

Jadwiga Biernat, Monika Bronkowska

INTERAKCJE Z LEKAMI – ISTOTNYM WSKAZANIEM SUPLEMENTACJI DIETY WITAMINĄ B₁₂

Katedra Żywienia Człowieka Wydziału Nauk o Żywności
Uniwersytetu Przyrodniczego we Wrocławiu
Kierownik: dr hab. *M. Bronkowska*

Hasła kluczowe: witamina B₁₂, przyczyny niedoborów, interakcje z lekami, suplementacja diety.

Key words: Vitamin B₁₂, deficiency causes, interactions with drugs, supplementation.

Witamina B₁₂ (kobalamina), podobnie jak wszystkie poznane witaminy zawarte w żywności, należy do związków niezbędnych dla człowieka i musi być codziennie dostarczana z pożywieniem w ilościach odpowiednich, w zależności od ich wieku i stanu fizjologicznego. Powszechnie używane nazwy – witamina B₁₂ lub kobalamina obejmują grupę związków nazwanych korynoidami, które w cząsteczce zawierają pierścień koryny (tetrahydropirolu), atom kobaltu oraz nukleotyd dimetylobenzimidazolowy. W organizmie człowieka aktywnymi biologicznie związkami z tej grupy są: metylokobalamina, deoksyadenozylkobalamina i hydroksykobalamina. Syntetyczna pochodna – cyjankobalamina, z uwagi na jej trwałość i zdolność przemiany do form aktywnych, jest wykorzystywana jako składnik suplementów diety i preparatów do iniekcji zalecanych w leczeniu anemii złośliwej (1).

Metylokobalamina bierze udział w powstawaniu kwasu tetrahydrofoliowego – aktywnej formy folianów i przy jego współudziale uczestniczy w remetylacji homocysteiny do metioniny. Jest także donorem grup metylowych w procesie metylacji białek centralnego układu nerwowego tworzących osłonki mielinowe. Uczestniczy, jako koenzym w przemianach kwasu foliowego do kwasu 5,10-metylenotetrahydrofoliowego, który jest niezbędny w syntezie DNA i RNA. Ważny jest również udział metylokobalaminy i deoksyadenozylkobalaminy w procesie dojrzewania prekursorów krwinek czerwonych i białych oraz w syntezie hemoglobiny. 5²-deoksyadenozylkobalamina uczestniczy ponadto w przemianie metylomalonylokoenzymu A do bursztynylokoenzymu A, w reakcjach przemian tłuszczów, węglowodanów i białek oraz w wytwarzaniu z nich energii, a także w reakcjach utleniania kwasów tłuszczowych i rozkładzie niektórych rozgałęzionych aminokwasów (1, 2).

Wchłanianie witaminy B₁₂ z pożywienia i jej transport

Witamina B₁₂ w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego występuje w postaci kompleksów z białkami. W takiej formie dostaje się do żołądka, gdzie

w kwaśnym środowisku, w obecności pepsyny uwalniana jest wolna kobalamina, która następnie łączy się z glikoproteiną R wydzielaną przez ślinianki i komórki błony śluzowej żołądka. Kompleksy te mogą powstawać zarówno w środowisku kwaśnym, jak i lekko zasadowym przy pH 2–8. Rozkład kompleksów kobalaminy z białkiem R następuje pod wpływem enzymów soku trzustkowego – głównie proteaz: trypsyny i chymotrypsyny. Wolna kobalamina łączy się w jelicie cienkim z czynnikiem wewnętrznym, nazywanym także czynnikiem IF (Intrinsic Factor) przy pH 3–9. Czynnikiem IF jest glikoproteina, która zawiera 15% węglowodanów/mg białka i wydzielany jest przez komórki okładzinowe błony śluzowej żołądka, a jego synteza pobudzana jest przez obecność pokarmu w żołądku. Proces ten jest prawdopodobnie stymulowany przez mechanizmy hormonalne. Dowiedziono, że wiele substancji może zmniejszać lub nasilać wydzielanie czynnika IF. Do inhibitorów należą m.in. atropina, antagoniści receptora histaminowego H₂, natomiast aktywatorami są m.in. insulina, histamina, pentagastryna. Czynnikiem IF może wiązać 30 µg kobalaminy/mg białka. Kobalamina wchłania się w części dystalnej jelita krętego, gdzie w błonie śluzowej obecny jest swoisty receptor dla kompleksu: **IF – kobalamina**. Struktura tego receptora została dobrze poznana, ale mechanizm wiązania się kompleksu do receptora nie został do końca wyjaśniony. W procesie tym uczestniczą jony wapnia (1, 3). Receptor uwalnia kobalaminę z połączenia z czynnikiem IF i jest ona transportowana przez naczynia włosowate kosmków jelitowych do krwiobiegu. Mechanizm tego procesu także nie został w pełni poznany. W krwi kobalamina nie występuje w stanie wolnym, a łączy się z specyficznymi białkami transkobalaminami: I, II, III. Transkobalamina II jest białkiem transportującym kobalaminę do tkanek, m.in.: wątroby, nerek, łożyska. W stanach niedoborów tego białka stwierdza się podwyższony poziom kwasu metylomalonowego i homocysteiny w moczu. Witamina B₁₂ wydalana jest głównie z kałem (3, 4).

