

Witaminy

BEATA PRZYGODA, REGINA WIERZEJSKA, EWA MATCZUK, WOJCIECH KŁYS

Witaminy są związkami organicznymi o różnorodnej budowie chemicznej. Występują dość powszechnie w żywności zarówno pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego.

Substancje te nie dostarczają energii, nie są też strukturalnymi składnikami tkanek, jednakże są niezbędne do właściwego wzrostu i rozwoju człowieka, pomimo że organizm potrzebuje ich w niewielkich ilościach. Większość witamin człowiek musi pobrać z pożywieniem, tylko niektóre z nich mogą być syntetyzowane w organizmie, np. witamina D powstaje wyniku syntezy skórnej, niacyna może tworzyć się z tryptofanu, a kilka innych jest syntetyzowanych przez mikrobiotę jelitową.

Niedobory witamin (hipowitaminozy) prowadzą do różnych nieprawidłowości w funkcjonowaniu organizmu. Długotrwałe i głęboki niedobór danej witaminy powoduje choroby (awitaminozy), np. skorbut – brak witaminy C, pelagra – brak niacyny. Nadmierne spożycie niektórych witamin może być szkodliwe i powodować niekorzystne zaburzenia zwane hiperwitaminozą.

Z uwagi na fakt dużego zróżnicowania tej grupy składników odżywczych zarówno pod względem budowy chemicznej, jak również oddziaływania na organizm, powszechnie stosuje się podział na witaminy rozpuszczalne w tłuszczu (A, D, E, K) oraz na witaminy rozpuszczalne w wodzie (witamina C, tiamina, ryboflawina, niacyna, witamina B₆, foliany, witamina B₁₂, biotyna, kwas pantotenowy). Biorąc pod uwagę budowę chemiczną witamin, dzieli się je na zawierające azot w cząsteczce (witaminy grupy B) oraz niezawierające azotu (A, D, E, K, C). Większość witamin jest związkami heterocyklicznymi. Natomiast witamina K to związek aromatyczny, witaminy A i D są związkami alicyklicznymi, a kwas pantotenowy ma budowę alifatyczną. Ponadto tiamina i biotyna zawierają w cząsteczce siarkę, a witamina B₁₂ – kobalt.

WITAMINA A

Definicje

Termin witamina A obejmuje all-trans retinol (zwany również retinolem) i jego pochodne: retinal, kwas retinolowy oraz estry retinyli (palmitynian, propionian, octan). Aktywność biologiczną witaminy A wykazują niektóre karotenoidy (β -karoten, α -karoten i β -kryptoksantina) posiadające w cząsteczce przynajmniej jeden niepodstawiony pierścień β -jononu, określane są one mianem prowitaminy A (1–5). β -karoten jest najsilniejszym prekursorem witaminy A. Dostarczony z pożywieniem jest przekształcany w jelicie cienkim do retinalu, który jest następnie redukowany do retinolu (3, 6).

W celu określenia zawartości witaminy A w spożytej żywności uwzględnia się ilość retinolu, jak i ilość tej witaminy powstałą ze spożytych karotenoidów. Wyraża się ją w równoważnikach retinolu (RE), stosując odpowiednie współczynniki przeliczeniowe. Biorąc pod uwagę absorpcję karotenoidów i ich biokonwersję do retinolu, zaproponowano współczynniki konwersji 1:6 dla β -karotenu i 1:12 dla innych prowitaminowych karotenoidów (5, 7–9). W ostatnich latach ukazały się prace dotyczące badań biodostępności β -karotenu z różnej żywności pochodzenia roślinnego. Na podstawie uzyskanych wyników, autorzy proponowali przyjęcie innych zmniejszonych współczynników konwersji, np. 1:12 dla β -karotenu i 1:24 dla innych prowitaminowych karotenoidów (cyt. za 5). Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergenów w swojej opinii z 2015 r. uznał istniejące dowody za niewystarczające, z uwagi na dużą zmienność współczynników konwersji (równoważności) β -karoten/retinol, aby wprowadzić zmianę współczynników konwersji zaproponowaną przez SCF (Scientific Committee for Food) w 1993 r. dla populacji europejskiej, według których 1 μ g równoważnika retinolu (RE) jest równy 1 μ g retinolu, 6 μ g β -karotenu i 12 μ g innych prowitaminowych karotenoidów (5, 10).

Funkcje fizjologiczne witaminy A

Formami witaminy A występującymi w organizmie człowieka w przeważającej ilości są retinol i estry retinyli. Retinol jest postacią transportową i prekursorem aktywnego transkrypcyjnie metabolitu kwasu all-trans-retinowego, natomiast estry retinyli są podstawową formą magazynowania witaminy A. Ich zapas znajduje się w wątrobie, w przypadku zapotrzebowania uwalniany jest z nich retinol (3, 5, 11).

Witamina A jest niezbędna w procesie widzenia. Jest składnikiem rodopsyny (11-cis-retinal), białka występującego w siatkówce oka, uczestniczącego w tym procesie. Witamina A odgrywa istotną rolę w podziałach i różnicowaniu komórek oraz w utrzymaniu ich prawidłowej struktury. Jest czynnikiem wpływającym na wytworzenie komórek rozrodczych, jak również embriogenezę i rozwój płodu. Zapewnia prawidłowe działanie układu immunologicznego. Ponadto witamina ta przyczynia się do utrzymania prawidłowego stanu naskórka, regulując proces złuszczenia i wymiany zewnętrznych warstw komórek (3, 12–14). W badaniach klinicznych wykazano, że stosowanie retinolu miejscowo skutecznie redukuje zmarszczki i pomaga zachować młody wygląd. Miejscowo stosowane retinoidy poprawiają teksturę skóry, zwiększając grubość naskórka i skóry właściwej. Ponadto leczenie skóry retinolem zwiększa w naskórku akumulację kwasu hialuronowego, odgrywającego zasadniczą rolę w nawilżaniu naskórka. Badania

wykazały, że witamina A i jej metabolity mogą poprawiać kondycję skóry, która starzeje się zarówno pod wpływem czynników chronologicznych, jak i ekspozycji na słońce, stymulując tworzenie nowego kolagenu i zapobiegając jego rozpadowi. Stosowany miejscowo retinol wykazał działanie przeciwstarzeniowe skóry (15–17).

Witamina A posiada właściwości przeciwutleniające, szczególnie β -karoten, który chroni przed działaniem reaktywnych form tlenu (2, 3).

Źródła w żywności i spożycie witaminy A

Witamina A występuje w żywności pochodzenia roślinnego w postaci prowitamin A, zwłaszcza β -karotenu. Jego bogatym źródłem są warzywa (marchew, natka pietruszki, szpinak, jarmuż, brokuły, dynia, bataty, papryka, cykoria, kolendra, por) i owoce (morele, brzoskwinie, mango, czerwone grejpfruty, papaje). Pewne ilości β -karotenu znajdują się w mleku i jego przetworach, jajach oraz maśle. Retinol i jego pochodne występują w produktach pochodzenia zwierzęcego. Duże ilości – w podrobach, szczególnie w wątrobie, jajach, serach podpuszczkowych dojrzewających, maśle oraz niektórych rybach morskich (18). W Polsce istotnym źródłem witaminy A są obowiązkowo wzbogacane tłuszcze do smarowania pieczywa, z wyjątkiem tłuszczu mlecznego (19).

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa krajowego z ostatnich lat wykazała, że brakuje kompleksowych badań populacyjnych dotyczących spożycia witamin, w tym witaminy A. Wyniki badań prowadzonych w wybranych grupach ludności wykazały w większości przypadków, że spożycie witaminy A pokrywało, a nawet przekraczało normy żywienia na tę witaminę (20–31), np. w badaniach sposobu żywienia i stanu odżywienia prowadzonych w ramach Narodowego Programu Zdrowia w 2017–2020 średnie spożycie tej witaminy przez osoby dorosłe wynosiło 1138 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (32), przez osoby w wieku podeszłym 1115 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (33), a przez kobiety w ciąży 1354 $\mu\text{g}/\text{dobę}$ (34).

Zapotrzebowanie organizmu na witaminę A

Zapotrzebowanie na witaminę A jest zróżnicowane i zależy m.in. od wieku, płci oraz stanu fizjologicznego. Wzrost zapotrzebowania na witaminę A obserwuje się u osób z chorobami układu pokarmowego, podczas długotrwałego stresu i infekcji oraz przy stosowaniu diety zawierającej bardzo małe ilości tłuszczu (5–10 g/dobę) (35). Przyjmuje się, że stężenie retinolu w osoczu niższe od 0,70 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (20 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) oznacza subkliniczny niedobór witaminy A u dzieci i dorosłych, a stężenie < 0,35 $\mu\text{mol}/\text{l}$ (10 $\mu\text{g}/\text{dobę}$) na poważny niedobór (36, 37). „Minimalna akceptowalna rezerwa wątrobowa szacowana na 20 μg retinolu/g wątroby, opiera się na stężeniu, przy którym: nie obserwuje się klinicznych objawów niedoboru, utrzymuje się odpowiednie stężenie retinolu w osoczu, obserwuje się indukowane wydalenie witaminy A z żółcią oraz istnieje ochrona przez niedoborem witaminy A przez około 4 miesiące, gdy dana osoba spożywa dietę ubogą w witaminę A” (cyt. za 38). Niektórzy badacze przyjęli stężenie witaminy A w wątrobie wynoszące 0,07 $\mu\text{mol}/\text{g}$ wątroby (co odpowiada 20 μg retinolu/g wątroby) u osób dorosłych jako wartość graniczną niedoboru witaminy A w wątrobie. Pojawiają się też głosy wskazujące, że „nasylenie” u ludzi występuje w zakresie stężeń 0,07–0,105 $\mu\text{mol}/\text{g}$. Panel ekspertów ds. witaminy A Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) zalecił stosowanie wartości stężenia 0,1 $\mu\text{mol}/\text{g}$ masy wątroby w badaniach, w których ocenia

się stan witaminy A w organizmie (38). W stanach zapalnych obserwuje się zmniejszone wchłanianie witaminy A w jelitach. Zmniejsza się również uwalnianie retinolu z wątroby, co może ograniczać dostępność witaminy A w tkankach, np. w siatkówce. Podczas infekcji witamina A może być tracona w znacznych ilościach z moczem. U dzieci i osób dorosłych chorych na choroby zakaźne, np. odrę, malarię, biegunki, HIV (Human Immunodeficiency Virus), stwierdzono niską zawartość retinolu w osoczu, tj. hiporetinolemię (39).

W ostatnich latach prowadzone są liczne badania dotyczące wpływu witamin na rozwój i przebieg COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). Jedne – wykazały graniczne lub niedoborowe stężenia retinolu we krwi (retinol $< 0,20$ mg/l lub $< 0,70$ μ mol/l) u osób z COVID-19, związane z pogorszeniem wyników klinicznych. W innych – niższe średnie wartości tej witaminy zidentyfikowano w grupach objawowych COVID-19 w porównaniu z grupami bezobjawowymi lub rekonwalescencyjnymi, które wykazały gorsze wyniki kliniczne. Uzyskane wyniki sugerują możliwy związek między stężeniem retinolu w organizmie człowieka a przebiegiem choroby COVID-19. Istnieje jednak wyraźna potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych w celu wyjaśnienia roli witaminy A w procesie patofizjologicznym COVID-19 (40, 41).

Witamina A powinna być spożywana w odpowiednich ilościach. Nadmierna jej podaż w formach, w których znajduje się w suplementach diety i źródłach zwierzęcych (wątroba zwierzęca, olej z wątroby ryb, nabiał i jaja), wiąże się z efektami wieloukładowymi, które mogą obejmować resorpcję kości i hiperkalcemię (42).

W przypadku karotenoidów wyniki badań epidemiologicznych są rozbieżne. Jedne wskazują na korzyści zdrowotne przyjmowania karotenoidów, inne wręcz przeciwnie. W badaniach klinicznych i w badaniach na zwierzętach wykazano, że suplementacja karotenoidami (zwłaszcza luteiną – nie ma właściwości prowitaminy A) zmniejszyła ogólnoustrojowe zapalenie u niemowląt, reakcję zapalną w retinopatii u wcześniaków oraz zapalenie neurologiczne towarzyszące niedotlenieniu i niedokrwinnemu uszkodzeniu mózgu. Należy podkreślić, że informacje na temat bioaktywności karotenoidów są niepełne, kwestie odpowiedzi na dawkę, metabolizm i synergizm wymagają dalszych badań. Niektórzy badacze uważają, że metabolity karotenoidów są bioaktywne. Niższe i średnie stężenia mogą wpływać na ekspresję genów i działanie antyoksydacyjne, natomiast wyższe stężenia mogą mieć działanie prooksydacyjne (39).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie witaminy A

Niedobory witaminy A w krajach rozwiniętych obserwuje się rzadko, natomiast w wielu krajach rozwijających się są zjawiskiem powszechnym, z uwagi na fakt, że miejscowa ludność ma ograniczony dostęp do żywności pochodzenia zwierzęcego zawierającej witaminę A, jak i do roślinnych źródeł β -karotenu. W badaniu Stevensena i in. (2013) oszacowano globalną częstotliwość występowania niedoborów witaminy A wśród dzieci w wieku przedszkolnym na 29 %, w tym najwyższe wskaźniki odnotowano w Afryce Środkowej (48 %) i Azji Południowej (44 %) (43), zaś Song i in. (2019) wykazali globalną częstotliwość występowania niedoborów u dzieci w wieku 5 lat lub młodszych na 19,53 % (44).

Niedobory witaminy A mogą prowadzić do zaburzeń w procesie widzenia, do zmian czynnościowych w oku i do tzw. ślepoty zmierzchovej, w konsekwencji do upośledzenia wzroku. Najczęstszym objawem niedoboru witaminy A u małych dzieci oraz kobiet w ciąży w krajach rozwijających się jest kseroftalmia – zespół suchego oka. Innymi objawami niedoborów tej witaminy są: nadmierne rogowacenie i łuszczenie naskórka, obniżenie odporności na infekcje oraz zahamowanie wzrostu i rozwoju młodych organizmów. Do grupy, która jest szczególnie narażona na wystąpienie niedoborów witaminy A w krajach rozwiniętych, należą wcześniaki, które nie mają odpowiednich zapasów witaminy A po urodzeniu, a niskie stężenie retinolu w osoczu często utrzymuje się u nich przez pierwszy rok życia, co może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób oczu, płuc oraz przewodu pokarmowego. Ponadto u osób chorych na mukowiscydozę i mających zaburzoną pracę trzustki mogą wystąpić niedobory witaminy A z powodu złego wchłaniania tłuszczu (5, 42–44).

