

Suplementacja witamin u chorych onkologicznych.

Część I – witaminy z grupy B

Vitamin supplementation in oncological patients. Part I – B group vitamins

Magdalena Badian¹, Tomasz Dzierżanowski^{2,3}

¹Powiatowy Zespół Szpitali w Oleśnicy

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Osoby chore na nowotwory często sięgają po niekonwencjonalne metody leczenia, w tym ponad 2/3 pacjentów stosuje preparaty witaminowe. W artykule przedstawiono witaminy z grupy B w odniesieniu do zapotrzebowania na nie w okresie przewlekłej choroby, źródeł w pożywieniu, a także korzystnych i niekorzystnych skutków suplementacji u pacjentów onkologicznych.

Słowa kluczowe: nowotwór, dieta, witaminy, medycyna oparta na faktach.

Abstract

Cancer patients often reach for unconventional medicine, and over two-thirds of patients use vitamin preparations. This paper presents B group vitamins regarding their demand for chronic disease, sources in the diet, as well as beneficial and unfavourable effects of their supplementation in cancer patients.

Key words: cancer, diet, vitamins, evidence-based medicine.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczki 3, 02-007 Warszawa, e-mail: tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl

WPROWADZENIE

Pacjenci chorzy na nowotwór, zarówno ci leczeni radykalnie, jak i ci, u których wyczerpano możliwości leczenia przyczynowego, szukają często dodatkowych sposobów radzenia sobie w tej trudnej sytuacji i sięgają po preparaty witaminowe, zioła oraz suplementy diety, wierząc w ich skuteczność przeciwnowotworową. Znaczna część pacjentów stosuje alternatywne leczenie przeciwnowotworowe, 64–81% chorych – witaminy i minerały, a 26–77% chorych – preparaty multiwitaminowe. Według badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych aż 68% lekarzy nie wie, że ich pacjenci stosują suplementy diety [1]. Metody inne niż „klasyczna medycyna” nie mają zazwyczaj potwierdzenia w badaniach klinicznych z randomizacją. W najlepszym wypadku pozostają bez wpływu na zdrowie chorego, mogą jednak również pogorszyć jego stan lub utrudnić prowadzenie leczenia. Niniejszy artykuł,

stanowiący pierwszą część opracowania, ma na celu przedstawienie najczęściej stosowanych suplementów diety na podstawie aktualnych danych *evidence-based medicine*, tj. witamin z grupy B.

WITAMINA B₁ (TIAMINA)

Witamina B₁ jest witaminą rozpuszczalną w wodzie, wchłanianą w dwunastnicy i przekształcaną do postaci aktywnej – pirofosfonianu tiaminy. Proces ten wymaga magnezu jako kofaktora [2]. Magazynowana jest w wątrobie w ilości zaspokajającej zapotrzebowanie na ok. 18 dni. Pomaga organizmowi przekształcać substancje odżywcze (węglowodany, tłuszcz i białko) w energię – jest głównym kofaktorem cyklu Krebsa, którego główną rolą jest wytwarzanie trifosforanu adenozy (ATP), będącego źródłem energii dla licznych procesów metabolicznych.

Tiamina jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, gdzie bierze udział w syntezie neurotransmiterów. Zmniejszenie wytwarzania ATP w mózgu prowadzi do zwiększenia syntezy toksycznych metabolitów dopaminy i hamowania aktywności katechol-O-metylotransferazy (COMT), która jest niezbędnym enzymem do rozpadu dopaminy w korze przedczołowej. Wzrost stężenia dopaminy może prowadzić do delirium, w tym halucynacji i złudzeń [3, 4].

Tiamina jest wykorzystywana w komórkach wielu innych tkanek, m.in. wątroby i mięśni szkieletowych. Uczestniczy w wytwarzaniu energii w mitochondriach i syntezie białek. Jej niedobór prowadzi do dysfunkcji mitochondriów, nagromadzenia mleczanów i pirogronianów, a w konsekwencji do ogniskowego zwyrodnienia wzgórza, objawiającego się jako encefalopatia Wernickego lub zespół Wernickego-Korsakowa.