Przyczyny niedoborów witaminy B₁₂

Niedobory witaminy B₁₂ mogą ujawniać się na skutek:

- niezbilansowania podaży witaminy B₁₂ w całodziennym pożywieniu z zapotrzebowaniem organizmu z powodu braku w diecie wystarczających ilości produktów spożywczych pochodzenia zwierzęcego;
- zaburzeń wchłaniania i wydalania tej witaminy wynikających z przebiegu wielu schorzeń lub gastrektomii;
- interakcji pomiędzy witaminą B₁₂ a przyjmowanymi przewlekle lekami.

Aktualne polskie normy spożycia witaminy B₁₂ na poziomie średniego zapotrzebowania wynoszą dla zdrowych, dorosłych kobiet i mężczyzn – 2 µg/dobę i są zgodne z normami dla osób dorosłych przyjętymi w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie oraz w większości krajów europejskich (5).

Kobalaminy występują w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego i największe ich ilości zawierają: wątroba zwierząt rzeźnych (25–110 µg/100 g, ryby (1–24,0 µg/100 g), mleko i produkty mleczne (0,3–2,6 µg/100 g), jaja (1,6 µg/100 g) i mięso (0,7–1,3 µg/100 g) (6). Wchłanianie się ok. 50% witaminy B₁₂ z ilości zawartej w pożywieniu (1). Udział poszczególnych grup produktów w pokryciu dziennego zapotrzebowania na witaminę B₁₂ jest następujący: mleko i produkty mleczne – 36%;

mięso i jego przetwory – 34%; ryby – 16% w racjach pokarmowych mężczyzn oraz 22% w racjach kobiet (7).

Pobranie witaminy B₁₂ z całodziennym pożywieniem w różnych krajach waha się w szerokich granicach i zależy głównie od warunków socjoekonomicznych oraz zwyczajów żywieniowych, przy czym najniższe jest w krajach gospodarczo słabo rozwiniętych. *Gertig i Przysławski* (8) podają, że zawartość kobalaminy w przeciętnej racji pokarmowej różnych krajów mieści się w granicach od 5 do 15 µg/dzień, przy czym w krajach rozwijających wynosi od 0,5 do 2,0 µg/dzień (8). *Henderson i współpr.* (7) zbadali, że w Wielkiej Brytanii średnie dzienne spożycie tej witaminy wynosi 6,5 µg w racjach pokarmowych mężczyzn i 4,8 µg w racjach kobiet. Ocenili także, że 0,5% populacji mężczyzn i 1% populacji kobiet dostarcza ten składnik odżywczy w ilościach niższych od zalecanej normy. Według badania WOBASZ prowadzonego w latach 2003–2005 w próbie losowej mieszkańców naszego kraju, w wieku 20–74 lat, średnie pobranie witaminy B₁₂ z pożywieniem wśród mężczyzn wynosiło 5,9 µg/dzień, a wśród kobiet 3,3 µg/dzień (9).