Kwas retinowy jest istotnym regulatorem w kilku procesach neurobiologicznych, które ulegają zaburzeniu w depresji. Oprócz udziału w przekazywaniu sygnału dopaminergicznego, zapaleniu układu nerwowego i regulacji neuroendokrynnej, ostatnie badania podkreślają jego rolę w plastyczności homeostatycznej synaps i jego związek z zaburzeniami neuropsychiatrycznymi. Ponadto badania eksperymentalne i dowody epidemiologiczne wskazują na rozregulowanie homeostazy retinoidów w depresji (45).

Witamina A w nadmiarze może mieć działanie toksyczne i teratogenne. Jej nadmiar w organizmie jest efektem zbyt wysokiego spożycia retinolu i jego pochodnych (np. palmitynianu retinyli), najczęściej poprzez niewłaściwe stosowanie suplementów diety bądź preparatów farmaceutycznych. Hiperwitaminoza A objawia się m.in. powiększeniem wątroby, nadmierną pobudliwością, bólem głowy, osłabieniem, zmianami skóry oraz zmianami w strukturze kości. Częste spożywanie retinolu w dawkach 2 mg/kg w preparatach olejowych powoduje hiperwitaminozę A bez względu na wiek (46). Rola witaminy A w rozwoju osteoporozy nie została jednoznacznie wyjaśniona. Badania wskazywały, że nadmierne spożycie tej witaminy z dietą i jej akumulacja w organizmie jest związana z obniżeniem białka morfogenetycznego kości i osteoporozą. Zaobserwowano także u dzieci i osób z niedoborem witaminy A niekorzystny wpływ tego niedoboru na fizjologię kości. Badania *in vivo* wskazywały na niekorzystny wpływ nadmiernego spożycia witaminy A na zdrowie kości, podczas gdy badania *in vitro* wskazywały na pozytywny wpływ witaminy A w dawkach mikromolowych na osteoporozę, podczas gdy niższe dawki nanomolowe wywierały działanie hamujące. Wskazuje się na potrzebę monitorowania osób zagrożonych, aby uniknąć niebezpiecznych skutków zarówno hipo-, jak i hiperwitaminozy na zdrowie kości (47).

Zarówno niedobór, jak i nadmiar witaminy A podczas rozwoju embrionalnego powoduje wrodzone wady wielu narządów i tkanek (centralnego układu nerwowego, elementów twarzoczaszki, szczęki, zębów) (48, 49). Wskazuje się na zróżnicowany wpływ wyższych stężeń retinolu na rozwój nowotworów w zależności od narządu. W przypadku nowotworów płuc i wątroby może działać ochronnie, natomiast przy raku prostaty może prowadzić do rozwoju tego nowotworu. Retinoidy stosuje się w leczeniu nieczerniakowych nowotworów skóry (50–59).

W przypadku karotenoidów na ogół nie obserwuje się szkodliwego wpływu na organizm człowieka. β -karoten nie jest teratogeny ani nie ma toksycznego wpływu na reprodukcję – nawet w dużych dawkach (20–30 mg/dobę). Najbardziej znanym objawem długotrwałego nadmiernego spożywania β -karotenu jest karotenodermia – powodująca żółtopomarańczowe zabarwienie skóry, które ustępuje po zaprzestaniu spożywania β -karotenu (60, 61). Jednakże przewlekła suplementacja β -karotenu lub suplementacja β -karotenu i palmitynianem retinyli w dawkach powyżej 20 mg β -karotenu//dobę zwiększa ryzyko raka płuc i chorób sercowo-naczyniowych u byłych i obecnych palaczy (62, 63).

Zasady opracowania norm na witaminę A

Normy na witaminę A zostały ustalone w poziomie średniego zapotrzebowania dla grupy (Estimated Average Requirement, EAR) i poziomie zalecanego spożycia (Recommended Dietary Allowances, RDA). Z uwagi na brak nowych kompleksowych danych epidemiologicznych dotyczących spożycia i stanu odżywienia witaminą A w populacji polskiej postanowiono nie zmieniać norm dla tej witaminy, które zostały opublikowane w poprzednich wydaniach norm (35, 64–66) dla dzieci, młodzieży oraz dorosłych. Normy dla niemowląt na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI) przyjęto za zaleceniami Panelu EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (Panel NDA) z 2013 r. oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 r. (67, 68).

Wartości polskich norm na poziomie zalecanego spożycia (RDA) są na zbliżonym poziomie do norm krajów skandynawskich NNR–Nordic Nutrition Recommendations (69) i norm ustalonych przez Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (2015) oraz norm Niemiec-Austrii-Szwajcarii (Deutschland-Austria-Confoederatio Helvetica, D-A-CH) (2020) (5, 10, 69, 70).

Tabela 1. Normy polskie na witaminę A, ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	µg równoważnika retinolu/os/dobę		
	EAR	RDA	AI
Niemowlęta¹ 6–11 miesięcy*			350
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	280 300 350	400 450 500	
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	450 630 630	600 900 900	
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	430 490 490	600 700 700	
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	630 630 630 630 630	900 900 900 900 900	
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	500 500 500 500 500	700 700 700 700 700	
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	530 530	750 770	
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	880 900	1200 1300	

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

WITAMINA D

Definicje

Witamina D jest witaminą rozpuszczalną w tłuszczu, obecnie nazywaną także pro-hormonem. W żywności występuje w dwóch formach chemicznych: jako witamina D₂ – ergokalcyferol pochodzenia roślinnego i D₃ – cholekalcyferol pochodzenia zwierzęcego. Cholekalcyferol powstaje także w skórze człowieka z 7-dehydrocholesterolu, pod wpływem promieniowania słonecznego UVB (fale o długości 280–315 nm). Zarówno egzogenna, jak i endogenna forma witaminy D jest w organizmie nieaktywna i jej przejście w formę biologicznie czynną wymaga dwukrotnej hydroksylacji. Pierwsza z nich zachodzi głównie w wątrobie, przy udziale 25-hydroksylazy (enzymu cytochromu P450), w wyniku której powstaje 25-hydroksyvitamina D [25(OH)D], określana jako kalcydiol. Druga, przy udziale 1- α -hydroksylazy ma miejsce w nerkach oraz innych narządach i prowadzi do powstania aktywnego metabolitu 1,25-dihydroksyvitaminy D [1,25(OH)₂D], zwanego kalcytriolem. Ze względu na krótki (kilkugodzinny) okres półtrwania kalcytriolu miernikiem zaopatrzenia organizmu w witaminę D jest kalcydiol – 25(OH)D, utrzymujący się we krwi znacznie dłużej (około 2 tygodnie) (71, 72).

Funkcje fizjologiczne witaminy D

Najbardziej udokumentowaną funkcją witaminy D w organizmie jest jej rola w gospodarce wapniowo-fosforanowej, a tym samym w metabolizmie kości. Nerkowa produkcja kalcytriolu odpowiada za homeostazę wapnia i jest ściśle regulowana przez parathormon (PTH). Obniżone stężenie wapnia we krwi zwiększa wydzielanie PTH i nasila syntezę 1,25(OH)₂D w celu maksymalnego wchłaniania tego pierwiastka w przewodzie pokarmowym. Odkrycie receptorów witaminy D – VDR (Vitamin D Receptor) w pozaszkieletowych narządach człowieka (np. w sercu, mózgu, płucach, nerkach, jeli-tach) rzuciło nowe światło na rolę witaminy D w organizmie. Przypuszcza się, że bezpośrednio lub pośrednio reguluje ona aktywność 3–5 % genomu i może mieć wpływ np. na procesy proliferacji i różnicowania komórek układu immunologicznego, aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron, a także na wydzielanie insuliny (72–74).

Źródła w żywności i spożycie witaminy D

W sposób naturalny witamina D występuje w żywności tylko w niektórych produktach i szacuje się, że z diety pochodzi jedynie 20 % jej puli w organizmie. Dobrym źródłem witaminy D₃ są jedynie tłuste ryby i jaja, a ubogim – mleko i jego przetwory. Witamina D₂ występuje jeszcze rzadziej i jej źródła ograniczają się do grzybów dzikorośnących na słońcu lub suszonych na słońcu, ziarna kakaowego suszonego na słońcu oraz drożdży piekarskich naświetlanych promieniami UVB. Uzupełnieniem spożycia witaminy D mogą być obowiązkowo wzbogacane w Polsce tłuszcze do smarowania pieczywa (z wyjątkiem masła) oraz dobrowolnie wzbogacane niektóre produkty dla wegetarian i wegan, takie jak napoje roślinne czy analogi jogurtów (18, 19, 75).

Spożycie witaminy D w populacji polskiej jest od lat niewielkie i dalekie od realizacji zaleceń żywieniowych. W świetle wyników badań, dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego w latach 2017–2020, przeprowadzonych w ramach Narodowego Programu Zdrowia, osoby w wieku 19–64 lat spożywały średnio

3,7 µg witaminy D/dobę (32), a kobiety ciężarne 2,4–2,6 µg/dobę (34). Spożycie wśród dzieci kształtuje się w przedziale 0,6–3,5 µg/dobę (76, 77).

Zapotrzebowanie organizmu na witaminę D

Organizm człowieka czerpie witaminę D z trzech źródeł: syntezy skórnej, diety i preparatów, których znaczenie w pokryciu zapotrzebowania uzależnione jest od pory roku. Latem istnieje możliwość poprawy zasobów witaminy D w organizmie, na skutek jej produkcji w skórze. Szacuje się, że w warunkach polskich odkrycie w słoneczny dzień, co najmniej 18 % powierzchni ciała (przedramiona i podudzia) bez stosowania kremów z filtrem ochronnym, przez 15–30 minut, w godz. 10–15 powoduje u większości osób wystarczającą syntezę witaminy D. Mniejszą efektywność skórnej produkcji tej witaminy mają osoby starsze i osoby o ciemniej karnacji skóry (71, 78).

Aktualnie zapotrzebowanie na witaminę D rozpatrywane jest w ścisłym związku z jej stężeniem we krwi, ale w skali światowej nie ma konsensusu co do referencyjnej wartości stężenia tego składnika. Eksperti w Polsce uważają, że optymalne stężenie 25(OH)D mieści się w przedziale ≥ 30 –50 ng/ml. Stężenie > 20 –30 ng/ml określają jako suboptymalne, a stężenie ≤ 20 ng/ml jako deficyt (71). Ostatnio pojawiają się jednak publikacje, w których sugeruje się, że w celu profilaktyki chorób wskazane jest utrzymywanie stężenia jeszcze wyższego, w zakresie 40–80 ng/ml (72). Ilość witaminy D, jaka powinna być dostarczana do organizmu, aby zapewnić stężenie optymalne, zależy od karnacji skóry, masy ciała, wieku, występujących chorób, zażywanych leków oraz uwarunkowań genetycznych (78, 79).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru witaminy D w organizmie

W ostatnim dziesięcioleciu światowa literatura naukowa jednomyślnie podkreśla powszechne niedobory witaminy D, nawet w rejonach o dobrym nasłonecznieniu, sięgające 80–90 % populacji (80–82). O ile problem ten sygnalizowano już w latach 80. ubiegłego wieku, to jednak zmiana stylu życia, w tym dłuższe przebywanie w pomieszczeniach, unikanie słońca, stosowanie kremów z filtrem ochronnym czy zanieczyszczenie środowiska pogłębiają obecnie niekorzystną sytuację (83).

Niedobór witaminy D może skutkować ujemnym bilansem wapniowym i zaburzeniem mineralizacji kości, czego konsekwencją u dzieci jest krzywica, a u osób dorosłych osteomalacja i osteoporoza (72, 84). W związku z tym, że receptory witaminy D zlokalizowane są także w wielu pozaszkieletowych narządach człowieka postawiono hipotezę, że pula tego składnika w organizmie może wpływać na ryzyko współczesnych chorób. Jednakże wyniki trwających już kilkanaście lat badań są dość sprzeczne, a stan wiedzy niepewny. Metaanalizy badań kontrolnych, z grupą placebo nie potwierdzają, że suplementacja witaminy D zmniejsza ryzyko chorób sercowo-naczyniowych lub śmiertelność z ich powodu (85–87). W przypadku nowotworów, w świetle niektórych metaanaliz, suplementacja nie zmniejsza ryzyka zgonu z powodu zachorowania, ale u osób z bardzo niskim stężeniem we krwi warto rozważyć jej przyjmowanie (88). Według innych opracowań codzienne przyjmowanie witaminy D może zmniejszać ryzyko zgonu spowodowanego nowotworem, ale żadnych korzyści nie przynosi zażywanie tej witaminy w dawkach bolusowych (89). W odniesieniu do ryzyka upadków metaanalizy badań

wskazują, że u osób starszych ze stężeniem poniżej 20 ng/ml zasadna jest suplementacja witaminy D (90), ale, tak jak w przypadku nowotworów, duże dawki nie zmniejszają ryzyka upadków i złamań, a nawet mogą je nasilać (91).

Stężenie przekraczające 100 ng/ml uznaje się za toksyczne (71). Skutkiem takiego stężenia może być zatrucie, hiperkalciuria i hiperkalcemia (71, 78). Ryzyko zbyt dużego stężenia występuje przede wszystkim u osób z mutacją genów odpowiedzialnych za metabolizm witaminy D (92). Warto podkreślić, że nie jest możliwe nadmierne stężenie tej witaminy w organizmie, wynikające z długiego przebywania na słońcu, ponieważ nadmiar syntetyzowanej witaminy jest rozkładany do nieaktywnych metabolitów (93).

Zasady opracowania norm na witaminę D

Normy dla witaminy D zostały ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI). W obecnym wydaniu, z powodu braku nowych kompleksowych danych epidemiologicznych, dotyczących spożycia witaminy D i stanu odżywienia populacji polskiej, utrzymano normy zawarte we wcześniejszych wydaniach norm (2017, 2020) (65, 66).

