

Witaminy neurotropowe – u kogo i jak stosować?

Neurotropic vitamins: who should take them and how?



mgr farm. Beata Rychlewska-Kłaput

specjalista farmacji szpitalnej

ORCID: 0009-0008-5877-1920

E-ISSN 2353-8597; ISSN 1231-028X; nr art. Lek.202404.02 © P

Abstract

Neurotropic vitamins, such as B₁, B₆, and B₁₂, are essential for the proper functioning of the nervous system. They are crucial for neurogenesis, myelination, neurotransmission, and regeneration, vital processes for brain development, cognitive function, and mental health. Deficiencies in these vitamins can result in mild and non-specific symptoms, as well as severe neurological complications (polyneuropathy, paresis, dementia), hematological problems (pernicious anemia) and other (seizures, optic nerve atrophy, and neuropsychiatric disorders). There are several common causes of these deficiencies, including inadequate dietary intake due to nutritional restrictions or alcoholism, and absorption issues caused by chronic gastrointestinal diseases and advanced age. In many cases, a deficiency affects the entire group of vitamins, while certain conditions make the body more prone to a deficit of a single vitamin, such as certain medications, kidney diseases, and autoimmune disorders.

Keywords: thiamine, pyridoxine, cobalamine, neurotropic vitamins, neuropathy, vitamin deficiency.

Streszczenie

Witaminy neurotropowe, w tym B₁, B₆ i B₁₂, są kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Ich udział w neurogenезie, mielinizacji, neurotransmisji i regeneracji czyni je niezbędnymi dla rozwoju mózgu, funkcji poznawczych i zdrowia psychicznego. Niedobór może prowadzić do łagodnych, niespecyficznych objawów, ale też poważnych powikłań neurologicznych (polineuropatia, niedowład, otępienie), hematologicznych (anemia złośliwa) i innych (drgawki, zanik nerwu wzrokowego, zaburzenia neuropsychiatryczne). Przyczyny deficytów to najczęściej niska podaż w diecie (restrykcje żywieniowe, alkoholizm) oraz problemy z wchłanianiem (przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, starszy wiek). W wielu przypadkach niedobór dotyczy całej grupy witamin, ale istnieją stany bardziej predysponujące do deficytu tylko jednej z nich (stosowanie niektórych leków, choroby nerek, choroby autoimmunologiczne). Odpowiednia profilaktyka i leczenie niedoborów witamin neurotropowych, bazujące na wiedzy o grupach ryzyka i czujności diagnostycznej, mogą skutecznie zapobiegać wielu poważnym powikłaniom.

Słowa kluczowe: tiamina, pirydoksyna, kobalamina, witaminy neurotropowe, neuropatia, niedobór witamin.

Wprowadzenie

Witaminy z grupy B tworzą zróżnicowaną chemicznie grupę związków o dwóch wspólnych cechach: rozpuszczalność w wodzie i funkcja kofaktorów lub prekursorów w kluczowych procesach metabolicznych komórek. Spośród 9 wi-

tamin B, tiamina (B₁), pirydoksyna (B₆) i kobalamina (B₁₂) odgrywają szczególną rolę w układzie nerwowym.

Witamina B₁ jest niezbędna w metabolizmie glukozy, gdyż dostarcza energii do procesów zachodzących w komórkach nerwowych, a także do produkcji

kwasów nukleinowych, neuroprzebieżników i osłonek mielinowych. Ponadto przypuszcza się, że witamina B₁ posiada właściwości antyoksydacyjne.

Witamina B₆ działa jako koenzym w syntezie neuroprzebieżników (dopamina, serotonina, GABA), kluczowych dla komunikacji między komórkami nerwowymi. Chroni też układ nerwowy przed szkodliwym działaniem glutamianu.

Witamina B₁₂ bierze udział w syntezie osłonek mielinowych otaczających i chroniących nerwy obwodowe, ułatwiając ich regenerację.

Funkcje witamin neurotropowych wzajemnie się uzupełniają. Niedobór którejkolwiek z nich może zaburzyć ich równowagę i prowadzić do szeregu problemów zdrowotnych [1-4].