Wczesne stwierdzenie niedoboru witaminy B₁ jest trudne, ponieważ objawy są niespecyficzne. Należą do nich częste bóle głowy, zmęczenie, drażliwość, dyskomfort w jamie brzusznej, a u dzieci zmniejszenie tempa wzrostu [5]. Najpoważniejszą konsekwencją niedoboru tiaminy jest zespół Wernickego-Korsakowa, na który składają się takie objawy, jak zaburzenia świadomości, obniżenie poziomu koncentracji, pobudzenie, halucynacje. Nieleczony prowadzi do śmierci [6].

Niedobór witaminy B₁ upośledza metabolizm glukozy i jest przyczyną kwasicy mleczanowej. Ma to znaczenie szczególnie u chorych wyniszczonych, u których stosuje się interwencje żywieniowe, zagraża bowiem wystąpieniem zespołu ponownego odżywienia (*refeeding syndrome*), stąd konieczność suplementacji. U pacjentów, u których zostaje włączone żywienie pozajelitowe, zaleca się rozważenie włączenia preparatów tiaminy (dawki 100–300 mg/dzień) w ciągu pierwszych 3 dni w celu zapobiegania neurologicznym skutkom ubocznym związanym z podażą glukozy [7].

Organizm człowieka nie wytwarza endogennej tiaminy, dlatego należy dostarczyć ją z pokarmem. Do dietetycznych źródeł tiaminy należą: mięso (np. wieprzowina, drób), pełnoziarniste zboża (np. brązowy ryż i otręby), orzechy, suszona fasola, groch i soja [8]. Obróbka termiczna zmniejsza zawartość tiaminy w pokarmach o ok. 50% [9].

Najczęstszą przyczyną niedoboru tiaminy jest alkoholizm [10]. Niedobór może być również spowodowany zbyt małą podażą, np. przez chorych z nowotworem twarzoczaszki, ograniczonym wchłanianiem u chorych po resekcji żołądka czy z nowotworem żołądka lub jelit, nawracającymi wymiotami i biegunką, przewlekłym zapaleniem trzustki [11]. Zmniejszona dostępność występuje podczas gło-

wienia, niedożywienia, w zespole złego wchłaniania i podczas wymiotów. Przyspieszony metabolizm tiaminy obserwuje się w stanach hipermetabolicznych, np. podczas odstawiania alkoholu, napadów drgawek, infekcji, cukrzycy czy szybko rozwijającej się choroby nowotworowej, szczególnie przewodu pokarmowego oraz układu krwiotwórczego [12–14].

Zgodnie z zaleceniami *European Federation of Neurological Society* (EFNS) należy stosować podaż witaminy B₁ przy podejrzeniu lub rozpoznaniu zespołu Wernickego-Korsakowa w dawce 200 mg trzy razy na dobę, drogą dożylną, do czasu ustąpienia objawów. Nie ma jednak wskazań do suplementacji tiaminą u chorych bez objawów tego zespołu [15]. Norma spożycia dla zdrowych osób dorosłych w Polsce wynosi 1,1–1,5 mg/dobę [16]. Nie stwierdzono dotychczas objawów przedawkowania, ponieważ nadmiar tiaminy > 5 mg/dobę nie jest wchłaniany z przewodu pokarmowego [17].

WITAMINA B₂ (RYBOFLAWINA)

Witamina B₂ jest rozpuszczalna w wodzie i obecna powszechnie w produktach spożywczych. Wchłaniana jest głównie w jelicie cienkim [18]. Jej dwie najważniejsze pochodne, tj. dinukleotyd flawinoadeninowy (FAD) oraz mononukleotyd flawinowy (FMN), biorą udział w szeregu reakcji utleniania i redukcji [19].

Stwierdzono jej wpływ m.in. na stężenie hemoglobiny oraz stopień wchłaniania żelaza [20].

Głównym źródłem ryboflawiny jest mleko i jego przetwory, podroby oraz jaja, a także szpinak, brokuły, produkty pełnoziarniste. Witamina ta jest odporna na wysokie temperatury, ale ulega degradacji pod wpływem promieni UV [21].

Objawy niedoboru mogą wystąpić po długim okresie niedostatecznego spożycia w postaci zaczerwienienia i suchości śluzówek, zapalenia kąciaków ust, zapalenia języka, łojotokowego zapalenia skóry, zaburzeń neurologicznych i endokrynologicznych [22]. Niedobór witaminy B₂ zwiększa ryzyko dysplazji szyjki macicy prowadzącej do rozwoju inwazyjnego raka szyjki macicy [23].