Trudności z realizacją zapotrzebowania na tą witaminę obserwuje się głównie wśród osób starszych. Są one wynikiem występującego często w tych grupach społeczeństwa niedożywienia ogólnego, którego przyczyną mogą być codzienne trudności z przygotowaniem urozmaiconych posiłków lub niechęć ich spożywania. Mogą one także być spowodowane występującymi w tym okresie życia przewlekłymi schorzeniami, nasilającymi zaburzenia trawienia i wchłaniania, charakterystyczne dla zmian fizjologicznych związanych z procesem starzenia się organizmu. W badaniach cytowanych przez *Andresa i współpr.* (10) wykazano, że niedostateczną podaż tej witaminy poniżej 2 µg/dzień stwierdza się u ponad 50% ludzi starszych mieszkających w USA, a liczba takich osób wzrasta wśród przebywających w zakładach opieki zdrowotnej. *Ryan-Harshman* (11) podaje, że u 20% ludzi po 50 r. życia występują niedobory witaminy B₁₂, a u 60% niedobory te wynikają z zaburzeń wchłaniania tej witaminy.

Z tego względu zaleca się, aby u ludzi starszych rutynowo prowadzona była diagnostyka zarówno w kierunku wykrywania niedoborów witaminy B₁₂ oraz ich przyczyn. Po ich stwierdzeniu, lekarz podejmuje decyzję czy konieczne jest podjęcie leczenia preparatami do iniekcji czy tylko zalecenie spożywania produktów, które są jej bogatym źródłem oraz przyjmowania suplementów diety zawierających odpowiednie dawki tej witaminy lub suplementów wielowitaminowych (12).

W przebiegu przewlekłych schorzeń, głównie przewodu pokarmowego, dochodzi do ujawnienia się stanów zapalnych błony śluzowej żołądka i jelit, aż do jej zaniku, następuje często obniżenie kwasowości soku żołądkowego, a te dolegliwości hamują syntezę zarówno białka R jak i czynnika IF, co ogranicza wchłanianie z pokarmów witaminy B₁₂ i to zarówno u ludzi starszych, jak i młodych. Niedobory witaminy B₁₂ mogą wystąpić w zaburzeniach wydzielniczych trzustki, w celiakii, w chorobie *Leśniewskiego–Crohna*, w chorobach zapalnych jelit, po resekcjach żołądka i jelit (13). W ostatnich latach coraz częściej zwraca się uwagę na powiązanie występowania niedoborów witaminy B₁₂ z zakażeniem *Helicobacter pylori*. *Kaplan i współpr.* (14) stwierdzili, że spośród 138 osób z niedoborem witaminy B₁₂ u 56% wykryto *H. pylori*. Przeprowadzona eradykacja infekcji spowodowała wzrost stężenia tej witaminy w surowicy krwi u 40 % badanych.

Podobnie jak u ludzi starszych także wśród wegetarian, a szczególnie wegan, mogą ujawnić się skutki niedoborów witaminy B₁₂. Weganie nie spożywają żadnych produktów pochodzenia zwierzęcego, a rośliny nie syntetyzują witaminy B₁₂, ani jej nie potrzebują, ani też nie magazynują. U ludzi żywiących się w taki sposób od wielu pokoleń wykształcają się genetycznie uwarunkowane mechanizmy, dzięki którym organizm wykorzystuje nawet niewielkie ilości tej witaminy. Alternatywnym jej źródłem jest synteza w jelitach przez bakterie. Śladowe ilości bakterii syntetyzujących kobalaminy mogą znajdować się na produktach roślinnych jako ich zanieczyszczenie. Laktoowegetarianie i laktowegetarianie dostarczają potrzebne organizmowi ilości tej witaminy z mlekiem, serami, jajkami. U wielu ścisłych wegetarian istnieje konieczność zastosowania suplementacji diety preparatami doustnymi zawierającymi odpowiednie dawki witaminy B₁₂, jeszcze przed wystąpieniem hematologicznych i neurologicznych skutków jej niedoborów (13, 15).

Niedobory witaminy B₁₂ mogą się ujawnić podczas przewlekłego przyjmowania niektórych leków doustnych, które niekorzystnie zmieniają jej wchłanianie i biodostępność. Najczęściej stwierdza się takie oddziaływanie podczas przyjmowania: antagonistów receptora histaminowego H₂ (cymetydyna, ranitydyna), leków stosowanych w chorobach zapalnych jelit (sulfasalazyna), inhibitorów pompy protonowej (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol.), kwasu acetylosalicylowego, kwasu *p*-aminosalicylowego, antybiotyków, kolchicyny, tlenku azotu oraz biguanidów, a szczególnie metforminy (1, 16).