Objawy niedoboru witamin neurotropowych

Niedobór witamin neurotropowych może wynikać z ich niedostatecznej podaży, upośledzonego wchłaniania lub nadmiernej utraty (w przypadku tiaminy, np. u chorych dializowanych). Objawy niedoboru zazwyczaj pojawiają się po kilku tygodniach lub miesiącach, ale w przypadku witaminy B₁₂ mogą się opóźnić nawet o kilka lat (zależnie od zgromadzonych wcześniej zapasów w wątrobie).

Pierwsze objawy są zwykle niespecyficzne (np. zmęczenie, osłabienie), a bardziej charakterystyczne dolegliwości pojawiają się w późniejszym stadium (szczegóły w tab. 1).

Przyczyny niedoborów witamin neurotropowych; czynniki ryzyka

Niedobór witamin neurotropowych najczęściej wynika z diety ubogiej w te składniki (restrykcje żywieniowe, anoreksja, trudności w przyjmowaniu pokarmów), z problemów z wchłanianiem w chorobach przewodu pokarmowego, po operacjach bariatrycznych, resekcji żołądka lub wskutek przyjmowania niektórych leków. Choć często deficyt tych witamin występuje równocześnie, istnieją schorzenia predysponujące do niedoboru konkretnej z nich [5-11].

Witamina B₁

W krajach wysoko rozwiniętych najczęstszą przyczyną niedoboru tiaminy jest przewlekłe nadużywanie alkoholu. U 80% osób z alkoholizmem dochodzi do jej niedoboru. Dzieje się tak, ponieważ alkohol utrudnia wchłanianie tiaminy z przewodu pokarmowego, wyczerpuje jej zapasy w wątrobie, a także zaburza fosforylację tiaminy, uniemożliwiając jej wykorzystanie przez organizm. Dodatkowo osoby uzależnione od alkoholu często mają niedobory innych składników odżywczych, w tym tiaminy, ze względu na nieodpowiednią dietę.

Uboga dieta, oparta na wysoko oczyszczonych produktach węglowodanowych (ryż polerowany, biała mąka, cukier), jest przyczyną niedoborów głównie w krajach rozwijających się.

Osoby zakażone wirusem HIV są bardziej narażone na niedobór tiaminy i jego poważne konsekwencje, m.in. beri-beri i zespół Wernickego-Korsakowa. Związek ten prawdopodobnie wynika z niedożywienia, będącego skutkiem katabolicznego stanu towarzyszącego AIDS [5-6].

Niektóre badania wskazują, że poziom tiaminy w osoczu osób z cukrzycą jest o 50–75% niższy niż u zdrowych ochotników, co prawdopodobnie wynika z większej eliminacji tej witaminy przez nerki [12,13].

Witamina B₆

Niedobór witaminy B₆ również dotyczy osób uzależnionych od alkoholu. Aldehyd octowy, produkt metabolizmu etanolu, zmniejsza tworzenie fosforanu pirydoksalu (aktywnej formy witaminy B₆) oraz zwiększa jego eliminację z organizmu. Niskie stężenia pirydoksyny w osoczu obserwuje się także u pacjentów w przebiegu:

- przewlekłych chorób nerek, dializoterapii, po przeszczepie;
- chorób autoimmunologicznych (reumatoidalnego zapalenie stawów, celiakii, choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego);
- przewlekłej terapii padaczki niektórymi lekami (kwas walproinowy, karbamazepina, fenytoina) [7,8].

Witamina B₁₂

Osoby starsze, po 75. r.ż., są szczególnie narażone na niedobór witaminy B₁₂. Związane jest to z zaburzeniem jej wchłaniania w tej grupie wiekowej wskutek obniżonej kwasowości soku żołądkowego i zmniejszonego wytwarzania czynnika wewnętrznego (ang. *intrinsic factor*, IF),

często w przebiegu zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka lub infekcji *Helicobacter pylori*. Deficyt kobalaminy w osoczu stwierdza się u 10–15% osób po 75. r.ż. (u 30–40% pensjonariuszy instytucji opiekuńczych), a subkliniczny niedobór może dotyczyć nawet ponad 30% pacjentów.