Ryboflawina wpływa na tempo napływu leków chemioterapeutycznych (m.in. metotreksatu) do komórek nowotworowych. Fakt, że metabolizm kwasu foliowego zależy od kofaktorów flawiny, może mieć znaczenie w stosowaniu antagonistów kwasu foliowego w chemioterapii raka [24]. Dołączenie ryboflawiny zmniejsza toksyczność indukowaną cisplatiną, co może zwiększać skuteczność chemioterapii [25].

Norma zapotrzebowania dla osób dorosłych wynosi 1,1–1,3 mg/dobę i w polskich warunkach spożycie to jest wyższe [26]. Nie stwierdza się nadmiernego spożycia witaminy B₂, ponieważ przyjęty

nadmiar powyżej 27 mg/dobę nie jest wchłaniany z przewodu pokarmowego [27].

WITAMINA B₆ (PIRYDOKSYNA)

Nazwa „witamina B₆” obejmuje grupę pirydoksyny i związki pokrewne [28]. Witamina B₆ jest koenzymem ponad 100 enzymów uczestniczących w metabolizmie aminokwasów, m.in. aminotransferaz i dekarboksylaz. Bierze udział w glukoneogenezie i glikogenolizie. Jest niezbędna dla wytwarzania limfocytów, interleukin oraz hemoglobiny [29]. Jest wchłaniany w jelicie, metabolizowana w wątrobie, a magazynowana w mięśniach, jednak w sytuacji wystąpienia niedoboru służy do procesów glukoneogenezy i organizm nie ma możliwości jej innego wykorzystania [30].

Występuje w wielu produktach spożywczych. Do najbogatszych źródeł witaminy B₆ należą ryby, wątroba wołowa i inne mięsa, ziemniaki i inne warzywa skrobiowe oraz owoce inne niż cytrusowe [31].

Izolowany niedobór witaminy B₆ występuje rzadko, częściej jest związany z niedoborem innych witamin z grupy B. Wśród objawów wymienia się niedokrwiistość mikrocytową, zapalenie skóry i języka, osłabioną odporność, depresję, stwierdza się też nieprawidłowy zapis EEG. Osoby z granicznymi stężeniami witaminy B₆ lub łagodnym niedoborem mogą nie mieć objawów niedoboru przez miesiące, a nawet lata. U niemowląt niedobór pirydoksyny powoduje drażliwość, nadwrażliwość na bodźce słuchowe i napady drgawkowe [32]. Palenie tytoniu hamuje wykorzystanie witaminy B₆. Jej stężenie u osób palących papierosy jest istotnie niższe, podobnie jak u osób nadużywających alkoholu i stosujących niektóre leki, takie jak L-DOPA, izoniazyd, teofilina czy hydralazyna. Przyczyną niedoboru mogą być schyłkowa niewydolność nerek, zespoły złego wchłaniania, takie jak celiakia, nieswoiste choroby zapalne jelit, a także choroby autoimmunologiczne [33–36].

Niedobór witaminy B₆ może być przyczyną zwiększonego ryzyka rozwoju raka macicy, hormonozależnego raka piersi i raka prostaty [37]. W nielicznych dotąd badaniach klinicznych nie wykazano jednak, aby suplementacja mogła pomóc w zapobieganiu nowotworom lub miała wpływ na zmniejszenie śmiertelności. W analizie danych z dwóch dużych, podwójnie zaślepionych badań z randomizacją przeprowadzonych w Norwegii nie stwierdzono związku między suplementacją witaminą B₆ a zachorowalnością na raka, umieralnością czy śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny [38].

Dobowe zapotrzebowanie jest zależne od płci i wieku i wynosi 1,3–1,7 mg witaminy B₆/dobę. Wykazano, że suplementacja pirydoksyną > 500 mg/dobę prowadzi do wystąpienia nieodwracalnej ataksji sen-

sorycznej [39, 40]. Nie ma obecnie przekonujących danych, aby konieczna była suplementacja witaminą B₆ u osób zdrowych. Witamina B₆ zwiększa wchłanianie magnezu z przewodu pokarmowego o 20–40%, dlatego jest składnikiem suplementów magnezu.