Wpływ tego ostatniego leku na powstawanie niedoborów witaminy B₁₂ zasługuje na szersze omówienie z racji tego, że jest on stosowany powszechnie w leczeniu cukrzycy typu 2, w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi hipoglikemikami doustnymi, a także z insuliną. Zalecany jest chorym do przyjmowania w różnych dawkach i przyjmowany najczęściej przez długi okres. Zaleca się go na ogół bez wcześniejszej kontroli wskaźników niedoboru witaminy B₁₂ i bez uwzględnienia występowania czynników, które taki niedobór mogły wywołać. Od wielu już lat ukazują się publikacje w których klinicyści sygnalizują, że u 10–30% chorych z cukrzycą typu 2, leczonych metforminą, stwierdza się istotne obniżenie stężenia w surowicy krwi witaminy B₁₂, holotranskobalaminy II, a także kwasu foliowego, chociaż nie u wszystkich chorych spadek stężenia folianów jest istotny (17, 18, 19). U niektórych chorych prowadzi to w efekcie do wzrostu stężenia kwasu metylomalonowego i homocysteiny w surowicy krwi (19, 20, 21, 22). Wzrost stężenia homocysteiny w surowicy krwi chorych leczonych metforminą, jak wykazali *Mohammadi* i współpracownicy (21) można ograniczyć przez suplementację diety preparatami witaminy B₁₂ i/lub kwasu foliowego. Jest to ważne z uwagi na udowodnione miażdżycogenne działanie podwyższonego stężenia homocysteiny w krwi.

Mechanizm niekorzystnego wpływu metforminy na wchłanianie witaminy B₁₂ nie jest do końca wyjaśniony. Prawdopodobnie niedobór tej witaminy może być powodowany przerostem flory bakteryjnej jelit obserwowanym u chorych na cukrzycę, a nasilonym przez przyjmowanie leku z powodu zmniejszania się motoryki jelit, lub osłabienia wchłaniania glukozy (17). Inne badania wykazały, że metformina ma niekorzystny wpływ na błonowe receptory wychwyty czynnika IF zależne od jonów wapniowych (22). *Bauman* i współpracownicy (17) udowodnili, że suplementacja diety chorych leczonych metforminą preparatami wapnia (1,0 g/dzień przez 3 miesiące)

istotnie zwiększała stężenie holotranskobalaminy II w surowicy. Obecność jonów wapniowych jest niezbędna przy łączeniu się czynnika wewnętrznego z receptorami na powierzchni komórek jelita. Metformina konkuruje z wapniem w wiązaniu się z tymi receptorami. Niedobory wapnia są powszechne w wielu grupach społeczeństwa, szczególnie wśród osób nie spożywających mleka i jego przetworów. Autorzy ci nie stwierdzili w swoich badaniach przerostu bakterii jelitowych u chorych i uważają, że nie jest to najważniejszy mechanizm zmniejszania się stężenia witaminy B₁₂ w krwi podczas terapii metforminą.

Nie zdiagnozowany wcześniej niedobór witaminy B₁₂, z nieujawnionymi jeszcze objawami hematologicznymi, może u chorych wywołać poważne zaburzenia neurologiczne wynikające uszkodzenia funkcji centralnego i obwodowego układu nerwowego. Neuropatia obwodowa może być mylnie zdiagnozowana jako neuropatia cukrzycowa, a nie rozpoznanie przyczyny może spowodować dalsze uszkodzenia funkcji centralnego układu nerwowego (23). Niedobór witaminy B₁₂ jest istotnie zależny od czasu przyjmowania leku. *Marar* i współpr. (18) wykazali, że większa liczba chorych z niedoborem tej witaminy jest obserwowana wśród przyjmujących lek dłużej niż 5 lat.

Nasilenie niedoboru prawdopodobnie zależy także od dawki metforminy, chociaż nie zostało to jednoznacznie potwierdzone (20, 23). Zwraca się jednak uwagę, że istotne hipoglikemiczne działanie metforminy, a także brak spadków glukozy oraz korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy i profil lipidowy tego leku przemawiają za tym, aby nie przerywać leczenia mimo ujawnienia się niedoboru witaminy B₁₂ (23).