Tabela 2. Normy polskie na witaminę D, ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	µg cholekalcyferolu/os/dobę
Niemowlęta¹ 6–11 miesięcy*	10
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	15 15 15
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	15 15 15
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	15 15 15
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	15 15 15 15 15
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	15 15 15 15 15
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	15 15
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	15 15

Źródło: (65); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

WITAMINA E

Definicje

Tradycyjnie witaminą E określa się związki organiczne rozpuszczalne w tłuszczu należące do tokoferoli (α -, β -, γ -, δ -) i tokotrienoli (α -, β -, γ -, δ -), które, jak wykazano w badaniach na zwierzętach, mają różną aktywność biologiczną. Tokoferole charakteryzują się układem pierścieni chromanowych podstawionych grupą hydroksylową z długim, nasyconym (fitylowym) łańcuchem bocznym. Tokotrienole w odróżnieniu od tokoferoli mają nienasycony boczny łańcuch. Poszczególne izoformy tokoferolu i tokotrienolu różnią się liczbą i położeniem grup metylowych w pierścieniu chromanolu (94). Wszystkie naturalnie występujące tokoferole w żywności mają w łańcuchu bocznym RRR-stereochemię. Organizm człowieka nie ma możliwości wzajemnego przekształcania różnych form witaminy E. Poszczególne formy nie mają tej samej funkcjonalności. W organizmie człowieka tylko α -tokoferole mają aktywność witaminową – utrzymują się w osoczu i tkankach. Inne formy witaminy E są wchłaniane, ale nie są przekształcane w α -tokoferole (64, 94–96).

Z uwagi na różnice w aktywności biologicznej związków z grupy witaminy E, zawartość tej witaminy wyraża się w równoważnikach α -tokoferolu, gdzie (64):

1 mg równoważnika α -tokoferolu = 1 mg α -tokoferolu,
 = 2 mg β -tokoferolu,
 = 10 mg γ -tokoferolu,
 = 0,3 mg δ -tokoferolu,
 = 3 mg α -tokotrienolu,
 = 20 mg β -tokotrienolu.

Formy witaminy E z pożywienia wchłaniane są z błony śluzowej jelit w wolnej formie fenolowej, gdyż estry są hydrolizowane przez esterazy trzustkowe przed wchłonięciem. Są one włączane do chylomikronów i przenoszone do wątroby przez układ limfatyczny (96).

Funkcje fizjologiczne witaminy E

Wszystkie formy witaminy E cechują się działaniem antyoksydacyjnym. Neutralizują wolne rodniki w środowisku hydrofobowym (2, 96, 97). Natomiast tylko α -tokoferole odwracają kliniczne objawy niedoboru witaminy E. Mutacje w białku przenoszącym α -tokoferol (α -TTP; α -Tocopherol Transporting Protein) uniemożliwiają wiązanie się z α -tokoferolami, powodują niedobór tej witaminy (94). Wskazuje się, że witamina E może chronić organizm przed ryzykiem rozwoju, np. choroby niedokrwiennej serca, zmian miażdżycowych. Przyczynia się do zachowania prawidłowych funkcji narządów rozrodczych kobiet i mężczyzn. Witamina E może zwiększyć całkowitą liczbę plemników oraz zmniejszyć objętość nasienia u pacjentów z niepłodnością męską. Zmniejszenie objętości nasienia może wynikać z różnego czasu abstynencji przed i po teście. Wskazuje się, że długotrwałe leczenie może poprawić wskaźnik ruchliwości plemników. Zapobiega utlenianiu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA – Polyunsaturated Fatty Acids). Spożycie tych kwasów tłuszczowych powinno być skorelowane z odpowiednim spożyciem α -tokoferolu (98–100).

Witamina E, poza właściwościami przeciwutleniającymi, pełni w organizmie również inne funkcje. Uczestniczy w regulacji aktywności kinazy białkowej C, enzymu biorącego udział w przekazywaniu sygnałów w obrębie komórek. Reguluje aktywność biologiczną wyspecjalizowanych komórek układu immunologicznego oraz uczestniczy w hamowaniu agregacji płytek krwi (cyt. za 64). Wskazuje się, że witamina E może zmniejszać ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych – choroby Alzheimera, choroby Parkinsona (2, 97, 101).

Źródła w żywności i spożycie witaminy E

Witamina E syntetyzowana jest wyłącznie przez rośliny, występuje także w produktach pochodzenia zwierzęcego. Znajduje się w większości produktów spożywczych w różnych ilościach. Podstawowym jej źródłem są tłuszcze roślinne, wśród nich oleje z zarodków pszenicy, słonecznikowy, krokoszowy cechują się jej wysoką zawartością. Witamina E jest obecna w produktach zbożowych, orzechach, warzywach, produktach mięsnych oraz mlecznych (18). W olejach kukurydzianym, sojowym, sezamowym i rzepakowym zawartość γ -tokoferolu jest zazwyczaj około 3–5 razy wyższa niż α -tokoferolu. Niektóre oleje zawierają także δ -tokoferol, zaś β -tokoferolu w produktach spożywczych jest niewiele. Tokotrienole występują w śladowych ilościach, np. w olejach z kielków pszenicy, z otręb ryżowych. Natomiast ich duża zawartość występuje w oleju palmowym, przede wszystkim są to γ -tokotrienol i α -tokotrienol (96).

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa krajowego z ostatnich lat wykazała brak kompleksowych badań populacyjnych dotyczących spożycia witamin, w tym witaminy E. Wyniki badań prowadzonych w wybranych grupach ludności wykazały w większości przypadków, że spożycie witaminy E pokrywało normy żywienia na tę witaminę (20–34, 102–104).

Zapotrzebowanie organizmu na witaminę E

Skuteczna absorpcja α -tokoferolu wymaga obecności tłuszczu, jednakże nieznana jest dokładna ilość i jakość tłuszczu pozwalająca na najlepszą absorpcję. W zwyczajowej diecie, w której α -tokoferolowi towarzyszy tłuszcz, mechanizm wchłaniania α -tokoferolu jest zbliżony do mechanizmu wchłaniania innych składników tłuszczu. Przyjmuje się, iż średnia absorpcja α -tokoferolu z normalnej diety wynosi około 75 % (98). Hamującą na wchłanianie witaminy E działają kwas retinowy, kwas eikozapentaenowy, sterole roślinne, błonnik pokarmowy, alkohol (105).

Zapotrzebowanie na witaminę E zależy od cech osobniczych: wieku, płci oraz stanu fizjologicznego, zmian patologicznych przewodu pokarmowego i wątroby, jak również od rodzaju spożywanej żywności – podaży innych witamin przeciwutleniających, rodzaju spożywanego tłuszczu.

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie witaminy E

Z uwagi na powszechne występowanie witaminy E w żywności oraz z nieodbiegającym od zalecanego spożyciem, niedobory witaminy E u osób zdrowych występują niezwykle rzadko. Spotyka się je u niemowląt przedwcześnie urodzonych, zwłaszcza o niskiej masie urodzeniowej – poniżej 1500 g, osób mających zaburzenia procesów trawienia i wchłaniania (64, 106). Stężenie α -tokoferolu poniżej 11,6 $\mu\text{mol/l}$ we krwi człowieka

wskazuje na niedobór witaminy E (94, 107). Do objawów jej niedoborów zalicza się neuropatię obwodową, ataksję, miopatię szkieletową, retinopatię oraz upośledzenie odpowiadzi immunologicznej (61, 108).

Witamina E, z uwagi na swoje właściwości przeciwutleniające, wydaje się być niezbędna w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, jednakże dostępne wyniki badań nie dają jednoznacznych dowodów dotyczących bezpiecznej dawki lub formy suplementu. Wskazuje się na potrzebę dalszych badań, zwłaszcza u młodszych ludzi bez czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, które odpowiedziałyby na pytanie, czy suplementacja witaminy E działa u nich ochronnie (61, 108–112).

Badano również wpływ długoletniej suplementacji witaminą E na rozwój nowotworów. Uzyskane dowody są niewystarczające, aby zalecać suplementację tej witaminy w profilaktyce nowotworowej. Ponadto wykazano, że codzienne stosowanie dużych dawek witaminy E – 400 j.m. α -tokoferolu może zwiększyć ryzyko rozwoju raka prostaty. Badania prowadzone w różnych modelach zwierzęcych wykazały, że γ -tokoferol i δ -tokoferol, w przeciwieństwie do α -tokoferolu, miały działanie profilaktyczne przeciwnowotworowe. W wielu badaniach na liniach komórkowych i kilku na zwierzętach potwierdzono profilaktyczne działanie tokotrienoli. Przeprowadzone metaanalizy wykazały, że przeciwnowotworowe działanie witaminy E zależy od stanu odżywienia tą witaminą oraz od formy i dawki zastosowanej witaminy E (94, 96, 108, 113–115).

W ostatnich latach badano wpływ witaminy E na rozwój chorób neurodegeneracyjnych. U osób chorych na alzheimera zaobserwowano zmniejszone stężenie witaminy E w osoczu. Zaproponowano stosowanie tej witaminy jako leku w chorobie Alzheimera, biorąc pod uwagę jej rolę w procesach neurodegeneracyjnych związanych z tym schorzeniem. Wyniki badań randomizowanych wykazały ograniczone i niespójne dowody na suplementację witaminą E, jako skuteczną interwencję kliniczną. Były również prowadzone badania, które wykazały silny związek pomiędzy niższym stężeniem α -tokoferolu a chorobą Alzheimera i upośledzeniem funkcji poznawczych, ale też takie, które nie pozwalają na potwierdzenie tego związku (116–120). W przypadku choroby Parkinsona badania epidemiologiczne sugerują, że odpowiednie spożycie witaminy E może zapobiec wystąpieniu tej choroby, jednakże terapia przeciwutleniająca w chorobie Parkinsona z egzogennymi przeciwutleniaczami z udziałem α -tokoferolu nie była dotychczas skuteczna w warunkach klinicznych. W innych badaniach stwierdzono wstępnie, że witamina E może być potencjalnym pozytywnym środkiem dla pacjentów z chorobą Parkinsona. Wskazuje się jednocześnie na potrzebę dalszych badań (121, 122).

Badania nie wykazały żadnych negatywnych skutków spożywania witaminy E z żywności (61, 94). Niekorzystne działanie witaminy E może wystąpić w przypadku niewłaściwego stosowania suplementów diety (co najmniej rok w ilości około 270 mg równoważnika α -tokoferolu/osobę/dobę) (61, 64).

Zasady opracowania norm na witaminę E

Normy na witaminę E zostały ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI). Od czasu ukazania się ostatnich polskich norm żywienia (2020) (66)

nie pojawiły się nowe wyniki kompleksowych reprezentatywnych badań dla populacji polskiej dotyczących spożycia i stanu odżywienia witaminą E, dlatego pozostawiono wartości ustalone wcześniej (35, 64–66).

Wartości te nie odbiegają znacząco od aktualnych norm krajów europejskich, które ukazały się w latach 2015–2023: norm ustalonych przez Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii oraz norm Niemiec-Austrii-Szwajcarii (Deutschland-Austria-Confoederatio Helvetica, D-A-CH), NNR–Nordic Nutrition Recommendations (10, 69, 70, 99).

Tabela 3. Normy polskie na witaminę E, ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	mg równoważnika α-tokoferolu/os/dobę
Niemowlęta¹ 6–11 miesięcy*	5
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	6 6 7
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	10 10 10
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	8 8 8
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	10 10 10 10 10
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	8 8 8 8 8
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	10 10
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	11 11

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

WITAMINA K

Definicje

Witamina K należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Aktywność biologiczną witaminy K wykazują trzy związki będące pochodnymi 2-metylo-1,4-naftochinonu. Postaciami naturalnie występującymi w żywności są: filochinon (witamina K_1) i menachinony (witamina K_2 , MK) (123). Filochinon jest głównym źródłem witaminy K w diecie populacji europejskiej (124). Syntetyzowany przez rośliny, występuje w zielonych liściastych warzywach i warzywach z rodziny kapustnych. Witamina K_2 (menachinony) to grupa związków różniących się liczbą jednostek izoprenoidowych w łańcuchu bocznym (od 4 do 13), z tego względu przyjęto, że w zapisie podaje się symbol K_2 łącznie z podaną w nawiasie liczbą atomów węgla w łańcuchu bocznym np. $K_2(6)$ lub symbol MK z odpowiednią liczbą jednostek izoprenoidowych np. MK-6 (125).

Menachinony znajdują się głównie w mięsie, serze i jajach. Większość z nich jest produkowana przez bakterie zdolne do fermentacji żywności, bakterie jelitowe oraz bakterie beztlenowe będące mikrobiotą jelita grubego (126). Wyjątek stanowi MK-4, która nie jest produktem syntezy bakteryjnej, a przemian metabolicznych filochinonu w błonie śluzowej jelit i innych organów organizmów zwierzęcych, w tym u ludzi (127). Ostatnim związkiem wykazującym czynność biologiczną witaminy K jest manadion (witamina K_3). Jest to forma otrzymywana syntetycznie, rozpuszczalna w wodzie, pełniąca pośredniczącą rolę w konwersji filochinonu w MK-4 (128). W wyniku redukcji menadionu otrzymujemy syntetyczną pochodną tego związku – diocetan menadiolu (bywa nazywany witaminą K_4).

Funkcje fizjologiczne witaminy K

Witamina K jest kofaktorem dla enzymu γ -karboksylazy, w wyniku procesu γ -karboksylacji reszt glutaminowych (Glu) powstają reszty kwasu γ -karboksyglutaminowego (Gla), wykazujące powinowactwo do jonów wapnia (129, 130). Dzięki Gla białka uzyskują zdolność wiązania jonów wapnia, a w efekcie stają się funkcjonalnie aktywne. Białka takie nazywamy białkami Gla, inaczej białkami matrycowymi. Są one produkowane w wątrobie (131–133). Protrombina (czynnik II) jak i inne białka układu krzepnięcia, czynniki: VII (prokonwertyna), IX (czynnik Christmаса), X (czynnik Stuarta); białka S i C, Z wymagają obecności białka Gla do przekształcenia się w postać aktywną, np. protrombina w trombinę (134, 135). Witamina K jest magazynowana głównie w wątrobie (136–138). Spożycie witaminy K jest skorelowane ze zmianami równowagi wapniowej w organizmie i może w pozytywny sposób przyczynić się do wzrostu zawartości wapnia w kościach (139). Aktywna postać witaminy D_3 , 1,25-hydroksycholekalcyferol (kalcytriol) wraz z witaminą K są niezbędne do syntezy osteokalcyny w osteoblastach (140). Szlaki metaboliczne witaminy K oraz tokoferolu (witamina E) pokrywają się m.in. w procesach transportu krwi – lipoprotein (witamina K w surowicy krwi wiązana jest przez chylomikrony), procesach katabolicznych oraz wydalania z żółcią (141, 142). W najnowszych badaniach stwierdzono, że poziom triacylogliceroli w osoczu jest istotnym wyznacznikiem odpowiedzi filochinonu na jego suplementację. Jednakże, zmiany zachodzące w lipidach nie mają wpływu na biomarkery karboksylacji witaminy K (143). Wyniki badań na zwierzętach oraz próby kliniczne wskazują na istotny wpływ witaminy K w osoczu

i cGas 6 (białko zależne od witaminy K) na regulację glukozy w cukrzycy typu 2 i stanach przedcukrzycowych (144, 145). W najnowszych badaniach pojawiły się informacje na temat nowych ról witaminy K, niezależnych od karboksylacji białek zależnych od witaminy K. Wykazano m.in., że witamina K działa jak środek przeciwzapalny i wywiera działanie ochronne przed stresem oksydacyjnym poprzez blokadę reaktywnych form tlenu (146). Ponadto mutacje genetyczne wpływają na wydajność przekształcania epoksydu witaminy K w witaminę K. Obecność mutacji *Vkorc1* powoduje ograniczenie tego procesu, co wiąże się ze znacznym spadkiem poziomu witaminy K, nawet w przypadku, gdy zastosuje się suplementację w postaci menadionu (147).