KWAS FOLIOWY (WITAMINA B₉ LUB B₁₁)

Foliany występują przede wszystkim w warzywach (głównie w sałacie, szpinaku, kapuście, szparagach, brokułach), pełnych ziarnach zbóż, orzechach i pestkach słonecznika, w mniejszej ilości w wątrobie, jajkach i mięsie. Najmniejszą ilość zawierają ryby i owoce [41–43]. Kwas foliowy obecny w żywności jest mniej trwały niż w preparatach syntetycznych. Ulega rozkładowi pod wpływem promieni słonecznych, wysokiej temperatury, środowiska kwasowego i zasadowego [44]. Jest rozpuszczalny w wodzie. Gotowanie i obróbka termiczna prowadzą do utraty 40–70% zawartości wyjściowej. Wykazano też, że obecność witaminy C w produktach wyraźnie zmniejsza straty kwasu foliowego [45, 46]. Zapas kwasu w organizmie zdrowej osoby wynosi 5–10 mg, połowa jest magazynowana w wątrobie. Przy prawidłowym żywieniu stężenie w surowicy wynosi 6–10 ng/ml, kliniczne objawy występują przy poziomie < 3 ng/ml. Zapasy organizmu wystarczają na 3–4 miesiące [47]. Kwas foliowy wpływa na metabolizm aminokwasów i kwasów nukleinowych. Jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania organizmu, szczególnie układu nerwowego [48].

Główne przyczyny niedoboru kwasu foliowego to zmniejszona podaż w diecie, zwiększone zużycie, upośledzone wchłanianie oraz jego interakcje z lekami, np. przeciwzapadczkowymi, aspiryną, ibuprofenem, lekami stosowanymi w ramach hormonalnej terapii zastępczej, metotreksatem, trimetoprimem – w czasie ich stosowania wzrasta zapotrzebowanie na foliany [49–52]. Niedobór kwasu foliowego należy zawsze oceniać łącznie ze stężeniami witamin B₆ i B₁₂ ze względu na powiązanie ich metabolizmu [53].

Do najważniejszych powikłań niedoboru kwasu foliowego zalicza się powstawanie wad cewy nerwowej płodu, zaburzenia funkcjonowania układu nerwowego, anemię megaloblastyczną i miażdżycę. W wyniku zaburzeń syntezy kwasów nukleinowych zmniejsza się zdolność komórek układu krwiotwórczego do syntezy prekursorów DNA, co skutkuje niedokrwiistością [54]. Niedobór folianów może być przyczyną wzrostu stężenia homocysteiny, a hiperhomocysteinemia jest czynnikiem zwiększającym ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [55]. Udowodniono, że niedobór kwasu foliowego zwiększa ryzyko wystąpienia niektórych nowotworów, m.in. raka jelita grubego, piersi, jajnika, płuc, trzustki. Nadmierne spożywanie alkoholu i niedobór folianów w diecie

4-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju raka jelita grubego [56–60]. Z drugiej strony wykazano również, że duże dawki kwasu foliowego mogą przyspieszać rozwój nowotworów [61, 62].

Codzienna suplementacja 1 mg kwasu foliowego wiązała się ze zwiększonym ryzykiem raka prostaty [63]. Nadmiar kwasu foliowego może maskować niedobór witaminy B₁₂, a to może z kolei skutkować nieodwracalnymi zmianami neurologicznymi [64].

Istotny jest także wpływ folianów na funkcjonowanie układu nerwowego – ich niedobór prowadzi do zaburzeń neuropsychiatrycznych typu depresji, psychoz i demencji [65–67].

W świetle aktualnych danych suplementacja kwasem foliowym jest korzystna i konieczna u kobiet w wieku prokreacyjnym oraz w początkowym okresie ciąży [68]. Warto rozważyć ją również u pacjentów starszych, z zaburzeniami wchłaniania, przyjmujących leki mogące wpływać na jego poziom w organizmie. Odsetek pacjentów leczonych paliatywnie, u których szacuje się niedobór kwasu foliowego, wynosi ok. 30% (wobec 5–10% w populacji europejskiej) [69]. Biorąc jednak pod uwagę doniesienia o możliwym niekorzystnym wpływie wysokich dawek kwasu foliowego na karcynogenezę, nie ma aktualnie zaleceń do stosowania suplementacji rutynowo u każdego pacjenta, tym bardziej że może to skutkować maskowaniem niedoboru innych witamin z grupy B. Warto jednak oznaczać jego stężenie i stosować suplementację w przypadkach niedoboru.