Tabela 1. Objawy niedoboru witamin neurotropowych [5-11]

Objawy niedoboru		
B ₁	B ₆	B ₁₂
Objawy ogólne		
<ul style="list-style-type: none"> • utrata masy ciała • utrata apetytu 	<ul style="list-style-type: none"> • zmęczenie • częste infekcje 	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie • duszność, niska tolerancja wysiłku • bladożółte zabarwienie skóry • utrata apetytu
Objawy neurologiczne i neuropsychiatryczne		
<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia pamięci • osłabienie siły mięśniowej • choroba beri-beri „sucha” (polineuropatia) • encefalopatia Wernickego (spowolnienie psychomotoryczne, oczopląs, ataksja, zaburzenia świadomości) • psychoza Korsakowa (poważna utrata pamięci świeżej, dezorientacja i konfabulacja) 	<ul style="list-style-type: none"> • neuropatia obwodowa • u niemowląt wyostrenie słuchu i drgawki • drażliwość, splątanie • nieprawidłowości w zapisie EEG 	<ul style="list-style-type: none"> • osłabienie siły mięśniowej, hiporeflexja • parestezje • zaburzenia czucia wibracji, ułożenia, czucia skórnoego • zaburzenia chodu • spastyczność, niedowład • defekty poznawcze do otępienia włącznie • zaburzenia pamięci • zanik nerwu wzrokowego, utrata słuchu • zaburzenia nastroju, mania, depresja, halucynacje
Objawy inne		
<ul style="list-style-type: none"> • choroba beri-beri „mokra” (zastoinowa niewydolność serca) 	<ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistość normocytowa, mikrocytowa lub sideroblastyczna • łojotokowe zapalenie skóry • zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka, pęknięcie kącików ust 	<ul style="list-style-type: none"> • anemia złośliwa (niedokrwistość megaloblastyczna) • dolegliwości dyspeptyczne • zaparcia, biegunki • zaburzenia poczucia smaku • zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka • spadek libido, niepłodność

Najwięcej objawów niedoboru witaminy B₁₂ obserwuje się u osób z anemią złośliwą. Jest to choroba autoimmunologiczna, w której organizm wytwarza przeciwciała skierowane przeciwko komórkom okładzinowym śluzówki żołądka, produkującym czynnik wewnętrzny lub przeciw temu czynnikowi.

Wegetarianie (rzadziej) i weganie (częściej) są narażeni na niedobór witaminy B₁₂, ponieważ jej jedynym źródłem w diecie są produkty pochodzenia zwierzęcego. W takich przypadkach konieczna jest suplementacja lub spożywanie produktów wzbogacanych witaminą B₁₂ [1,9,10-11].

Diagnostyka

Postępowanie w niedoborze witamin powinno zawsze obejmować zarówno poszukiwanie przyczyn, jak i wyrównywanie deficytów. W przypadku tiaminy i pirydoksyny obraz kliniczny oraz analiza czynników ryzyka przy pozytywnej odpowiedzi na leczenie zwykle pozwala postawić diagnozę. Niedobór kobalaminy dodatkowo potwierdzają oznaczenia laboratoryjne. Należy kontrolować poziom witaminy B₁₂ u wszystkich chorych z restrykcjami dietetycznymi, w szczególności podczas stosowania przewlekłej diety wegańskiej, w przebiegu przewlekłych chorób przewodu pokarmowego, a także u pacjentów po operacjach resekcji żołądka i zabiegach bariatrycznych. Okresowej kontroli wymagają również pacjenci, którzy przewlekle przyjmują leki wpływające na biodostępność kobalaminy, w szczególności metforminę w cukrzycy, lewodopę w chorobie Parkinsona oraz leki

obniżające kwasowość żołądka (inhibitory pompy protonowej i blokery receptora H2). Przesiewową ocenę laboratoryjną można rozważyć u pacjentów starszych, z wielochorobowością i niedożywieniem [5,8,9,11].

Profilaktyka

Ze względu na potencjalnie poważne konsekwencje zdrowotne, jakie mogą wynikać z niedoboru witamin neurotropowych, profilaktyka staje się kluczowym elementem dbania o zdrowie. Analiza czynników ryzyka i czujność diagnostyczna pozwalają na wczesne wykrycie problemu i wdrożenie odpowiedniego postępowania. W niektórych przypadkach konieczna jest profilaktyczna suplementacja omawianych witamin. Tabela 2 przedstawia sytuacje kliniczne, w których zalecane jest przyjmowanie preparatów witaminowych jako profilaktyki niedoborów.