Źródła w żywności i spożycie witaminy K

Zważywszy na fakt obecności witaminy K₁ w roślinach fotosyntezujących, w większych ilościach występuje ona w ciemnozielonych liściastych warzywach, np. w: szpinaku, sałacie, boćwinie (60–365 µg/100 g) oraz roślinach z rodziny kapustnych, np. w: kapuście włoskiej, jarmużu, brokule, brukselce (80–585 µg/100 g). W mniejszych ilościach znajduje się w niektórych olejach roślinnych – sojowym, rzepakowym, oliwie z oliwek, czy miękkich margarynach (25–60 µg/100 g) (148–151). Warto podkreślić, że przeprowadzone w 2019 r. badania przedkliniczne i obserwacyjne sugerują, iż ciemnozielone warzywa liściaste mogą zmniejszać ryzyko uszkodzeń DNA w obrębie jelita grubego oraz ryzyko rozwoju nowotworu jelita grubego wywołane przez spożycie czerwonego mięsa (152).

Źródłem witaminy K₂ są produkty pochodzenia zwierzęcego, w szczególności wątroby (głównie MK–4, 0,3–369 µg/100 g), ale także niektóre gatunki serów i fermentowane produkty mleczne (głównie MK–9). Występuje również w żółtku jaj (MK–4, 10–30 µg/100 g), przyprawach (bazylia, kolendra), rybach, pieczywie (153, 154).

Menachinony syntetyzowane przez bakterie flory jelitowej w organizmach ludzkich pokrywają niewielką część całodziennego zapotrzebowania na ten składnik, ze względu na ich małą dostępność biologiczną (155–157).

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa krajowego z ostatnich lat wykazała brak kompleksowych badań populacyjnych dotyczących spożycia witaminy K.

Zapotrzebowanie organizmu na witaminę K

Zapotrzebowanie na witaminę K jest zróżnicowane i zależy, m.in. od wieku, płci i stanu fizjologicznego. Niemowlęta karmione mlekiem matki wykazują wyższe ryzyko wystąpienia choroby krwotocznej noworodków niż noworodki karmione mlekiem początkowym, ze względu na małą zawartość tej witaminy w mleku kobiecym i jednocześnie nie w pełni wykształconą florę bakteryjną jelit zdolną do syntezy witaminy K (158). Zgodnie z aktualnymi zaleceniami medycznymi, wszystkie noworodki w ciągu pierwszych 5 godzin życia powinny otrzymać witaminę K (159). Wykazano, iż podanie domięśniowe witaminy K jest skuteczniejsze niż doustne (160).

Przyjmowanie leku – warfaryny (antagonista witaminy K) u ciężarnych może przyczynić się do rozwoju anomalii kostnych u płodu (płodowy zespół warfarynowy) (161).

Należy zwrócić szczególną uwagę na pacjentów, którym podaje się leki przeciwzakrzepowe – antagoniści witaminy K (acenokumarol, warfaryna itp.) m.in. w profilaktyce zakrzepic. Podawanie tym pacjentom witaminy K₂ (MK-7) już w dawce 10 µg ogranicza skuteczność tych leków (162).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie witaminy K

Biorąc pod uwagę fakt szerokiej dostępności produktów zawierających witaminę K, występowanie niedoborów wynika zazwyczaj z zaburzeń procesu trawienia bądź wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Niedobory tej witaminy charakteryzują się skłonnością do krwawień, spowodowanych niską aktywnością czynników koagulujących we krwi. Badania wskazują, że niskie spożycie witaminy K przekłada się na wzmożoną kalcyfikację (zwapnienie) kości oraz naczyń tętniczych (130, 163).

Qu i in. w ramach przeprowadzonej metaanalizy wykazali, że witamina K wiązała się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2, choć podkreślono, że wymagane są dalsze badania (164).

W badaniach Xia i in. wykazano, że suplementy witaminowe i witaminowo-mineralne, zawierające w swoim składzie witaminę K, najlepiej z badanych redukowały poziom hemoglobiny glikowanej oraz insuliny na czczo. Jednakże wartość danych była na niskim poziomie pewności (165).

Metaanaliza chińskich naukowców wydaje się potwierdzać hipotezę, że witamina K₂ odgrywa istotną rolę w utrzymaniu i poprawie gęstości mineralnej kości, a także zmniejsza ilość nieukarboksylowanej osteokalcyny, której wyższa zawartość w surowicy powoduje niższy poziom witaminy K w organizmie oraz znacznie zwiększa ilość osteokalcyny podczas długoterminowej obserwacji. Suplementacja witaminą K₂ jest korzystna i bezpieczna w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (166).

Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne wykonane przez Seely i in. wykazało, że suplementacja witaminą K₂ nie miała klinicznie ani statystycznie istotnego wpływu na udokumentowane wskaźniki zdrowia w porównaniu z placebo podawanym przez 21 dni (167).

Nie stwierdzono niepożądanego działania dużych dawek witaminy K. W badaniach dowiedziono, że noworodki zdolne są do metabolizowania dużych dawek tej witaminy, dlatego podawanie im 5 µg/dobę witaminy K nie wywołuje efektów niepożądanych (168, 169). W nielicznych badaniach, u osób dorosłych stwierdzono, że stosowanie przez miesiąc dawki 10 mg witaminy K na dobę nie wywoływało skutków ubocznych (170).

W badaniach stwierdzono, że nadmierna aktywacja mikrogleju wywołuje reakcje zapalne w ośrodkowym układzie nerwowym, co w efekcie przekłada się na zaburzenia neurozapalne, m.in. chorobę Alzheimera. Dowody wskazują, że menachinon-4 (MK-4) może łagodzić te stany zapalne (171).

Zasady opracowania norm na witaminę K

Ze względu na niewystarczające dowody dotyczące: funkcji, absorpcji i występowania menachinonów u ludzi, normy określono jedynie w odniesieniu do filochinonu. Normy dla witaminy K zostały ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI). Z uwagi na brak nowych kompleksowych danych epidemiologicznych dotyczących spożycia i stanu odżywienia witaminą K w populacji polskiej postanowiono nie zmieniać norm dla tej witaminy, które zostały opracowane w poprzednich wydaniach norm (35, 64–66). Wartości w polskich normach są niższe od norm krajów nordyckich NNR–Nordic Nutrition Recommendations (2023) oraz od norm Niemiec-Austrii-Szwajcarii (Deutschland-Austria-Confoederatio Helvetica, D-A-CH) (2017) (69, 70). W 2017 r. Panel EFSA NDA (The Panel of Nutrition, Novel Foods and Foods Allergens) na podstawie danych populacyjnych z krajów europejskich zaproponował wartości referencyjne dla witaminy K na poziomie 70 µg/dobę zarówno kobiet jak i mężczyzn powyżej 19 r.ż. (10, 172). W odniesieniu do niemowląt przyjęto wartości zaproponowane przez Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (EFSA NDA) z 2013 roku (67) oraz Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 roku (68).

Tabela 4. Normy polskie na witaminę K, ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	µg witaminy K (filochinon)/os/dobę
Niemowlęta¹ 6–11 miesięcy*	8,5
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	15 20 25
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	40 50 65
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	40 50 55
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	65 65 65 65 65
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	55 55 55 55 55
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	55 55
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	55 55

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

WITAMINA C

Definicje

Witamina C jest mieszaniną kwasów L-askorbinowego i L-dehydroaskorbinowego. Kwas L-askorbinowy jest laktonem endiolu kwasu 2-okso-L-gulonowego, a kwas L-dehydroaskorbinowy jest laktonem kwasu 2,3-diokso-L-gulonowego. Należy zaznaczyć, że wytwarzany przemysłowo kwas askorbinowy powstaje zawsze w biologicznie aktywnej formie L. Kwas D-askorbinowy występuje bardzo rzadko w przyrodzie i nie ma właściwości witaminy C (4, 173).

Funkcje fizjologiczne witaminy C

Witamina C jest antyoksydantem, neutralizuje reaktywne formy tlenu i ich pochodne, hamuje peroksydację lipidów, białek, węglowodanów i kwasów nukleinowych (174–180). Kwas askorbinowy bierze udział w regenerowaniu przeciwutleniaczy hydrofobowych: α - tokoferolu i β -karotenu z ich postaci rodnikowych (178, 181, 182).

Witamina C uczestniczy w biosyntezie kolagenu, hormonów steroidowych, adrenaliiny, karnityny (183). Hamuje powstawanie nitrozoamin w soku żołądkowym. Wpływa na wchłanianie wapnia oraz żelaza. Zwiększa przyswajanie żelaza niehemowego, redukując żelazo(III) do żelaza(II) – przyswajalnej formy (174, 182).

Wskazuje się, że witamina C działa łagodząco i skraca czas trwania chorób górnych dróg oddechowych, zwłaszcza przeziębienia. Dotychczasowe badania sugerują, że profilaktyczne stosowanie witaminy C w dawce co najmniej 200 mg/dobę nie zmniejsza częstości występowania przeziębienia w populacji ogólnej. Jednakże u osób narażonych na ekstremalny wysiłek fizyczny i/lub na zimno (np. maratończycy, narciarze, żołnierze), osób z bardzo niskim stężeniem witaminy C w osoczu oraz osób starszych i palaczy takie dawki mogą przynieść korzyści. Stosowanie suplementacji witaminą C może skrócić czas trwania przeziębienia i złagodzić nasilenie objawów w populacji ogólnej prawdopodobnie w wyniku działania przeciwhistaminowego tej witaminy, jednakże przyjmowanie witaminy C po wystąpieniu objawów przeziębienia nie wydaje się korzystne. Wskazuje się na potrzebę dalszych badań nad profilaktycznym stosowaniem witaminy C w zapobieganiu zapaleniu płuc w populacjach o wysokiej częstotliwości występowania tej choroby, przy niskim spożyciu tej witaminy z dietą, jak również terapeutycznego działania witaminy C, szczególnie u pacjentów, którzy mają niskie jej stężenie w osoczu. Obecne dowody są niewystarczające, aby zalecać profilaktyczną suplementację witaminą C w celu zapobiegania zapaleniu płuc populacji ogólnej. Zwraca się uwagę również na bezpieczeństwo stosowania dużych dawek witaminy C. Przy dawkach do 1,5 g/kg trzy razy w tygodniu podawanych dożylnie zgłaszano niewielkie skutki uboczne. Przy sepsie stosowane dawki witaminy C są niższe i wydaje się, że jest to bezpieczne. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wysokich dawek witaminy C są jednak niewystarczające. Wskazuje się na zachowanie ostrożności w przypadku pacjentów z hemochromatozą, niedoborem dehydrogenazy gluko-6-fosforanowej, zaburzeniami czynności nerek, kamicy nerkowej, oksalurii (173, 178, 183–188).

W ostatnich latach prowadzone są badania dotyczące stosowania witaminy C w terapii COVID-19. Pomimo teoretycznych podstaw wskazujących na terapeutyczną rolę witaminy C w regulacji immunologicznej to efekt terapeutyczny leczenia witaminą C w infekcjach dróg oddechowych i pacjentów w stanie krytycznym jest niejednoznaczny. Dotychczasowe wyniki badań w odniesieniu do pacjentów zakażonych SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) nie dają jednoznacznych dowodów potwierdzających terapeutyczne zastosowanie witaminy C. Dużo prac ma charakter obserwacyjny, a badania są prowadzone na małych grupach itp. Konieczne jest zatem prowadzenie dalszych badań w tym zakresie (189–191).

Od wielu lat trwają też badania, mające na celu stwierdzenie czy działanie przeciwutleniające witaminy C, w tym unieszkodliwienie wolnych rodników może zapobiegać rozwojowi nowotworów, chorób układu krążenia i innych chorób, w których stres oksydacyjny jest ich przyczyną. W większości badań kontrolowanych stwierdzono odwrotną korelację między spożyciem witaminy C a wystąpieniem nowotworów płuc, piersi, jelita grubego, odbytnicy, żołądka, krtani, gardła, przełyku. Natomiast wyniki badań prospektywnych kohortowych nie są spójne. W większości badań, w których nie stwierdzono istotnie niższego ryzyka raka, przeważająca liczba uczestników miała stosunkowo wysokie stężenie witaminy C, przy spożyciu wyższym niż 86 g/dobę w najniższych kwintylach. Natomiast w badaniach, w których wskazano znacznie niższe ryzyko wystąpienia nowotworów, badani spożywali co najmniej 80–110 mg witaminy C/dobę. W przypadku randomizowanych badań klinicznych, uzyskane wyniki wskazywały, że suplementacja witaminą C zwykle w połączeniu z innymi mikroelementami m.in. z witaminą E, β -karotenem, selenem czy cynkiem, nie wpływa na ryzyko rozwoju raka. W przeprowadzonych metaanalizach stwierdzono, że w ocenianych badaniach nie oznaczano u pacjentów stężenia witaminy C zarówno przed, jak i po suplementacji. A wiadomo, że stężenia witaminy C w osoczu i tkankach są ściśle kontrolowane u ludzi. Przyjmuje się, że przy codziennym spożyciu witaminy C w ilości 100 mg lub wyższym komórki są nasycone, ale już przy spożyciu 200 mg, stężenie witaminy C w osoczu wzrasta tylko nieznacznie. Przypuszcza się, że w sytuacji nasycenia witaminą C, jej suplementacja nie przyniesie zamierzonych rezultatów (192–197).