Reinstatler i współpr. (24) zbadali, że podczas długotrwałego przyjmowania metforminy konieczna jest suplementacja diety preparatami doustnymi witaminy B₁₂, ponieważ jej spożycie tylko z całodziennym pożywieniem nie jest skuteczne w likwidowaniu niedoborów wywołanych działaniem leku. Uważają oni, że dawki witaminy B₁₂ w suplementach diety powinny być wyższe niż 6 µg/dzień, czyli powinny przewyższać ilości na ogół zawarte w preparatach wielowitaminowych. *Philipsen* i współpr. (25) wykazali jednak, że częstość występowania niedoboru witaminy B₁₂ była istotnie niższa nawet u chorych, którzy stosowali suplementację diety preparatami wielowitaminowymi. *Bell* i współpr. (23) proponują chorym na cukrzycę leczonym przez wiele lat metforminą podawanie witaminy B₁₂ przynajmniej raz w roku w iniekcji domięśniowej. Sugerują także, suplementację diety preparatami wapnia, który jest niezbędny do przyswajania witaminy B₁₂, a jednocześnie może zmniejszyć dolegliwości związane z ubocznym działaniem leku wywołującym luźne stolce i biegunki.

Skutki niedoborów witaminy B₁₂

Kliniczne objawy niedoboru witaminy B₁₂ ujawniają się po kilku latach od wystąpienia zaburzeń wchłaniania lub braku jej w pożywieniu. Początkowo dość długo stężenie tej witaminy w osoczu mieści się w granicach norm fizjologicznych (powyżej 400 pg/cm³). W późniejszym okresie może się obniżać, a wzrastają dość znacznie stężenia w surowicy krwi homocysteiny i kwasu metylmalonowego, które obecnie uznawane są za czulsze wskaźniki awitaminozy B₁₂. Objawy neurologiczne,

hematologiczne i psychiatryczne ujawniają się po utracie ponad 90% zapasów tej witaminy zgromadzonych w wątrobie (26).

Niedobór witaminy B₁₂ wywołuje przede wszystkim zmiany neurologiczne, które są wynikiem zwyrodnienia rdzenia kręgowego, neuropatii obwodowej, neuropatii nerwu wzrokowego oraz otępienia. Objawy neurologiczne charakterystyczne dla tej awitaminozy to: drętwienie i mrowienie rąk i nóg, parestezje, zniesienie odruchów rozciągowych mięśni. Są one bardzo podobne do objawów charakterystycznych dla neuropatii obwodowej występującej u ludzi starszych i nie kojarzonej z niedoborem kobalaminy. Objawy wynikające z awitaminozy B₁₂ ujawniają się nagle i występują początkowo w obrębie dłoni, a następnie obejmują różne odcinki kończyn dolnych i górnych (27).

Zmiany hematologiczne spowodowane niedoborem witaminy B₁₂ określane są jako anemia złośliwa lub niedokrwistość *Addisona–Biermera*. W obrazie krwi obserwuje się nadmierną segmentację wielojądrzastych leukocytów, obecne są duże, owalne erythrocyty, występują: leukopenia, trombocytopenia. W osoczu obserwuje się podwyższone stężenie bilirubiny i zwiększoną aktywność dehydrogenazy mleczanowej. W szpiku kostnym występują zmiany megaloblastyczne. Zmiany te są podobne do skutków niedoboru folianów (26).

W nieleczonyj awitaminozie B₁₂, przy podwyższonym stężeniu homocysteiny, mogą się nasilać niekorzystne zmiany w układzie sercowo-naczyniowym wynikające z postępujących zmian miażdżycowych. Oprócz tego charakterystyczne jest silne osłabienie organizmu, stany zapalne języka i błony śluzowej jamy ustnej, stonkowo rzadko może się ujawnić żółtaczka. U chorych mogą występować i nasilać się stopniowo: demencja, zaburzenia pamięci, upośledzenie umysłowe, depresja, psychozy i halucynacje, zaburzenia widzenia (1,10, 11, 26).