Dobowe zapotrzebowanie wynosi 400 µg równoważnika folianów i jest wyższe dla kobiet w ciąży (600 µg).

WITAMINA B₁₂ (KOBALAMINA)

Witamina B₁₂ należy do witamin rozpuszczalnych w wodzie. Jest magazynowana w wątrobie (ok. 50%). Dzielne straty wynoszą 0,1–0,2%, co oznacza, że objawy hipowitaminozy występują po ok. 2 latach od zaprzestania jej podaży [70–73].

Wchłania się w distalnym odcinku jelita krętego. Jest trudno przyswajalna i niezbędne są trzy białka, aby ten proces ułatwić: transkobalamina I, czynnik wewnętrzny Castle'a, produkowany w żołądku, oraz transkobalamina II.

Źródłem witaminy B₁₂ są produkty zwierzęce (mięsa, podroby, jaja). Najnowsze badania wskazują również na rośliny jako potencjalne źródło kobalaminy, co ma szczególnie znaczenie w diecie wegan i wegetarian. Są to owoce rokitnika zwyczajnego, suszony ekstrakt z perzu właściwego, a także gorczyca czarna i oman wielki [74].

Niedobór witaminy B₁₂ może być spowodowany niedostateczną podażą, ale występuje również u osób po gastrektomii, z zanikowym zapaleniem

błony śluzowej żołądka z autoimmunizacją, stosujących przewlekle (> 4 lat) inhibitory pompy protonowej oraz metforminę, u chorych po resekcji lub ze stanem zapalnym dystalnego odcinka jelita krętego [75–77]. Konsekwencją niedoboru jest niedokrwistość megaloblastyczna oraz zaburzenia neurologiczne. Następstwa neurologiczne związane z niedoborem witaminy B₁₂ obejmują parestezje, neuropatię obwodową i demielinizację dróg korowo-rdzeniowych i grzbietowych [78, 79]. Oprócz objawów hematologicznych i neuropsychiatrycznych niedobór witaminy B₁₂ może zwiększać ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych. Podobnie jak w przypadku niedoboru kwasu foliowego, niedobór kobalaminy powoduje hiperhomocysteinemię, która jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju miażdżycy [80].

Wykazano związek pomiędzy dużym stężeniem witaminy B₁₂ a zwiększoną śmiertelnością starszych pacjentów chorujących na raka w zaawansowanym stadium. Istnieje także korelacja pomiędzy wysokim stężeniem tej witaminy a występowaniem przerzutów do wątroby. Wykazano podwyższony poziom witaminy B₁₂ w chorobach mieloproliferacyjnych, w szczególności w przewlekłej białaczce szpikowej, a także w raku wątrobowokomórkowym, chorobach wątroby i chorobach zapalnych [81–83]. W świetle tych doniesień nie ma aktualnie podstaw do rutynowej suplementacji kobalaminą u osób chorych na nowotwór. Zasadne wydaje się oznaczenie jej stężenia w przypadku wystąpienia niedokrwistości makrocytowej czy zaburzeń neurologicznych i suplementacja w przypadku potwierdzonego niedoboru.

Dobowe zapotrzebowanie wynosi 2,4 µg kobalaminy. Suplementacja w przypadku niedokrwistości makrocytowej wynosi 1000 µg *i.m.* lub głęboko *s.c.* przez 7–14 dni, następnie co tydzień przez 4–8 tygodni. Po uzyskaniu poprawy wyników hemoglobiny stosuje się bezterminowo dawkę 1000 µg co miesiąc.