Pojawiają się też głosy, że witamina C może być lekiem na raka. Już w latach 70. XX w. sugerowano, że wysoka dawka witaminy C ma korzystny wpływ na jakość życia i czas przeżycia u pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej, późniejsze badania nie potwierdziły tych wyników. Badania nad rolą witaminy C w chorobach nowotworowych są nadal prowadzone. Niektórzy badacze sugerują, że wpływ witaminy C lub jego brak na jakość życia i czas przeżycia pacjentów z terminalnym rakiem może zależeć od sposobu podawania tej witaminy – doustnie bądź dożylnie. W przypadku podawania doustnego zwraca się uwagę, że nawet bardzo wysokie dawki tylko nieznacznie podnoszą stężenie witaminy C w osoczu – maksymalnie do 220 $\mu\text{mol/l}$, podczas gdy przy podawaniu witaminy C dożylnie można osiągnąć jej stężenie w osoczu nawet w wysokości 26 000 $\mu\text{mol/l}$. Wykazano, że tak wysokie stężenia są selektywnie cytotoksyczne dla komórek nowotworowych *in vitro*. Wyniki badań na myszach wskazują, że farmakologiczne dawki witaminy C mogą okazać się skuteczne w leczeniu trudnych do leczenia guzów. Pojawiają się głosy o potrzebie przeprowadzenia ponownej oceny zastosowania

wysokiej dawki witaminy C jako leku w leczeniu raka. Wysokie dawki witaminy C hamują migrację komórek i inwazję linii komórkowych raka poprzez tłumienie EMT, co można uznać z potencjalny lek przeciwnowotworowy u chorych na raka piersi. Wysokie dawki witaminy C mogą hamować proliferację komórek raka piersi zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* poprzez zmniejszenie glikolizy i syntezy białek. Inną kwestią, która pozostaje do rozwiązania, jest odpowiedź na pytanie czy witamina C i inne antyoksydanty mogą być stosowane jednocześnie z chemioterapią bądź radioterapią, gdyż niektóre prace wskazują, że przeciwutleniacze mogą chronić komórki nowotworowe przed działaniem radioterapii i niektórych środków stosowanych w chemioterapii. Podkreśla się, że osoby poddawane chemioterapii i/lub radioterapii powinny skonsultować stosowanie suplementacji witaminą C z prowadzącym lekarzem (198–202).

Źródła w żywności i spożycie witaminy C

Źródłem witaminy C są przede wszystkim warzywa i owoce. Duże ilości tej witaminy znajdują się w natce pietruszki, czarnych porzeczkach, owocach kiwi, czerwonej papryce, warzywach kapustnych, truskawkach, owocach cytrusowych (18).

Witamina C należy do najbardziej labilnych witamin, jest wrażliwa na działanie podwyższonej temperatury, tlenu, enzymów typu reduktaz, np.: askorbinazy, peroksydazy, czy niektórych jonów metali (żelaza, miedzi) (64, 181).

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa krajowego z ostatnich lat wykazała, że brakuje kompleksowych badań populacyjnych dotyczących spożycia witamin, w tym witaminy C. Wyniki badań prowadzonych w wybranych grupach ludności wykazały, że spożycie witaminy C pokrywało normy żywienia dla badanej grupy populacyjnej (20, 22, 23, 25–32, 34, 102, 104). Były też prace, w których osoby badane nie spożywały wystarczających ilości tej witaminy, np. osoby w trudnych sytuacjach życiowych, osoby starsze, kobiety z osteoporozą (24, 25, 27, 29, 33, 103, 203, 204).

Zapotrzebowanie organizmu na witaminę C

W związku z brakiem u człowieka, podobnie jak u innych naczelnych, świnki morskiej, niektórych nietoperzy, niektórych ptaków czy ras psów, enzymu oksydazy L-gulonolaktonowej, nie jest możliwa synteza kwasu L-askorbinowego w organizmie. Witamina C musi być dostarczana z pożywieniem (179, 181, 205, 206).

Kwas askorbinowy wchłania się w dwunastnicy i jelicie cienkim, w 70–80 % u osób niepalących. Zapotrzebowanie na witaminę C zależy od wieku, płci i stanu fizjologicznego. Wzrasta u kobiet w ciąży i karmiących, w różnych stanach chorobowych, przy nadciśnieniu tętniczym, u diabetyków, w stresie, a także u osób palących tytoń (179). Jak wynika z badań, osoby palące, w celu uzyskania porównywalnego stężenia kwasu askorbinowego w osoczu, powinny przyjmować go o około 40 % więcej niż niepalące (205).

Na ograniczenie wchłaniania witaminy C mają wpływ wymioty, zaburzenia czynności jelit, brak łaknienia, przyjmowanie niektórych leków (np. aspiryny), palenie tytoniu (173, 179, 181, 206).

Wykazano, że wchłanianie się witaminy C zależy od spożytej dawki. Przy spożyciu 30–180 mg witaminy C na dobę wchłania się około 70–90 % tej witaminy. Przy dawkach przekraczających 1000 mg witaminy C na dobę jej wchłanianie spada do 50 %. Nadmiar kwasu askorbinowego jest wydalany z moczem (207–208).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie witaminy C

Witamina C musi być dostarczona z pożywieniem. Przy niedostatecznej podaży mogą wystąpić jej niedobory. Objawami hipowitaminozy C może być osłabienie organizmu, zwiększona podatność na infekcje i zmęczenie, zmniejszenie wydolności fizycznej, trudniejsze gojenie się ran, krwawienie z dziąseł, zaburzenia w syntezie kolagenu (64, 181).

Niedobory witaminy C mogą przyczyniać się do rozwoju niedokrwistości w wyniku niedostatecznego wchłaniania żelaza. Sugeruje się, iż niedobory witaminy C mogą przyczyniać się do zwiększenia ryzyka rozwoju nowotworów (181, 209, 210).

Głęboki niedobór witaminy C prowadzi do wystąpienia szkorbutu, ale w krajach rozwiniętych choroba ta praktycznie nie występuje (64, 181).

Na niedobór witaminy C narażeni są palacze i bierni palacze. U osób palących stwierdzono niższe stężenie witaminy C w osoczu i leukocytach w porównaniu do niepalących, m.in. z powodu zwiększonego stresu oksydacyjnego. Dlatego IOM (Institute of Medicine) wskazał, że palacze powinni spożywać o 35 mg tej witaminy więcej od osób niepalących. Zwraca się także uwagę, że regularne narażenie na bierne palenie także obniża stężenie witaminy C w organizmie i osoby takie powinny zwracać szczególną uwagę na odpowiednie spożycie witaminy C (61, 207).

Kolejnymi grupami narażonymi na wystąpienie niedoborów witaminy C są osoby spożywające mało urozmaiconą dietę, nadużywające alkoholu, narkotyków, osoby z zespołem złego wchłaniania, z chorobami nowotworowymi, z niewydolnością nerek (61, 207, 211).

Uważa się, że witamina C w zasadzie nie ma działania toksycznego. Jednakże są osoby, u których występuje ryzyko takiego jej działania. Około 10 % mężczyzn pochodzących z Afryki, Azji i basenu Morza Śródziemnomorskiego oraz Żydów sefardyjskich ma defekt dehydrogenazy glukozy-6-fosforanu. Spożycie przez nich megadawek witaminy C powoduje natychmiastowe uszkodzenie czerwonych krwinek i może spowodować śmierć w ciągu kilku godzin. Wysokie dawki kwasu askorbinowego mogą być szkodliwe także dla osób z anemią sierpowatą (212). Ponadto duże ilości tej witaminy mogą powodować powstawanie kamieni nerkowych oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (64, 212). Tylko około 1,5 % spożytego kwasu askorbinowego jest przekształcane w szczawiany, które w ciągu 24 godzin są wydalane z moczem (9). Dlatego wskazuje się, że z uwagi na indywidualną reakcję organizmu na suplementację dużymi dawkami witaminy C, powinno się ją wprowadzać ostrożnie. Przyjmuje się, że bezpieczna dawka witaminy C nie przekracza 1000 mg (9, 181, 212).

Zasady opracowania norm na witaminę C

Normy na witaminę C zostały ustalone w poziomie średniego zapotrzebowania dla grupy (Estimated Average Requirement, EAR) i poziomie zalecanego spożycia (Recommended Dietary Allowances, RDA). Od czasu ukazania się ostatnich polskich norm żywienia (2020) (66) nie pojawiły się nowe wyniki badań wskazujące na potrzebę nowelizacji norm na witaminę C dla ludności Polski, dlatego pozostawiono wartości ustalone w poprzednich latach (35, 64–66) dla dzieci, młodzieży oraz dorosłych. Dla niemowląt przyjęto normy na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI) za zaleceniami Panelu EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (2013) i Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 roku (67–68).

Polskie normy są niższe od norm D-A-CH (Deutschland-Austria-Confoederatio Helvetica) z 2015 r. oraz zbliżone od norm krajów nordyckich (NRR, 2023). W porównaniu do norm ustalonych przez Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (2013), na poziomie PRI są wyższe dla niemowląt i dzieci w wieku od 1 do 7 lat oraz niższe dla starszych grup wiekowych dzieci i osób dorosłych (10, 67–70, 181).

Tabela 5. Normy polskie na witaminę C, ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	mg witaminy C/os/dobę		
	EAR	RDA	AI
Niemowlęta ¹ 6–11 miesięcy*			20
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	30 40 40	40 50 50	
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	40 65 65	50 75 75	
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	40 55 55	50 65 65	
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	75 75 75 75 75	90 90 90 90 90	
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	60 60 60 60 60	75 75 75 75 75	
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	65 70	80 85	
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	95 100	115 120	

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

TIAMINA

Definicje

Tiamina (witamina B₁) należy do grupy witamin rozpuszczalnych w wodzie. Zbudowana jest z dwóch pierścieni – tiazolowego i pirymidynowego, połączonych mostkiem metylenowym. W tkankach organizmu występuje głównie w postaciach sfosforylowanych, jako monofosforan, difosforan lub trifosforan tiaminy i częściowo w postaci wolnej (213, 214).

Funkcje fizjologiczne tiaminy

Tiamina pełni kluczową rolę w pracy centralnego i obwodowego układu nerwowego. Jest kofaktorem dla wielu enzymów odpowiedzialnych za procesy energetyczne, które uczestniczą w metabolizmie aminokwasów i węglowodanów. Difosforan tiaminy katalizuje reakcje dekarboksylacji dehydrogenazy α -ketoglutaranowej (cykl Krebsa), dehydrogenazy pirogronianowej (przemiana węglowodanów) oraz dehydrogenazy ketokwasów o rozgałęzionych łańcuchach (przemiana waliny, izoleucyny, leucyny). Trifosforan tiaminy bierze udział w przewodzeniu impulsów nerwowych, aktywuje kanały chlorkowe (214–216). Tiamina wymieniana jest także wśród czynników regulujących produkcję insuliny w komórkach trzustkowych. Zapasy tiaminy w organizmie są niewielkie i w przypadku braku tej witaminy w diecie wystarczają na okres około dwóch tygodni. Tiamina zmagazynowana jest głównie w układzie sercowo-naczyniowym (około 50 %), a ponadto w mięśniach szkieletowych, wątrobie, nerkach oraz w mózgu (214, 217–219).

Źródła w żywności i spożycie tiaminy

Tiamina występuje zarówno w produktach pochodzenia roślinnego (głównie w formie monofosforanu tiaminy), jak i w produktach pochodzenia zwierzęcego (głównie w formie difosforanu tiaminy). Dobrym źródłem tiaminy jest mięso wieprzowe (schab, łopata), przetwory mięsne, nasiona roślin strączkowych, produkty pełnoziarniste, orzechy (18). Proces przetwarzania żywności znacznie zmniejsza zawartość tego składnika. Dla przykładu zawartość tiaminy w mące pszennej białej jest o 40–80 % niższa niż w mące pełnoziarnistej, a w ryżu białym o 75–82 % niższa w porównaniu do ryżu brązowego (214). Tiamina należy do witamin bardzo wrażliwych na działanie wysokiej temperatury, zwłaszcza przy pH powyżej 5. Jej straty podczas obróbki technologicznej i kulinarnej żywności wynoszą od 10 do 80 % (18, 214). Warto także wspomnieć, że surowe ryby i skorupiaki zawierają tak zwane czynniki antytiaminowe, które blokują wchłanianie tej witaminy, dlatego ich regularne spożywanie może mieć związek z niedoborem tiaminy. Działanie takie niweluje obróbka cieplna tych produktów. Wchłanianie tiaminy hamują także niektóre substancje pochodzenia roślinnego, jak garbniki, kofeina, kwas chlorogenowy, czemu można zapobiec, spożywając w tym samym posiłku owoce lub warzywa zawierające kwas askorbinowy lub cytrynowy (214).

Badania wskazują, że spożycie tej witaminy jest zbliżone do zapotrzebowania. W świetle wyników badań, dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego w latach 2017–2020, przeprowadzonych w ramach Narodowego Programu Zdrowia, osoby w wieku 19–64 lat spożywały średnio 1,3 mg tiaminy na dobę (32), a kobiety ciężarne 1,2–1,3 mg/dobę (34).

Zapotrzebowanie organizmu na tiaminę

Difosforan tiaminy może być syntetyzowany przez mikrobiom jelita grubego, ale ilości te nie mają dużego znaczenia dla organizmu. Zapotrzebowanie na tiaminę z diety jest zróżnicowane i zależy od wieku, płci i stanu fizjologicznego. Zwiększone jest u osób z nadmiernym spożyciem alkoholu, z uwagi na upośledzenie trawienia i wchłaniania składników odżywczych w przewodzie pokarmowym. Tiamina jest witaminą o niskiej toksyczności w organizmie (213, 214, 220).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru tiaminy w organizmie

U osób zdrowych w krajach zachodnich niedobory tiaminy w organizmie występują rzadko. Częściej mogą dotyczyć pacjentów z niewydolnością serca, u których leki diuretyczne nasilają jej utratę z moczem oraz u pacjentów chorych na cukrzycę, zarówno typu 1 jak i 2 (217, 218, 221). Kolejną grupą są osoby z niedożywieniem pokarmowym, spowodowanym przewlekłym nadużywaniem alkoholu (niedobory dotyczą nawet 80 % osób uzależnionych) i niektórzy pacjenci chorzy na nowotwory, ze względu na problemy z odżywianiem (217, 219, 222). Duże ryzyko niedoborów tiaminy występuje u pacjentów po operacjach bariatrycznych. Wynika to zarówno ze zmniejszonego apetytu i częstych wymiotów, jak i obniżonego wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Wskazuje się zatem na potrzebę profilaktycznej suplementacji diety jeszcze przed wykonaniem zabiegu oraz tuż po jego przeprowadzeniu. U osób z silnymi wymiotami suplementację zaleca się prowadzić drogą pozajelitową (223, 224). Istnieją również defekty genetyczne powodujące upośledzenie homeostazy tiaminy w organizmie (214). Badania wskazują, że kliniczne objawy deficytu tej witaminy mogą pojawić się przy spożyciu poniżej 0,5 mg tiaminy/dobę (213). Pierwsze objawy manifestują się najczęściej pogorszeniem funkcji poznawczych. Historycznie, najbardziej znanym skutkiem braku tej witaminy w organizmie jest choroba beri-beri. Jej tzw. postać „sucha” objawia się zaburzeniami neurologicznymi, natomiast postać „mokra” zaburzeniami sercowo-naczyniowymi (214). Najpoważniejszym stanem klinicznym deficytu tiaminy jest zespół Wernickiego-Korsakowa (zespół objawów neurologicznych i psychiatrycznych) (215, 219, 222). W leczeniu deficytu coraz częściej wykorzystuje się rozpuszczalne w lipidach pochodne tiaminy (np. benfotiaminę), ponieważ mają one zwiększoną biodostępność i są lepiej wchłaniane.