Zagadnienia praktyczne – nurtujące pytania

Czy poziom witaminy B₁₂ w surowicy mieszczący się w granicach normy wyklucza jej niedobór?

W badaniach laboratoryjnych oznacza się stężenie witaminy B₁₂ związanej z białkami transportującymi. Stężenie to nie odzwierciedla rzeczywistych zapasów witaminy w organizmie. Fałszywe wyniki laboratoryjne mogą wynikać z nadmiernej produkcji białek transportujących kobalaminę, co ma miejsce np. w schorzeniach mieloproliferacyjnych czy chorobach wątroby. Poza tym na krótko

Tabela 2. Wskazania do suplementacji witamin neurotropowych w ramach profilaktyki niedoborów [14-16]

Witamina	Wskazanie do suplementacji	Proponowane dawkowanie u osób dorosłych
B ₁	<ul style="list-style-type: none"> choroba alkoholowa stan po resekcji żołądka lub po zabiegu bariatrycznym 	100–150 mg/dzień 25–100 mg/dzień
B ₆	<ul style="list-style-type: none"> terapia izoniazydem 	25–50 mg/dzień
B ₁₂	<ul style="list-style-type: none"> dieta wegańska stan po resekcji żołądka lub po zabiegu bariatrycznym 	50 µg/dzień lub 2000 µg/tydzień

przed wystąpieniem objawów niedoboru dochodzi do funkcjonalnego (metabolicznego) deficytu witaminy B₁₂ w komórkach i jednoczesnego wzrostu poziomu homocysteiny, związku o działaniu aterogennym i prozakrzepowym.

Bezpośredni pomiar poziomu homocysteiny lub kwasu metylomalonowego jest dokładniejszym odzwierciedleniem statusu funkcjonalnego witaminy B₁₂ [11,17]. Obecnie przy podejrzeniu niedoboru witaminy B₁₂ zaleca się równoległe oznaczenie poziomu homocysteiny i/lub kwasu metylomalonowego, które są podwyższone u 90% chorych z niedoborem B₁₂. Ma to szczególne znaczenie u chorych z niskim, ale jeszcze w zakresie normy, stężeniem tej witaminy [9,11].

Jaka forma witaminy B₁₂ jest najlepsza do suplementacji?

Wybór odpowiedniej formy witaminy B₁₂ do suplementacji może być trudny ze względu na dostępność różnych preparatów na rynku. Poniżej przedstawiono analizę dostępnych opcji, uwzględniając stabilność, bezpieczeństwo, skuteczność oraz biodostępność.

Stabilność i bezpieczeństwo

Na rynku dominują preparaty z cyjanokobalaminą. Cechuje się ona większą stabilnością w porównaniu do metylkobalaminy, co ułatwia przechowywanie i produkcję [18]. Dodatkowo badania nad bezpieczeństwem i skutecznością cyjanokobalaminy są bardziej obszerne i udokumentowane. Jedynie w przypadku niewydolności nerek preparaty cyjanokobalaminy są niewskazane ze względu na ryzyko powstania toksycznych metabolitów [19].

Droga podania

Obecnie doustne preparaty witaminy B₁₂ uznaje się za równie skuteczne w leczeniu niedoborów witaminy B₁₂ jak wstrzyknięcia domięśniowe, pod warunkiem stosowania odpowiedniej dawki (minimum 1000 µg/dobę) [11,20]. Wyjątek stanowią pierwsze etapy leczenia anemii złośliwej, gdzie stosuje się preparaty parenteralne.

W leczeniu podtrzymującym tej choroby również można stosować terapię doustną [11].

Rodzaj preparatu

Najkorzystniej jest przyjmować witaminę B₁₂ w formie jednoskładnikowego preparatu, gdyż w przypadku multiwitaminy istnieje duże ryzyko interakcji z innymi składnikami [21]. Tabletki do ssania, żucia czy spreje podjęzykowe są lepszym wyborem niż tabletki połykane w całości ze względu na wyższą biodostępność. Wchłanianie witaminy B₁₂ może wzrosnąć nawet dziesięciokrotnie, gdy zmiesza się ona ze śliną, ponieważ wydzielane przez gruczoły ślinowe białko (transkobalamina) pomaga bezpiecznie transportować kobalaminę przez przewód pokarmowy do miejsca wchłaniania [22,23].