PODSUMOWANIE

Witaminy z grupy B są rozpuszczalne w wodzie, dlatego nie są magazynowane w organizmie (wyjątek stanowi witamina B₁₂) i konieczne jest ich dostarczanie z pożywieniem. Wykazano, że u osób z objawami zespołu Wernickiego-Korsakowa niezbędna jest suplementacja tiaminą. Konieczna jest również suplementacja kwasem foliowym u kobiet w wieku prokreacyjnym oraz u osób starszych z zaburzeniami wchłaniania, należy jednak pamiętać o zwiększonym ryzyku raka prostaty u mężczyzn. Nie ma potwierdzonych wskazań do suplementacji pozostałymi witaminami z grupy B, szczególnie bez niedoboru potwierdzonego badaniami.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Velicer CM, Ulrich CM. Vitamin and mineral supplement use among US adults after cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 665-673.
2. Zieve L. Influence of magnesium deficiency on the utilization of thiamine. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 162: 732-743.
3. Maldonado JR. Pathoetiological model of delirium: a comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment. *Crit Care Clin* 2008; 24: 789-856.
4. Gunther ML, Morandi A, Ely EW. Pathophysiology of delirium in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2008; 24: 45-65.
5. Shikata E, Mizutani T, Kokubun Y, Takasu T. "Iatrogenic" Wernicke's encephalopathy in Japan. *Eur Neurol* 2000; 44: 156-161.
6. Victor M, Adams RD, Collins GH. The Wernicke-Korsakoff Syndrome (WKS) and Related Neurological Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition. 2 wyd. FA Davie, Philadelphia 1989.
7. Sobotka S. Basics in clinical nutrition: refeeding syndrome. *Clinical Nutrition ESPEN* 2010; 5: e146-e147.
8. Osiezagha K, Ali S, Freeman C i wsp. Thiamine deficiency and delirium. *Innov Clin Neurosci* 2013; 10: 26-32.
9. Kimura M, Saito N, Itokawa Y. Cooking loss of vitamin B1 in foods and its nutritional significance. *Vitamins (J Vitamin Soc Jpn)* 1982; 56: 415-423.
10. Thomson AD, Marshall EJ. The treatment of patients at risk of developing Wernicke's encephalopathy in the community. *Alcohol Alcohol* 2006; 41: 159-167.
11. Worden RW, Allen HM. Wernicke's encephalopathy after gastric bypass that masqueraded as acute psychosis: a case report. *Curr Surg* 2006; 63: 114-116.
12. Isenberg-Grzeda E, Kutner HE, Nicolson SE. Wernicke-Korsakoff-syndrome: under-recognized and under-treated. *Psychosomatics* 2012; 53: 507-516.
13. Seligmann H, Levi R, Konijn AM, Prokocimer M. Thiamine deficiency in patients with B-chronic lymphocytic leukemia: a pilot study. *Postgrad Med J* 2001; 77: 582-558.
14. Isenberg-Grzeda E, Alici Y, Hatzoglou V i wsp. Nonalcoholic Thiamine-Related Encephalopathy (Wernicke-Korsakoff Syndrome) Among Inpatients With Cancer: A Series of 18 Cases. *Psychosomatics* 2016; 57: 71-81.
15. Galvin R, Bräthen G, Ivashynka A i wsp. EFNS guidelines for diagnosis, therapy and prevention of Wernicke encephalopathy. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1408-1418.
16. Jarosz M. Normy żywienia dla populacji Polski. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2017.
17. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B1 (expressed on 11 July 2001) SCF/CS/NUT/UPPLEV/46 Final. 16 July 2001.
18. Jusko WJ, Levy G. Absorption, metabolism, and excretion of riboflavin-5'-phosphate in man. *J Pharm Sci* 1967; 56: 58-62.
19. Powers H. Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1352-1360.
20. Fairweather-Tait S, Powers H, Minski M i wsp. Riboflavin deficiency and iron absorption in adult Gambian men. *Ann Nutr Metab* 1992; 36: 34-40.
21. Faddy HM, Fryk J, Watterson D i wsp. Riboflavin and ultraviolet light: impact on dengue virus infectivity. *Vox Sang* 2016; 111: 235-241.