Nie stwierdzano dotychczas negatywnych objawów, wynikających z nadmiernego spożycia tiaminy, ze względu na zachodzące w organizmie ograniczenie jej wchłaniania i zwiększenie wydalania z moczem (214, 225).

Zasady opracowania norm na tiaminę

Normy na tiaminę zostały ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania grupy (Estimated Average Requirement, EAR) i na poziomie zalecanego spożycia (Recommended Dietary Allowances, RDA). W obecnym wydaniu, z powodu braku nowych kompleksowych danych epidemiologicznych, dotyczących spożycia tiaminy i stanu odżywienia populacji polskiej, utrzymano normy zawarte we wcześniejszym wydaniu norm (2020) (66). W odniesieniu do niemowląt przyjęto wartości zaproponowane przez panel ekspertów EFSA (Panel NDA) z 2013 r. (67) oraz zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 r. (68).

Tabela 6. Normy polskie na tiaminę, ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia AI

Grupa płeć, wiek	mg tiaminy/os/dobę		
	EAR	RDA	AI
Niemowlęta ¹ 6–11 miesięcy*			0,3
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	0,4 0,5 0,7	0,5 0,6 0,9	
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	0,9 1,0 1,0	1,0 1,2 1,2	
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	0,8 0,9 0,9	1,0 1,1 1,1	
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	1,1 1,1 1,1 1,1 1,1	1,3 1,3 1,3 1,3 1,3	
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	0,9 0,9 0,9 0,9 0,9	1,1 1,1 1,1 1,1 1,1	
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	1,2 1,2	1,4 1,4	
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	1,3 1,3	1,5 1,5	

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

RYBOFLAWINA

Definicje

Ryboflawina należy do grupy witamin rozpuszczalnych w wodzie. Naturalnie w żywności występuje w formie trzech związków: ryboflawiny w wolnej postaci oraz dwóch biologicznie czynnych pochodnych dinukleotydu flawinoadeninowego (FAD) i mononukleotydu flawinowego (FMN) (226, 227). FMN określane bywa mianem fosforanu-5'-ryboflawiny (228). Związek ten powstaje enzymatycznie w procesie fosforylacji ryboflawiny z udziałem ATP, w obecności enzymu flawokinazy. Natomiast koenzym FAD powstaje w dalszej reakcji mononukleotydu flawinowego z ATP przy użyciu enzymu adenylotransferazy. Oba wspomniane enzymy podlegają procesom wzrostu składnika komórkowego przez hormony tarczycy w większości komórek ssaków.

Funkcje fizjologiczne ryboflawiny

Koenzymy flawinowe (FAD, FMN) są nośnikami elektronów w reakcjach utleniania i redukcji. Uczestniczą w reakcjach związanych z uwalnianiem energii zmagazynowanej w cząsteczkach makroskładników odżywczych. Związki te mają znaczący wpływ w patogenezie powstawania stresu oksydacyjnego w organizmie (229, 230). Ryboflawina współuczestniczy w metabolizmie niacyny oraz witaminy B₆, natomiast FAD jest potrzebny dla enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) w cyklu przemian folianów.

W ostatnich latach odkryto 3 transportery ryboflawiny: RFVT1, RFVT2, RFVT3 (231). Transportery te są kodowane przez geny SLC52A1, SLC52A2 i SLC52A3. Gen SLC52A2 kodujący transporter ryboflawiny 2 (RFVT2) pośredniczy w transporcie ryboflawiny przez błony komórkowe (232). Wrodzone mutacje SLC52A2 są związane z zespołem Browna-Vialetto-van Laere'a, rzadkim zaburzeniem neurologicznym zapoczątkowanym w okresie niemowlęcym (233). Zespół Fazio-Londe wynika natomiast z patogenicznych mutacji w genie SLC52A3 (234). Metabolizm lipidów, jest w pewnej mierze zależny od poziomu ryboflawiny. Apolipoproteina B100 odgrywa istotną rolę w transporcie lipidów. Niedobór ryboflawiny wpływa częściowo na metabolizm lipidów zmniejszając syntezę apolipoproteiny B100. Cytokina prozapalna – TNF- α (tumor necrosis factor α) hamuje wychwyt ryboflawiny w jelitach, podczas gdy maślan sodu był czynnikiem indukującym wychwyt w jelitach (235, 236).

Źródła w żywności i spożycie ryboflawiny

Głównym źródłem ryboflawiny są mleko, produkty mleczne (sery twarogowe, podpuszczkowe dojrzewające), jaja oraz podroby (237). W mleku krowim występuje przede wszystkim wolna ryboflawina, FAD i FMN są obecne w mniejszych ilościach. Pełnoziarniste produkty zbożowe zawierają większe ilości ryboflawiny niż wytwarzane z mąk jasnych (238). Spośród warzyw dobrym źródłem tej witaminy są: brokuł (0,7 mg/100 g), groszek zielony (0,6 mg/100 g) oraz szpinak (2,4 mg/100 g) (239). Z przeprowadzonych w Hiszpanii badań analitycznych pieczywa, płatków i makaronów wynika, że produkty bezglutenowe przeznaczone dla osób chorych na celiakię zawierają niższe zawartości witamin i składników mineralnych, jak np.: żelaza, witaminy B₆, ryboflawiny, tiaminy,

niacyny, folianów, manganu i witaminy B₅ (kwasu pantotenowego) w porównaniu z odpowiednimi produktami zawierającymi gluten (240).

Intensywne żółte zabarwienie ryboflawiny sprawia, że jest powszechnie stosowana, jako barwnik do żywności (E 101 – ryboflawiny) (241). Od wielu lat stosowanie barwników spożywczych w aspekcie zdrowia ludzkiego stanowi temat dyskusji. W przeprowadzonych badaniach *in vitro* wykazano, że stosowanie barwników takich jak: ryboflawina, kwas karminowy, erytrozyna, tetrazyna, indygotyna oraz błękit brylantynowy zwiększało wzrost komórek nowotworowych, ale nie indukowało żadnego uszkodzenia DNA ani modyfikacji metylacji DNA przy dopuszczalnych dziennych stężeniach (ADI). Dalsze badania mogłyby potwierdzić pogląd, że wysokie, przewlekłe spożywanie barwników spożywczych przez całe życie nie jest wskazane (242).

Ryboflawina jest odporna na działanie wysokich temperatur, natomiast ulega degradacji pod wpływem światła, zwłaszcza w roztworach alkalicznych (243).

Organizm ludzki nie jest w stanie syntetyzować ryboflawiny i musi ją dostarczać z pożywieniem. Witamina ta jest wchłaniana w jelicie cienkim. Mikrobiota jelita grubego może syntetyzować ryboflawinę i może być ona tam wchłaniana. Jednak nie wiadomo, w jakim stopniu synteza ta pokrywa dzienne zapotrzebowanie na tę witaminę, brakuje badań w tym zakresie (244).

Na podstawie badań populacji warszawskiej stwierdzono, że średnie spożycie ryboflawiny wśród osób dorosłych wynosiło 1,54 mg/dobę u mężczyzn oraz 1,30 mg/dobę u kobiet i było wyższe od ustalonych norm (23). Natomiast badania kobiet oraz dziewcząt z województwa podlaskiego, Wrocławia i okolic, a także Uniwersytetu Rzeszowskiego wskazały na średnie spożycie tej witaminy na poziomie 1,2–1,5 mg/dobę (20, 102, 245, 246). Badania mieszkańców Wrocławia wykazały, że kobiety spożywały średnio 1,4 mg/dobę, a mężczyźni 1,7 mg/dobę (104). Z przeprowadzonych badań na podstawie danych z budżetów domowych z 2016 r. stwierdzono, że spożycie mleka i produktów mlecznych pokrywało w 28,1 % zapotrzebowanie na ryboflawinę (237). Badania przeprowadzone w zachodniopomorskim na grupie osób starszych – pensjonariuszy domu opieki społecznej oraz grupie przebywającej w domach wykazały spożycie ryboflawiny odpowiednio: na poziomie 1,6 mg/dobę oraz 1,1 mg/dobę (29). Badania przeprowadzone na grupie ciężarnych (3 trymestr) z prawidłową oraz nadmierną masą ciała wykazały spożycie ryboflawiny odpowiednio na poziomie: 1,8 mg/dobę oraz 2,7 mg/dobę (26). Z zestawienia badań polskich z lat 2004–2016 wynika, iż średnie spożycie witaminy B₂ u dziewcząt i kobiet wynosiło od 111,1 % do 200 % pokrycia normy. Natomiast średnie spożycie ryboflawiny przez chłopców i mężczyzn wynosiło od 100 do 360 % pokrycia normy na tę witaminę (247). Najnowsze badania epidemiologiczne z 2020 roku dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób przebywających w jednostkach całodobowego pobytu wskazują na średnie spożycie witaminy B₂ u kobiet na 1,1 mg/dobę, natomiast u mężczyzn 1,7 mg/dobę (33). Z kolei badania epidemiologiczne dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób powyżej 65. r.ż. z roku 2020 wskazało na niedoborowe spożycie ryboflawiny u 23,4 % mężczyzn i 12,3 %

kobiet. Niedoborowe spożycie najczęściej występowało u mieszkańców województwa podkarpackiego (42,7 %), a także zachodniopomorskiego (34,1 %) (248). Badania epidemiologiczne z 2020 r. dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób dorosłych (18–64 lat) wykazały średnią zawartość witaminy B₂ w diecie na poziomie 1,60 mg/dobę i była ona wyższa w dietach mężczyzn (1,74 mg/dobę) niż kobiet (1,47 mg/dobę). Niedostateczna podaż witaminy B₂ z dietą wystąpiła u 11 % badanej populacji. Odsetek osób realizujących normę był wyższy wśród kobiet niż wśród mężczyzn (odpowiednio: 13 vs 9 %) (32).

Zapotrzebowanie organizmu na ryboflawinę

Zapotrzebowanie na ryboflawinę jest zróżnicowane i zależy m.in. od wieku, płci i stanu fizjologicznego. Istnieją badania wskazujące, że poziom ryboflawiny może korelować z aktywnością fizyczną – jej wykorzystanie wzrasta w przypadku wzmożonej aktywności (249), jednakże brak jest jednoznacznych danych. Natomiast wyższe spożycie ryboflawiny (powyżej 1,24 mg/dobę) i nienasyconych kwasów tłuszczowych (powyżej 43,08 g/dobę) ma pozytywny wpływ na poprawę zdolności kognitywnych u osób w średnim wieku oraz starszych (250). Ze względu na fotowrażliwość ryboflawiny, u osób leczonych z użyciem światła (noworodki – żółtaczka noworodków, choroby skóry) obserwuje się spadek jej poziomu w organizmie (251). Stosowanie niektórych leków, np. chloropromazyny, spironolaktonu wpływa na obniżenie zawartości ryboflawiny w organizmie (252). Stosowanie metforminy przez osoby starsze wiąże się z gorszą sprawnością poznawczą; co może mieć związek z niedoborami witamin z grupy B (253). Niedobory ryboflawiny mogą wystąpić u osób spożywających nadmierne ilości alkoholu oraz osób w podeszłym wieku (229). Badania wskazują, że etanol wpływa zarówno na przyswajanie ryboflawiny, jak i jej uwalnianie z żywności (254). Optymalizacja spożycia witamin grupy B może być szczególnie ważna u osób z zaburzeniami metabolizmu folianów ze względu na cechy genetyczne, w szczególności u osób posiadających mutacje w genie kodującym enzym reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) (255).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie ryboflawiny

Objawy niedoborów ryboflawiny występują po dłuższym okresie niskiego spożycia. Charakteryzują się zapaleniem kącików ust, złuszczeniem naskórka, zapaleniem języka, łojotokowym zapaleniem skóry, zaczerwienieniem i suchością spojówek, ale także mogą powodować dysfunkcję układu nerwowego czy endokrynnego (256–258). Badania sugerują, że dieta bogata w składniki odżywcze, zwłaszcza witaminy: D, B₁, B₂, B₃, B₁₂ oraz cynk zmniejsza ryzyko wystąpienia niealkoholowego stłuszczenia wątroby (259). Wiele badań wskazuje, że wraz z wiekiem dochodzi do zwiększonego ryzyka niedoborów, zwłaszcza witamin w wyniku pogarszającego się wchłaniania oraz zmniejszonego spożycia wraz z dietą. Jednocześnie badania wskazują, że utrzymanie odpowiedniego poziomu witamin grupy B, zwłaszcza ryboflawiny i kwasu foliowego, wśród osób starszych może wpływać korzystnie na zdrowie psychiczne oraz zmniejszać ryzyko upośledzenia funkcji poznawczych (260–262).

Analiza dostępnych randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych pod kątem migren wykazała, że witamina B₂ w dawce 400 mg/dobę przez trzy miesiące

suplementacji miała znaczący wpływ na liczbę dni, czas trwania, częstotliwość i nasilenie bólu migrenowego (263).

Nie stwierdzono objawów nadmiernego spożycia ryboflawiny, ponieważ jej nadmiar jest wydalany, głównie z moczem. Ponadto organizm nie jest w stanie wchłonąć z przewodu pokarmowego jednorazowo większej dawki ryboflawiny niż 27 mg (264).

Zasady opracowania norm na ryboflawinę

Normy na ryboflawinę zostały ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania grupy (Estimated Average Requirement, EAR) i na poziomie zalecanego spożycia (Recommended Dietary Allowances, RDA). W ostatnich latach wartości norm na ryboflawinę nie uległy zmianom dla poszczególnych grup wiekowych w populacji polskiej, ze względu na brak najnowszych danych dotyczących spożycia i stanu odżywienia ryboflawiną. W obecnym wydaniu pozostawiono normy opracowane w poprzednich latach (35, 64, 66) dla dzieci, młodzieży oraz dorosłych. Dla niemowląt przyjęto wartości na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI) zaproponowane przez Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (Panel NDA) z 2013 r. (67) oraz Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 r. (68).