Metody zapobiegania i leczenia utajonych niedoborów witaminy B₁₂ oraz anemii złośliwej

Metody postępowania w leczeniu niedoborów witaminy B₁₂ są zróżnicowane i zależą od ich przyczyn. Jeśli niedobór ten wynika z niskiej podaży tej witaminy w pożywieniu, co jest możliwe u ludzi starszych lub wegetarian, konieczne jest zalecenie wprowadzenia do diety tych produktów, które zawierają witaminę B₁₂ oraz ewentualną suplementację diety doustnymi preparatami w różnych dawkach, dopasowanych do nasilenia niedoboru i ewentualnych jego objawów. W suplementach diety zawartości witaminy B₁₂ są bardzo zróżnicowane od 5 do 50 µg/dzień, natomiast dawki terapeutyczne w lekach są wyższe od 50 do 5000 µg/dzień, podawane w dawce jednorazowej lub podzielonej. Doustne preparaty zawierające tą witaminę mogą być stosowane także przy zaburzeniach jej wchłaniania wynikających z interakcji z różnymi lekami nie obniżającymi kwasowości soku żołądkowego (2). *Dharmarajan* i wspólr. (26) sugerują, aby każdy niedobór witaminy B₁₂ początkowo korygowany był domięśniowo, a następnie jeśli to możliwe należy wprowadzać preparaty doustne lub donosowe. Zawsze jednak kiedy przyczyną niedoborów są: stany zapalne błony śluzowej żołądka i brak czynnika IF, a w konsekwencji zanik wchłaniania tej witaminy, konieczne jest leczenie wyłącznie preparatami domięśniowymi cyjankobalaminy. Początkowo w iniekcji stosuje się dawkę 1000 µg/dzień

przez ok. 7 dni, następnie taką dawkę podaje się raz w tygodniu przez ok. cztery tygodnie i po uzyskaniu poprawy stężenia witaminy B₁₂ w surowicy krwi stosuje się leczenie podtrzymujące, do końca życia podając chorym preparaty domięśniowo w dawkach 100–1000 µg/ miesiąc.

Podsumowanie

Z uwagi na istotne znaczenie dla zachowania prawidłowych funkcji układu nerwowego, krwiotwórczego, sercowo-naczyniowego odpowiedniego wysycenia organizmu witaminą B₁₂ konieczne jest codzienne jej dostarczanie z urozmaiconymi posiłkami zawierającymi produkty pochodzenia zwierzęcego. Niedobory tej witaminy mogą być wynikiem zaburzeń jej wchłaniania ujawniających się w procesie starzenia się organizmu, w przebiegu różnych schorzeń, ale także jako skutek interakcji pomiędzy przyjmowanymi przewlekłe lekami a składnikami pożywienia. Od kilkunastu już lat niepokój naukowców budzi niekorzystny wpływ metforminy na wchłanianie witaminy B₁₂. Jest to obecnie lek podstawowy w monoterapii i terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwwglukemicznymi oraz z insuliną, stosowany u coraz większej grupy chorych na cukrzycę typu 2. Liczba chorujących na to schorzenie z każdym rokiem się powiększa i mimo dość dużej dostępnej już wiedzy dotyczącej niedoborów witaminy B₁₂ w czasie długotrwałego leczenia metforminą dotychczas nie przyjęto zaleceń suplementacji diety chorych preparatami doustnymi tej witaminy zanim ujawnią się kliniczne objawy niedoborów.