22. Sydenstricker V. Clinical manifestations of ariboflavinosis. *Am J Public Health Nations Health* 1941; 31: 344-350.
23. Lui T, Soong SJ, Wilson NP i wsp. A case control study of nutritional factors and cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 525-530.
24. Rivlin RS. Riboflavin and cancer: a review. *Cancer Res* 1973; 33: 1977-1986.
25. Hassan I, Chibber S, Khan A, Naseem I. Riboflavin ameliorates cisplatin induced toxicities under photoillumination. *PLoS One* 2012; 7: e36273.
26. Waśkiewicz A, Sygnowska E, Broda G, Chwojnowska Z. The use of vitamin supplements among adults in Warsaw: is there any nutritional benefit? *Rocz Panstw Zakl Hig* 2014; 65: 119-126.
27. Zempleni J, Galloway JR, McCormick D. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 54-66.
28. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Cholineexternal link disclaimer. National Academy Press, Washington 1998.
29. Mackey A, Davis S, Gregory J. Vitamin B6. W: Shiels M, Shiels M, Ross A, Caballero B, Cousins R (red.). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Wyd. 10. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2005.
30. Eisenstein E. Relationship of Vitamin B6 to gluconeogenic action of cortisol. *Endocrinology* 1960; 67: 97-101.
31. Subar AF, Krebs-Smith SM, Cook A, Kahle LL. Dietary sources of nutrients among US adults, 1989 to 1991. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 537-547.
32. McCormick D. Vitamin B6. W: Bowman B, Russell R (red.). *Present Knowledge in Nutrition*. Wyd. 9. International Life Sciences Institute, Washington 2006.
33. Vermaak WJ, Ubbink JB, Barnard HC i wsp. Vitamin B-6 nutrition status and cigarette smoking. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1058-1061.
34. Cravo ML, Glória LM, Selhub J i wsp. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 220-224.
35. Pellock JM, Howell J, Kendig EL Jr, Baker H. Pyridoxine deficiency in children treated with isoniazid. *Chest* 1985; 87: 658-661.
36. Merrill AH Jr, Henderson JM. Diseases associated with defects in vitamin B6 metabolism or utilization. *Ann Rev Nutrition* 1987; 7: 137-156.
37. Weinstein S, Stolzenberg-Solomon R, Pietinen P i wsp. Dietary factors of one-carbon metabolism and prostate cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 929-935.
38. Ebbing M, Bona KH, Nygard O i wsp. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009; 302: 2119-2126.
39. Bendich A, Cohen M. Vitamin B6 safety issues. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 585: 321-330.
40. Gdynia HJ, Muller T, Sperfeld AD i wsp. Severe sensorimotor neuropathy after intake of highest dosages of vitamin B6. *Neuromuscul Disord* 2008; 18: 156-158.
41. Kunachowicz H, Nadolna I, Przygoda B. Tabele składu i wartości odżywczej żywności. Wyd. II rozszerzone. PZWL, Warszawa 2017.
42. Kozłowska-Wojciechowska M. Jak zapobiegać hiperhomocysteinemii? Naturalne źródła folianów i witamin z grupy B w polskiej diecie. *Czynniki Ryzyka* 2005; 11: 25-26.
43. Wartanowicz M. Foliiany w żywieniu. *Żyw Czł Metab* 1997; 24: 81-90.
44. Czeczot H. Kwas foliowy w fizjologii i patologii. *Postępy Hig Med Dosw (online)* 2008; 62: 405-419.
45. McKillop D, Pentieva K, Daly D, McPartlin. The effect of different cooking methods on folate retention in various foods that are amongs the major contributors to folate intake in the UK diet. *Br J Nutr* 2002; 88: 681-688.
46. McNulty H, Pentieva K. Folate bioavailability. *Proc Nutr Soc* 2004; 63: 529-536.
47. Molloy A. Folate bioavailability and health. *Int J Vitam Nutr Res* 2002; 72: 46-52.