Od publikacji ostatniego wydania norm dla populacji polskiej (2020) (66) w Europie opublikowano nowe normy dla krajów nordyckich. Polskie normy odbiegają od norm krajów nordyckich z 2023 r., zwłaszcza w grupie ciężarnych i kobiet karmiących piersią (10, 69, 70, 265). Polskie normy na ryboflawinę są zbliżone do norm zaproponowanych przez D-A-CH w 2015 r., oraz niższe od zaproponowanych w 2017 r. przez Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (Panel NDA).

Tabela 7. Normy polskie na ryboflawinę, ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	mg ryboflawiny/os/dobę		
	EAR	RDA	AI
Niemowlęta¹ 6–11 miesięcy*			0,4
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	0,4 0,5 0,8	0,5 0,6 0,9	
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	0,9 1,1 1,1	1,0 1,3 1,3	
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	0,8 0,9 0,9	1,0 1,1 1,1	
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	1,1 1,1 1,1 1,1 1,1	1,3 1,3 1,3 1,3 1,3	
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	0,9 0,9 0,9 0,9 0,9	1,1 1,1 1,1 1,1 1,1	
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	1,2 1,2	1,4 1,4	
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	1,3 1,3	1,6 1,6	

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

NIACYNA

Definicje

Niacyna jest ogólną nazwą dla dwóch związków wykazujących taką samą aktywność biologiczną – kwasu nikotynowego oraz nikotynamidu. Bywa określana także mianem witaminy PP, ponieważ dawniej nazywano ją czynnikiem przeciwpelagrycznym (Pellagra Preventive factor) (266). Witamina PP należy do grupy związków rozpuszczalnych w wodzie, przy czym nikotynamid wykazuje większą rozpuszczalność w wodzie niż kwas nikotynowy. Kwas nikotynowy w trakcie przemian w organizmie ludzkim ulega przekształceniu do nikotynamidu, który jest prekursorem dla dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD) oraz fosforanu dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADP), związków uczestniczących w wielu przemianach biochemicznych. Niacyna może powstawać w organizmie ludzkim z tryptofanu. Wydajność konwersji tryptofanu w niacynę zależy od spożycia białka. Przyjmuje się, że stosunek konwersji tryptofanu wynosi 1:60 (267, 268). Z tego względu zawartość niacyny, a także jej spożycie wyraża się w mg równoważnika niacyny.

1 mg równoważnik niacyny = 1 mg niacyny = 60 mg tryptofanu

Funkcje fizjologiczne niacyny

Niacyna pełni funkcje prekursora dla dwóch koenzymów: NAD i NADP, które uczestniczą w ponad 50 reakcjach utleniania oraz redukcji, a przez to są powiązane zarówno z procesami katabolicznymi (glikoliza, oddychanie komórkowe), jak i anabolicznymi (biosynteza lipidów) w organizmie ludzkim (269). NAD i NADP wykorzystywane są przez wiele dehydrogenaz, m.in.: dehydrogenazę izocytrynianową, dehydrogenazę α -ketoglutaranową oraz dehydrogenazę jabłczanową, uczestniczące w cyklu Krebsa. Zasadniczo dehydrogenazy związane z NAD uczestniczą w procesach katabolicznych: glikolizie, cyklu kwasu cytrynowego (cykl Krebsa). Dehydrogenazy związane z NADP uczestniczą w procesach anabolicznych: syntezie kwasów tłuszczowych, cholesterolu, syntezie hormonów steroidowych (hormony płciowe, kortyzol), a także w szlaku pentozowofosforanowym (270). NAD uczestniczy również w innych reakcjach niezwiązanych z procesami redukcji. Przykładowo jest źródłem ADP-rybozy (adenozyno-5-difosforan rybozy), która bierze udział w modyfikacji białek, regulacji stężenia jonów wapnia, sygnalizacji międzykomórkowej i w mechanizmach naprawy DNA (271). Pula: NAD, NAD⁺, NADP⁺, NADPH przyczynia się do potranslacyjnych modyfikacji białek i generowania przekazników wtórnych (małe cząsteczki i jony, które przekazują sygnały odbierane przez receptory na powierzchni komórki do białek) (272).

Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że podawanie niacyny powodowało zwiększenie poziomu białka apolipoproteiny M – białka, które jest związane głównie z lipoproteinami o dużej gęstości (HDL) w ludzkim osoczu (273).

Źródła w żywności i spożycie niacyny

Niacyna występuje powszechnie w żywności. Produkty roślinne zawierają przede wszystkim kwas nikotynowy, w większości w formie związanej z glikopeptydami bądź polisacharydami, nieprzyswajalnej przez ludzi. W celu zwiększenia ich biodostępności,

muszą one być poddane hydrolizie (274, 275). Stopień wykorzystania niacyny z produktów roślinnych wynosi poniżej 25 %. Głównym źródłem witaminy PP są: wątroba, mięso (kurczaka, indyka), ale także przetwory mięsne, ryby, orzeszki ziemne i produkty ze zbóż pełnoziarnistych (18).

Z uwagi na fakt, że tryptofan może ulegać w organizmie człowieka przemianie do niacyny, uważa się, że produkty bogate w białko, takie jak: mleko, sery, jaja, są dobrym źródłem tej witaminy. Należy pamiętać, że około połowa spożytego tryptofanu ulegnie przemianie do niacyny, resztę organizm wykorzysta do produkcji białek, zwłaszcza, jeśli spożycie tryptofanu będzie małe (276).

Obecnie zarówno kwas nikotynowy, jak i nikotynamid mogą być dodawane do żywności, w tym do suplementów diety. Ponadto zgodnie z opinią EFSA heksanikotynian inozytolu może być stosowany jako źródło niacyny, ale jedynie w suplementach diety (277). Związek ten nie powoduje typowych objawów występujących po spożyciu wysokich dawek kwasu nikotynowego – zaczerwienienia twarzy, co wynika z faktu jego wolnego uwalniania w organizmie i jest jego zaletą. W 2020 roku dopuszczono jako nową żywność dla dorosłych do stosowania w suplementach żywnościowych – chlorek rybozydu nikotynamidu. Natomiast w 2023 roku rozszerzono jego zastosowanie i może być dodawany do żywności jako źródło niacyny.

Niacyna jest odporna na wysoką temperaturę. Z uwagi na bardzo dobrą rozpuszczalność w wodzie, znaczące ilości niacyny traczone są w procesach technologicznych prowadzonych z udziałem wody. W procesie przemiału ziaren straty mogą sięgać 90 % (278). W trakcie gotowania w wodzie warzyw dochodzi do utraty niacyny na poziomie 50 %. Według badań dla każdego warzywa powinna zostać ustalona preferowana metoda obróbki termicznej w celu zachowania wartości odżywczych i fizykochemicznych, np. dla brokułów najlepszą metodą obróbki termicznej jest gotowanie na parze (279).

Z przeprowadzonych w Hiszpanii badań analitycznych pieczywa, płatków i makaronów, wynika, że produkty bezglutenowe przeznaczone dla osób chorych na celiakię zawierają niższe zawartości witamin i składników mineralnych, jak np.: żelaza, witaminy B₆, ryboflawiny, tiaminy, niacyny, folianów, manganu i witaminy B₃ w porównaniu z produktami zawierającymi gluten (240).

Analiza piśmiennictwa z ostatnich lat wykazała, że brakuje badań reprezentatywnych dla populacji polskiej. Dostępne są prace dotyczące spożycia niacyny przez wybrane grupy ludności. Badania kobiet oraz dziewcząt z województwa podlaskiego, Wrocławia i okolic, a także Uniwersytetu Rzeszowskiego wykazały średnie spożycie witaminy PP na poziomie 9,5–12,9 mg/dobę (20, 102, 245, 246). Badania mieszkańców Wrocławia wykazały, że kobiety spożywały średnio 14,9 mg/dobę, a mężczyźni 21,5 mg/dobę, wyniki wskazują na znaczące przekroczenia w odniesieniu do norm (104). Badania przeprowadzone w zachodniopomorskim na grupie osób starszych – pensjonariuszy domu opieki społecznej oraz grupie przebywającej w domach – wykazały spożycie niacyny odpowiednio na poziomie: 14,4 mg/dobę oraz 19,9 mg/dobę (29). Badania przeprowadzone na grupie ciężarnych (3 trymestr) z prawidłową oraz nadmierną masą ciała wykazały spożycie

niacyny odpowiednio na poziomie: 16,5 mg/dobę oraz 30,8 mg/dobę (26). Z zestawienia badań polskich z lat 2004–2016 wynika, iż średnie spożycie niacyny u dziewcząt i kobiet wynosiło od 81,8 % do 181,8 % pokrycia normy. Natomiast średnie spożycie niacyny przez chłopców i mężczyzn wynosiło od 69,3 % do 225 % pokrycia normy na tę witaminę (247). Najnowsze badania epidemiologiczne z 2020 roku dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób przebywających w jednostkach całodobowego pobytu wskazują na średnie spożycie witaminy B₃ u kobiet 13,8 mg/dobę, natomiast u mężczyzn 19,1 mg/dobę (33). Natomiast badania epidemiologiczne dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób powyżej 65. r.ż. z roku 2020 wskazały na niedoborowe spożycie niacyny u 15,6 % mężczyzn i 28,5 % kobiet. Najczęściej dotyczyło ono mieszkańców województw lubelskiego (38,5 %) i świętokrzyskiego (36,1 %) (248). Badania epidemiologiczne z 2020 r. dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób dorosłych (18–64 lat) wykazały średnią zawartość witaminy B₃ w diecie na poziomie 22,0 mg/dobę i była ona wyższa w dietach mężczyzn (26,4 mg/dobę) niż kobiet (17,7 mg/dobę). Niedostateczna podaż witaminy B₃ z dietą wystąpiła u 13 % badanej populacji. Odsetek osób realizujących normę był wyższy wśród mężczyzn niż wśród kobiet (odpowiednio: 94 % vs 81 %) (32).

Zapotrzebowanie organizmu na niacynę

Zapotrzebowanie na niacynę jest zróżnicowane i zależy m.in. od wieku, płci i stanu fizjologicznego. Istotny wpływ na wystąpienie niedoboru niacyny mają witaminy: B₆, ryboflawina oraz żelazo, ponieważ to właśnie przy udziale tych składników dochodzi do syntezy amidu kwasu nikotynowego z tryptofanu. Niewystarczające spożycie niacyny przez matkę wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad wrodzonych u potomstwa (280). Kwas nikotynowy był pierwszym lekiem stosowanym w leczeniu hipercholesterolemii (281). Pojawiły się jednak doniesienia, że duże dawki mogą, oprócz innych działań niepożądanych, powodować również wzrost poziomu glukozy we krwi (282). W najnowszej metaanalizie stwierdzono, że stosowanie niacyny jest umiarkowanie związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy typu 2 (283). W związku z powyższym osoby chore na cukrzycę typu 2 powinny unikać suplementowania tą witaminą ze względu na możliwy wzrost poziomu glukozy. Ponadto pojawiają się doniesienia, że niacyna przyjmowana przez dłuższy okres może obniżać ciśnienie krwi, jednak wskazuje się na potrzebę prowadzenia dalszych badań, które pozwolą na poznanie mechanizmów oraz ocenę jej działania w tym zakresie (284–287). Podawanie niacyny w trakcie infekcji wiązało się ze znacznym obniżeniem poziomu CRP (białko C-reaktywne) i TNF-α (Tumor Necrosis Factor α), co sugeruje potencjalne działanie przeciwzapalne. Dodatkowo niacyna pozytywnie wpływa na adipokiny, zwiększając poziom adiponektyny i leptyny (288). Zapotrzebowanie na witaminę PP znacząco wzrasta u osób nadużywających alkoholu, który hamuje wchłanianie witamin grupy B (289). Otyłość jest jednym z głównych czynników przyczyniających się do rozwoju zespołu metabolicznego, natomiast niacyna silnie reguluje metabolizm lipidów. Niacyna wraz z wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi może zapobiegać dysfunkcji białej tkanki tłuszczowej w zespole metabolicznym spowodowanym dietą wysokotłuszczową (290). Dane literaturowe wskazują, że niacyna może wykazywać działanie prewencyjne w chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak np. choroba Alzheimera czy Parkinsona (291).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie niacyny

Początkowe objawy niedoboru witaminy PP charakteryzują się spadkiem NAD w erytrocytach (292), natomiast dłuższe, zbyt małe spożycie tryptofanu i niacyny skutkuje – pelagrą (266, 293–295). Objawami tej choroby są: zmiany skórne, światłowrażliwe zapalenie skóry, bolesność ust oraz języka, wymioty, biegunka, w ostrych przypadkach może też wystąpić depresja czy demencja (296). Nieleczona pelagra prowadzi do śmierci (297). Obecnie pelagra spowodowana niedostatecznym spożyciem niacyny występuje rzadko. Najczęściej obejmuje biedne rejony Azji, Afryki. Wskazuje się, że występowanie jej objawów powiązane jest z obecnością innych chorób lub zaburzeń mających wpływ na zawartość niacyny w organizmie, np. chroniczna choroba alkoholowa, anoreksja lub choroby układu pokarmowego (298). Warto również wspomnieć, że niezwykle rzadką przyczyną pelagry jest choroba genetyczna, tzw. zespół Hartnupa, polegająca na upośledzonym wchłanianiu tryptofanu przez jelita (299).

Niewystarczające spożycie niacyny w diecie wiązało się z zapaleniem przyzębia, szczególnie u kobiet oraz z 1,25-krotnie zwiększonym prawdopodobieństwem wystąpienia paradontozy (258). Badania sugerują, że dieta bogata w składniki odżywcze zwłaszcza witaminy: D, B₁, B₂, B₃, B₁₂ oraz cynk, zmniejsza ryzyko wystąpienia niealkoholowego stłuszczenia wątroby (259).

Nadmiar spożytej niacyny jest metabolizowany w wątrobie i wydalany z moczem (300). Nadmierne spożycie kwasu nikotynowego, w przypadku jego suplementacji, powoduje uderzenia gorąca oraz zaczerwienienie twarzy (301). Istnieje mało danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania amidu kwasu nikotynowego.