J. Biernat, M. Bronkowska

INTERACTIONS WITH DRUGS – A SIGNIFICANT INDICATION FOR DIETARY
VITAMIN B₁₂ SUPPLEMENTATION

PIŚMIENNICTWO

1. *Leary F., Samman S.*: Vitamin B₁₂ in health and diseases. *Nutrients*, 2010; 2 (3): 299-316. – 2. *Jamison J.*: Clinical Guide to Nutrition and Dietary Supplements in Diseases Management. Churchill Livingstone, 2003; 709-713. – 3. *Schjønby H.*: Vitamin B₁₂ absorption and malabsorption. *Gut*, 1989; 30: 1686-1691. – 4. *Seetharam B., Alpers H.*: Absorption and transport of cobalamin (vitamin B₁₂). *Ann. Rev. Nutr.*, 1982; 2: 343-369. – 5. *Jarosz M., Bulhak-Jachymczyk B.* (red.), Normy żywienia człowieka, Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa, 2008; 433-446. – 6. *Kunachowicz H., Nadolna I., Iwanow K., Przygoda B.*: Wartość odżywcza wybranych produktów spożywczych i typowych potraw. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa, 2012; 123-125. – 7. *Henderson L., Irving K., Gregory J., Bates Ch.J., Prentice A., Parks J., Swan G., Farron M.*: National diet and nutrition survey: adults aged 19 to 64 years. Vol.3. Vitamin and mineral intake and urinary analytes. The Stationary Office, London, 2003. – 8. *Gertig H., Przysławski J.*: Bromatologia, Zarys nauki o żywności i żywieniu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Warszawa, 2006; 153-157. – 9. *Waśkiewicz A.*: Jakość żywienia i poziom wiedzy zdrowotnej u młodych dorosłych Polaków – badanie WOBASZ. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2010; 9 (2): 233-237. – 10. *Andres E., Loukili N.H., Noel E., Kaltenbach G., Abdelgheni M.B., Perrin A. E., Noblet-Dick M., Maloisel F., Schelienger J. L., Blickele J. F.*: Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*, 2004; 171(3): 251-259.
11. *Ryan-Harshman M.*: Vitamin B₁₂ and health. *Can. Fam. Physic.* 2008; 54 (4): 536-541. – 12. *Fletcher R.H., Fairfield K. M.*: Vitamins for chronic diseases prevention in adults, *JAMA*. 2002; 287(23): 3127-3129. – 13. *Hvas A-M., Nexø E.*: Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency. *Hematologica* 2006;

- 91: 1506-1512. – 14. *Kaptan K., Beyan C., Ural A.U., Cetin T., Avcu F., Gulsen M., Finci R., Yalcin A.*: *Helicobacter pylori* – Is it a novel causative agent in vitamin B₁₂ deficiency?. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 1349-1353. – 15. *Herbert V.*: Staging vitamin B₁₂ (cobalamin) status in vegetarians. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994; 54(supl.): 1213S-1222S. – 16. *Biernat J., Michalak M.*: Wpływ leków na przyswajalność i metabolizm składników odżywczych. W: *Zachwieja Z.* (red.) *Leki i pożywienie – interakcje.* MedPharm Wrocław, 2008. – 17. *Bauman W., Shaw S., Jayath E.*: Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin. *Diab. Care.* 2000; 23 (9): 1227-1231. – 18. *Marar O., Senturk S., Agha A., Thompson Ch., Smith D.*: The prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Roy. Coll. Surg. Ireland Stud. Med. J.* 2011; 4 (1): 16-20. – 19. *de Jager J., Kooy A., Leher Ph., Wulffele M.G., Van der Kolk J., Bets D., Verburg J., Donker A. J. M., Stehouwer C. D. A.*: Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B₁₂ deficiency: randomized placebo controlled trial. *BMJ.* 2010; 340: 2181-2188. – 20. *Wile D., Toth C.*: Association of metformin, elevated homocysteine and methylmalonic acid levels, and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy, <http://diabetes.diabetesjournals.org>. 2009.
21. *Mohammadi M., Amini M., Aminiorroay A., Rezvanian H., Kachuei A., Siyavash M., Saghand S.-R., Afkhami-Ardekani M.*: Effect of metformin and folic acid on plasma homocysteine level in type 2 diabetic patients. *Int. J. Med. Medic. Sci.* 2009; 1 (3): 088-090. – 22. *Hermann L. S., Nilsson B., Wettre S.*: Vitamin B₁₂ status of patients treated with metformin: a cross – sectional cohort study. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2004; 4(6): 401-406. – 23. *Bell D. S. H.*: Metformin – induced vitamin B₁₂ deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South. Med. J.* 2010; 103 (3): 265-267. – 24. *Reinstatler L., Qi Y.P., Williamson R.S., Garn J.V., Oakley G.P.*: Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B₁₂ supplements. The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006, *Diab. Care.* 2012; 35(2): 327-333. – 25. *Philipsen M., Ob R.C., Saguil A., Seebusen D. A., Seaquist D., Topolski R.*: The prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross – sectional study. *J. Am. Board Fam. Med.* 2009; 22(5): 528-534. – 26. *Dhamarajan T.S., Norkus E.P.*: Sposoby postępowania w stanach niedoboru witaminy B₁₂. *Medycyna po Dyplomie.* 2002; 11(1): 124-132. – 27. *Saperstein D.S., Barohn R. J.*: Neuropatia obwodowa z niedoboru kobalaminy, *Medycyna po Dyplomie.* 2004; 13(6): 79-87.

Adres: 51-630 Wrocław, ul. Chełmońskiego 37/41