48. Scott J, Weir D. Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 223-227.
49. Moore J. The significance of folic acid for epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 172-181.
50. Lewis D, van Dyke D, Willhite L i wsp. Drug nad environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part I: Antiepileptic drugs, contraceptives, smoking and folate. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 802-817.
51. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci* 1997; 145: 109-112.
52. Bagott J, Morgan S, Vauhghn W, Hine R. Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem J* 1992; 282: 197-202.
53. Lobo A, Naso A, Arheart K i wsp. Reduction of homocysteine levels in coronary artery disease by low-dose folic acid combined with levels of vitamins B6 and B12. *Am J Cardiol* 1999; 83: 821-825.
54. Jones P, Baylin S. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3: 415-428.
55. Morgan SL, Baggett JE, Lee JY, Alarcón GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during long-term, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. *J Rheumatol* 1998; 25: 441-446.
56. Cole B, Baron JA, Sandler RS i wsp. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351-2359.
57. Rohan T, Jain M, Howe G, Miller A. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 266-269.
58. Terry P, Jain M, Miller A i wsp. Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in cohort of women. *Int J Cancer* 2002; 97: 864-867.
59. Zhang S, Hunter D, Hankinson S i wsp. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999; 281: 1632-1637.
60. Giovannucci E, Rimm E, Ascherio A i wsp. Alcohol, low-methionine-low-folate diets and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 265-273.
61. Kim Y. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Nutr* 2004; 80: 1123-1128.
62. Kim Y. Does a high folate intake increase a risk of breast cancer. *Nutr Rev* 2006; 64: 468-475.
63. Figueiredo F, Grau M, Haile R i wsp. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 432-435.
64. Bulhak-Jachymczyk B, Jarosz M. Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych. IZZW. PZWL, Warszawa 2008; 172-232.
65. Hall J, Solehdin F. Folic acid for the prevention of congenital anomalies. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 445-450.
66. Luchsinger JA, Tang MX, Miller J i wsp. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Arch Neurol* 2007; 64: 86-92.
67. Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R i wsp. Homocysteine, folate, and vitamin B12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 114-122.
68. Ehmke vel Emczyńska E, Kunachowicz H. Badanie ankietowe wśród kobiet w wieku rozrodczym dotyczące pierwotnej profilaktyki wad cewy nerwowej. *Hygiene Public Health* 2011; 46: 47-50.
69. Joosten E, Pelemans W, Hiele M i wsp. Prevalence and causes of anemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology* 1992; 38: 111-117.
70. Ek G, Matthews CM. Vitamin B-12 kinetics in man. Implications on total-body-B-12-determinations, human requirements, and normal and pathological cellular B12 uptake. *Phys Med Biol* 1966; 11: 295-306.
71. Amin S, Spinks T, Ranicar A i wsp. Long-term clearance of [57Co]cyanocobalamin in vegans and pernicious anaemia. *Clin Sci (Lond)* 1980; 58: 101-103.
72. Adams JF. Correlation of serum and urine vitamin B12. *Br Med J* 1970; 1: 138-139.
73. Bozian RC, Ferguson JL, Heyssel RM i wsp. Evidence concerning the human requirement for vitamin B12. Use of the whole body counter for determination of absorption of vitamin B12. *Am J Clin Nutr* 1963; 12: 117-129.
74. Nakos M, Pepelanova I, Beutel S i wsp. Isolation and analysis of vitamin B12 from plant samples. *Food Chem* 2017; 216: 301-308.
75. Ruscini JM, Page RL 2nd, Valuck RJ. Vitamin B(12) deficiency associated with histamine(2)-receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 812-816.
76. Calvo Romero CM, Ramiro Lozano JM. Vitamin B12 in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Endocr Nutr* 2012; 59: 487-490.
77. Termanini B, Gibril F, Sutliff V i wsp. Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B12 levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Med* 1998; 104: 422-430.
78. Lee GR. Pernicious anemia and other causes of vitamin B12 (cobalamin) deficiency. W: Lee GR i wsp. (red.). *Wintrobe's Clinical Hematology*. Wyd. 10. Williams & Wilkins, Baltimore 1999; 941-964.
79. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG i wsp. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-1728.
80. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H i wsp. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230-236.
81. Carmel R, Eisenberg L. Serum vitamin B12 and transcobalamin abnormalities in patients with cancer. *Cancer* 1977; 40: 1348-1353.
82. Geissbühler P, Mermillod B, Rapin Ch. Elevated serum vitamin B12 levels associated with CRP as a predictive factor of mortality in palliative care cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 93-103.
83. Beck WS. Metabolic aspects of vitamin B12 and folic acid. W: William JW, Beutler E, Erslew AJ, Lichtman MA (red.). *Hematology*. McGraw Hill, New York 1983; 311-331.