrition*. 2022 Aug 22;42:311-335. Dostupné z: doi: 10.1146/annurev-nutr-062320-112625. Epub 2022 May 4. PMID: 35508203; PMCID: PMC9398995.
- [70] Svobodova H, Kosnáč D, Tanila H, Wagner A, Trnka M, Vitovič P, Hlinkova J, Vavrinsky E, Ehrlich H, Polák Š, Kopani M. Iron–oxide minerals in the human tissues. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine* 33, 1–13 (2020). Dostupné z: doi:10.1007/s10534-020-00232-6.
- [71] Katsarou MS, Papisavva M, Latsi R, Drakoulis N. Hemochromatosis: Hereditary hemochromatosis and HFE gene. *Vitamins and hormones*. 2019;110:201-222. Dostupné z: doi: 10.1016/bs.vh.2019.01.010. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30798813.
- [72] Gattermann N, Muckenthaler MU, Kulozik AE, Metzgeroth G, Hastka J. The Evaluation of Iron Deficiency and Iron Overload. *Deutsches Arzteblatt international* 2021 Dec 10;118(49):847-856. Dostupné z: doi: 10.3238/arztebl.m2021.0290. PMID: 34755596; PMCID: PMC8941656.