Na co wskazuje podwyższony poziom witaminy B₁₂ w surowicy?

Jeśli pacjent przyjmuje preparaty z witaminą B₁₂, wysoki poziom tej witaminy w surowicy może się utrzymywać kilka dni od ostatniej dawki. Nie odzwierciedla on rzeczywistych zapasów kobalaminy w organizmie. Zaleca się wykonanie oznaczenia poziomu witaminy B₁₂ zawsze minimum 3 dni od przyjęcia ostatniej dawki. Wśród innych przyczyn zbyt wysokiego poziomu B₁₂ wyróżnia się:

- niewydolność nerek;
- choroby wątroby – np. w przebiegu alkoholizmu, jak też ostre zapalenie wątroby, marskość wątroby;
- choroby hematologiczne – ostra i przewlekła białaczka szpikowa, czerwienica prawdziwa, włóknienie szpiku kostnego;
- choroby nowotworowe – rak wątrobowokomórkowy, nowotwory jelita grubego, nowotwory piersi, wtórne (przerzutowe) guzy wątroby [11,25].

Wszystkie te stany mogą maskować rzeczywisty niedobór witaminy B₁₂ w organizmie. Z jednej strony suplementacja może być tak naprawdę konieczna, a z drugiej – sam podwyższony poziom witaminy może wskazywać na ukryte procesy chorobowe, które wymagają pogłębienia diagnostyki.

Jakie leki wpływają na poziom witamin neurotropowych?

Poziom tiaminy może ulec zmniejszeniu wskutek przyjmowania diuretyków pętlowych, a także podczas chemioterapii fluorouracyłem.

Izoniazyd, lek stosowany w leczeniu gruźlicy, może powodować niedobór witaminy B₆. Z tego powodu wszystkim pacjentom przyjmującym izoniazyd zaleca się suplementację witaminy B₆, aby zapobiec neuropatii [16]. Niektóre leki przeciwpadaczkowe, takie jak kwas walproinowy, karbamazepina i fenytoina nasilają metabolizm witaminy B₆ i prowadzą do zmniejszenia jej stężenia oraz równoczesnego wzrostu poziomu homocysteiny we krwi. Ponieważ terapia tymi lekami zwykle jest długotrwała, naraża pacjenta na skutki niedoboru witaminy B₆ (w tym napady padaczkowe), a także wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [8,24].

Pacjenci przewlekle przyjmujący metforminę i leki obniżające kwasowość żołądka (inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂) mogą mieć deficyt witaminy B₁₂ z powodu jej upośledzonego wchłaniania [9].

Podsumowanie

Witaminy neurotropowe (B₁, B₆ i B₁₂) są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego, wpływając na jego rozwój, funkcje poznawcze i zdrowie psychiczne. Niedobór może prowadzić do łagodnych objawów, ale też poważnych powikłań neurologicznych, hematologicznych i innych. Przyczyny deficytu to najczęściej niska podaż w diecie lub problemy z wchłanianiem. W wielu przypadkach niedobór dotyczy całej grupy witamin, ale istnieją stany predysponujące do deficytu tylko jednej z nich. Odpowiednia profilaktyka i leczenie na bazie wiedzy o grupach ryzyka i czujności diagnostycznej mogą skutecznie zapobiegać powikłaniom.

Nadesłano: 25-04-2024

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolisce.pl

Piśmiennictwo:

- Calderón-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci. Ther.* 2020;26(1):5–13. doi: 10.1111/ens.13207.
- Paez-Hurtado A.M., Cortes-Albornoz M.C., Rodríguez-Gomez D.A., Calderón-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. B vitamins on the nervous system: A focus on peripheral neuropathy. *W: Vitamins and Minerals in Neurological Disorders.* Elsevier, 2023, s. 643–657. doi: 10.1016/B978-0-323-89835-5.00013-2.
- Baltrusch S. The Role of Neurotropic B Vitamins in Nerve Regeneration. *BioMed Res. Int.* 2021 lip., s. 1–9. doi: 10.1155/2021/9968228.
- Stein J., Geisel J., Obeid R. Association between neuropathy and B-vitamins: A systematic review and metaanalysis. *Eur. J. Neurol.* 2021;28(6): 2054–2064. doi: 10.1111/ene.14786.
- National Institute of Health. Thiamin – Fact Sheet for Health Professionals. Dostęp: 16 kwietnia 2024. [Online]. Dostępne na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Thiamin-HealthProfessional/>
- MSD Manual Professional Edition. Thiamin Deficiency - Nutritional Disorders. Dostęp: 16 kwietnia 2024. [Online]. Dostępne na: <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency,-dependency,-and-toxicity/thiamin-deficiency>.
- MSD Manual Professional Edition. Vitamin B6 Deficiency and Dependency - Nutritional Disorders. Dostęp: 16 kwietnia 2024. [Online]. Dostępne na: <https://www.msdmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency,-dependency,-and-toxicity/vitamin-b6-deficiency-and-dependency>.
- National Institute of Health. Vitamin B6 – Fact Sheet for Health Professionals. Dostęp: 16 kwietnia 2024. [Online]. Dostępne na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional/>
- National Institute of Health. Vitamin B12 – Fact Sheet for Health Professionals. Dostęp: 16 kwietnia 2024. [Online]. Dostępne na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
- Green R. i in. Vitamin B12 deficiency. *Nat. Rev. Dis. Primer* 2017;3(1):17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40.
- Sławek J., Araszkiewicz A., Stefańska-Windyga E., Wojszel Z.B., Bialecka M. Zaburzenia związane z niedoborem witaminy B12 – diagnostyka i postępowanie. Zalecenia interdyscyplinarnej grupy ekspertów. *Pol. Przegląd Neurol.* 2023;19(2), art. nr 2. doi: 10.5603/PPN.a2023.0008.
- Thornalley P.J. i in. High prevalence of low plasma thiamine concentration in diabetes linked to a marker of vascular disease. *Diabetologia* 2007;50(10):2164–2170. doi: 10.1007/s00125-007-0771-4.
- Al-Attas O.S., Al-Daghi N., Malfadda A.A., Abd-Alrahman S.H., Sabico S. Blood thiamine and its phosphate esters as measured by high-performance liquid chromatography: levels and associations in diabetes mellitus patients with varying degrees of microalbuminuria. *J. Endocrinol. Invest.* 2012;35(11):951–956. doi: 10.3275/8126.
- Vitamin B12: The Latest Research | NutritionFacts.org. Dostęp: 24 kwietnia 2024. [Online]. Dostępne na: <https://nutritionfacts.org/topics/vitamin-b12/>
- Vitaminum B1 Charakterystyka Produktu Leczniczego.
- Centers for Disease Control and Prevention. Treatment for TB Disease. Dostęp: 8 kwietnia 2024. [Online]. Dostępne na: <https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/tbdisease.htm>.
- Hannibal L., i in. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B12 Deficiency. *Front. Mol. Biosci.* 2016;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027.
- Obeid R., Fedosov S.N., Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015;59(7):1364–1372. doi: 10.1002/mnfr.201500019.
- Spence J.D. Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr. Res. N. Y. N* 2016;36(2):109–116. doi: 10.1016/j.nutres.2015.10.003.
- Wang H., Li L., Qin L.L., Song Y., Vidal-Alaball J., Liu T.H. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;3(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3.
- Kondo H., Binder M.J., Kolhouse J.F., Smythe W.R., Podell E.R., Allen R.H. Presence and formation of cobalamin analogues in multivitamin-mineral pills. *J. Clin. Invest.* 1982;70(4):889–898. doi: 10.1172/jci110685.
- Crane M.G., Sample C., Patchett S., Register U.D. Vitamin B12 Studies in Total Vegetarians (Vegans). *J. Nutr. Med., sty.* 1994. doi: 10.3109/13590849409003591.
- G. Rizzo i in. Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients* 2016;8(12):767. doi: 10.3390/nu8120767.
- Tong Y. Seizures caused by pyridoxine (vitamin B6) deficiency in adults: A case report and literature review. *Intractable Rare Dis. Res.* 2014;3(2):52–56. doi: 10.5582/irdr.2014.01005.
- Shipton M.J., Thachil J. Vitamin B12 deficiency – A 21st century perspective. *Clin. Med.* 2015;15(2):145–150. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-145.