Zasady opracowania norm na niacynę

Normy na niacynę zostały ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania grupy (Estimated Average Requirement, EAR) i na poziomie zalecanego spożycia (Recommended Dietary Allowances, RDA). W ostatnich latach wartości norm dla niacyny nie uległy zmianom dla poszczególnych grup wiekowych w populacji polskiej ze względu na brak najnowszych kompleksowych badań dotyczących spożycia i stanu odżywienia witaminą PP, dlatego w obecnym wydaniu pozostawiono normy opracowane w poprzednich latach (35, 64–66) dla dzieci, młodzieży oraz dorosłych. Dla niemowląt przyjęto wartości wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI) zaproponowane przez Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii z 2013 roku (67) oraz Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 roku (68).

Polskie normy są zbliżone od norm D-A-CH (Deutschland-Austria-Confoederatio Helvetica) z 2015 r. Natomiast Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii w 2014 roku zaproponował jedną wartość referencyjnego spożycia na poziomie populacji (Population Reference Intake, PRI) dla wszystkich grup wiekowych (od 7 m.ż.) wynoszącą 1,6 mg ekwiwalentu niacyny/MJ (10, 70, 302). W normach krajów nordyckich z 2023 roku zastosowano także jedną wartość dla wszystkich grup wiekowych od 7 m.ż. (na poziomie Reference Intake, RI) wynoszącą 1,6 mg ekwiwalentu niacyny/MJ (69).

Tabela 8. Normy polskie na niacynę, ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	mg równoważnika niacyny/os/dobę		
	EAR	RDA	AI
Niemowlęta ¹ 6–11 miesięcy*			5
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	5 6 9	6 8 12	
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	9 12 12	12 16 16	
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	9 11 11	12 14 14	
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	12 12 12 12 12	16 16 16 16 16	
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	11 11 11 11 11	14 14 14 14 14	
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	14 14	18 18	
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	13 13	17 17	

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

KWAS PANTOTENOWY

Definicje

Kwas pantotenowy (N-(2,4-dihydroksy-3,3-dimetylohydroksybutylo)- β -alanina) należy do witamin grupy B. Jest zbudowany z β -alaniny i reszt kwasu 2,4-dihydroksy-3,3-dimetylomasłowego. Formą biologicznie aktywną występującą w przyrodzie jest kwas D-pantotenowy (4, 64, 303). Kwas pantotenowy jest syntetyzowany przez rośliny, grzyby i większość bakterii. Organizm ludzki i zwierzęcy nie ma zdolności wytwarzania tego związku (214).

Funkcje fizjologiczne kwasu pantotenowego

Kwas pantotenowy jest składnikiem koenzymu A (CoA) i białka przenoszącego grupy acylowe (ACP). W wyniku przemian kwasu pantotenowego, po wchłonięciu, w organizmie powstaje 4-fosfopanteteina, będąca grupą czynną koenzymu A oraz białka ACP (214, 304, 305). Jako koenzym A, kwas pantotenowy bierze udział w przemianach związanych z gospodarką energetyczną w organizmie, m.in. w cyklu kwasu cytrynowego, reakcjach utlenienia i syntezy kwasów tłuszczowych. Uczestniczy w syntezie cholesterolu, hormonów steroidowych, witaminy A i D, porfiryńowych pierścieni hemoglobiny i neuroprzekazników. Bierze także udział w reakcji acylowania sulfonoamidów w wątrobie oraz cholinę w tkankach mózgu (4, 64, 214, 306).

Ostatnie badania wykazały, że poziom witaminy B₅, często uznawanej za metabolit nieograniczający, reguluje zależny od CoA metabolizm w zestresowanych tkankach, aktywację komórek odpornościowych i warunkuje nasilenie kilku przewlekłych chorób zapalnych, takich jak IBD, ale także neurodegeneracja, infekcje i nowotwory (307).

Źródła w żywności i spożycie kwasu pantotenowego

Kwas pantotenowy jest składnikiem powszechnie występującym w żywności. Duże ilości tej witaminy znajdują się w produktach spożywczych pochodzenia zwierzęcego – mięsie, podrobach, jajach, mleku. Dobrym źródłem kwasu pantotenowego w żywności pochodzenia roślinnego są pełnoziarniste produkty zbożowe oraz suche nasiona roślin strączkowych. Mniejsze ilości tej witaminy zawierają mleko i przetwory mleczne, warzywa i owoce (214, 308). Ponadto pewne ilości kwasu pantotenowego są syntetyzowane przez drobnoustroje w przewodzie pokarmowym człowieka (303).

Brakuje danych o spożyciu kwasu pantotenowego przez populację polską.

Zapotrzebowanie organizmu na kwas pantotenowy

Dostępne badania dotyczące spożycia kwasu pantotenowego i konsekwencji zdrowotnych są ograniczone. Wskazuje się, że homeostaza witaminy B₅ jest zapewniona przez dietę, produkcję mikrobiologiczną oraz degradację endogennego koenzymu A. Brakuje odpowiednio czułych wskaźników stanu odżywienia. Wskazuje się, że wydalanie kwasu pantotenowego w moczu odzwierciedla jego ostatnie spożycie. Zaobserwowano także umiarkowane korelacje pomiędzy spożyciem kwasu pantotenowego i jego stężeniem w krwi lub erytrocytach (214, 304).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie kwasu pantotenowego

Z uwagi na fakt, że kwas pantotenowy jest szeroko rozpowszechniony, uważa się, że wystąpienie niedoboru tej witaminy u ludzi jest mało prawdopodobne. Wprawdzie wskazuje się na możliwość wystąpienia niewielkich niedoborów u osób ogólnie niedożywionych, u których występuje równocześnie deficyt innych witamin grupy B (35, 64, 212, 303).

Objawy niedoborów kwasu pantotenowego u ludzi są trudne do zaobserwowania. W czasie II wojny światowej odnotowano przypadki niedoborów kwasu pantotenowego u więźniów na Filipinach, w Birmie i Japonii, objawiające się drętwieniem i bolesnym paleniem i mrowieniem stóp tzw. „zespół pieczenia stóp”. Niedobory tego składnika zaobserwowano również u alkoholików i osób chorych na gruźlicę (64, 305).

W celu poznania objawów niedoborów kwasu pantotenowego prowadzone są badania na zwierzętach oraz ochotnikach. W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że niedobór tej witaminy powodował m.in. zmiany na skórze i w sierści, zahamowanie wzrostu, spadek masy ciała, bezpłodność, poronienia, mniejszą ilość potomstwa w miocie, zaburzenia w pracy układu nerwowo-mięśniowego, zmiany zwyrodnieniowe w rdzeniu kręgowym, upośledzenie działania kory nadnerczy, jak również zaburzenia w funkcjonowaniu układu immunologicznego. W badaniach doświadczanych z udziałem ochotników, u badanych osób wystąpiły podobne objawy jak u zwierząt, m.in. bóle głowy, zmęczenie, nudności, zaburzenia czucia rąk i nóg. Po podaniu tym osobom kwasu pantotenowego, objawy ustępowały (64, 214, 303, 305). Przyjmuje się, zatem że niedobory kwasu pantotenowego u ludzi mogą skutkować m.in.: zmianami skóry (np. rogowacenie, złuszczenie nadmierne naskórka) oraz włosów (zaburzenia pigmentacji), zahamowaniem wzrostu, spadkiem masy ciała, zaburzeniami w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego oraz układu nerwowego, trudnościami w gojeniu się ran, występowaniem częstszych infekcji (303).

Do grup zagrożonych niedoborem kwasu pantotenowego należą osoby z neurodegeneracją związaną z kinazą pantotenową, która jest związana z akumulacją żelaza w mózgu (307). Duża liczba mutacji kinazy pantotenowej, zmniejszając potencjalnie konwersję kwasu pantotenowego do koenzymu A, obniża stężenie koenzymu A (307). Do objawów z neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenową należą dystonia, spastyczność i retinopatia barwinkowa (303, 309–311). Na chwilę obecną nie ma wystarczających dowodów czy suplementacja kwasem pantotenowym jest korzystna w neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenową. Niektóre niepotwierdzone doniesienia wskazują, że suplementacja kwasem pantotenowym może zmniejszać objawy u niektórych pacjentów (310). Wyróżnia się dwie formy neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenową – klasyczną i nietypową. Klasyczna cechuje się wczesnym początkiem (do 6. roku życia) i szybkim postępem. Do jej charakterystycznych objawów klinicznych należą nierównowaga chodu i postawy. Do objawów z neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenową należą dystonia, spastyczność i retinopatia barwinkowa, dysfunkcja opuszków. Pojawiają się także doniesienia o parkinsonizmie i innych cechach neuropsychiatrycznych. Natomiast w przypadku formy nietypowej neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenową pierwsze objawy pojawiają się w różnym wieku (od 1. do 28. roku życia). Niektóre z objawów pokrywają się z typem klasycznym, jednakże forma nietypowa jest

mniej agresywna, a u większości dotkniętych nią osób nie występują poważne zaburzenia motoryki w wieku dorosłym (214). Niższe stężenia kwasu pantotenowego wykryto także w pewnych obszarach mózgu dotkniętych chorobą Alzheimera (214, 312).

W ostatnich latach badano wpływ pantetyny – formy kwasu pantotenowego – na stężenie lipidów u pacjentów z hiperlipidemią. W kilku wcześniejszych badaniach klinicznych wykazano, że pantetyna obniża poziom lipidów, gdy jest przyjmowana w dużych ilościach, natomiast sam kwas pantotenowy nie powoduje takich efektów. W późniejszych badaniach zastosowanie pantetyny powodowało spadek triacylogliceroli, cholesterolu całkowitego i innych frakcji cholesterolu niż HDL-cholesterolu, jednak z uwagi na to, że pacjenci mieli też udzielane porady dietetyczne, nie można wykluczyć wpływu zmiany diety na końcowe wartości triacylogliceroli i cholesterolu (311, 313–315). Zatem konieczne są dalsze badania nad zasadnością suplementacji pantetyną u osób z hiperlipidemią, jak również badania mechanizmów jej działania na lipidy, gdyż nadal nie jest to poznane (311, 313, 314).

Niedobór pantotenianu w mózgu jest nowo zidentyfikowanym defektem metabolicznym w chorobie Huntingtona (zaburzenie neurodegeneracyjne) u ludzi, który może potencjalnie zaburzyć biosyntezę neuronowego koenzymu A, stymulować aktywność szlaku poliolowego, zaburzać glikolizę i aktywność cyklu kwasu trikarboksylowego oraz modyfikować metabolizm mocznik-mózg. Niedobór pantotenianu może prowadzić do neurodegeneracji/demencji w chorobie Huntingtona, której można zapobiegać poprzez leczenie witaminą B₅ (316).

Nie stwierdzono dotychczas toksyczności kwasu pantotenowego. W badaniach klinicznych, z zastosowaniem dawek kwasu pantotenowego do 2 g/dobę, nie zaobserwowano żadnych niekorzystnych objawów (64, 303). Tylko znaczne dawki pantotenianu wapnia (10–20 g/dobę) mogą powodować łagodną biegunkę u ludzi (214).

Zasady opracowania norm na kwas pantotenowy

Normy na kwas pantotenowy zostały ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI). Od czasu ukazania się ostatnich polskich norm żywienia (2020) (66) nie pojawiły się nowe wyniki badań wskazujące na potrzebę nowelizacji norm na kwas pantotenowy dla ludności Polski. Dla starszych dzieci i dorosłych pozostawiono normy na poziomie wystarczającego spożycia (AI) opracowane w poprzednich latach (35, 64–66). Dla niemowląt przyjęto wartości za Panelem EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (Panel NDA) z 2013 r. oraz Zaleceniami Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 r. (67, 68). Dla dzieci w wieku 1–3 lat przyjęto wartości za Panelem NDA (2013) (67).

Polskie normy są zbliżone do norm D-A-CH (Deutschland-Austria-Confoederatio Helvetica) z 2015 r. oraz do norm Unii Europejskiej (2014), poza grupą niemowląt i dzieci w wieku 1–3 lat. Kraje nordyckie w 2023 r. przyjęły normy na poziomie wystarczającego spożycia wynoszące 5 mg kwasu pantotenowego/dobę (10, 69–70, 303).

Tabela 9. Normy polskie na kwas pantotenowy, ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	mg kwasu pantotenowego/os/dobę
Niemowlęta¹ 6–11 miesięcy*	3
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	4 4 4
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	4 5 5
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	4 5 5
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	5 5 5 5 5
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	5 5 5 5 5
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	6 6
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	7 7

Źródło: (64), ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy

WITAMINA B₆

Definicje

Witamina B₆ należy do grupy witamin rozpuszczalnych w wodzie. Występuje w 6 różnych formach będących pochodnymi 4,5-bis(hydroksymetylo)-2-metylopyrydyn-3-olu. Są to: pirydoksyna, pirydoksal, pirydoksamina oraz formy estrowe tych związków z kwasem fosforanowym. Wszystkie wymienione powyżej związki wykazują aktywność biologiczną. Aktywność metaboliczna w postaci koenzymów w przeważającym stopniu wykazywana jest przez fosforan pirydoksalu i fosforan pirydoksaminy. Pozostałe formy w procesach metabolicznych ulegają przemianie do form aktywnych – fosforanu pirydoksalu bądź fosforanu pirydoksaminy. W związku z powyższym, używanie nazwy „pirydoksyna” w odniesieniu do synonimu witaminy B₆ nie powinno mieć miejsca zgodnie z wytycznymi Komisji Nomenklatury Biochemicznej (IUPAC-IUB) (317). Końcowym produktem przemian metabolicznych witaminy B₆ jest kwas 4-pirydoksylowy, który nie wykazuje aktywności biologicznej (318). Główną formą witaminy B₆ występującą w żywności pochodzenia roślinnego jest glukozyd pirydoksyny (319).

Funkcje fizjologiczne witaminy B₆

Aktywne metabolicznie formy witaminy B₆ – pirydoksal i pirydoksamina – pełnią funkcję kofaktorów dla ponad 160 enzymów biorących udział głównie w metabolizmie aminokwasów, glikogenolizie, glukoneogenezie, biosyntezie hemu, biosyntezie neurotransmiterów (kwasu γ -aminomasłowego, dopaminy, noradrenaliny), jak również uczestniczą w metabolizmie tryptofanu (320). Biorąc pod uwagę obecną wiedzę na temat neurotropowych witamin, m.in. B₆ i B₁₂, możemy zauważyć, że synergia biochemiczna tych witamin jest widoczna w różnych szlakach w układzie nerwowym, szczególnie w obwodowym układzie nerwowym (221). Fosforan pirydoksalu pełni również funkcje koenzymu dla enzymów β -syntazy cystationinowej oraz cystationinazy, enzymów katalizujących reakcje związane z przemianą homocysteiny w cysteinę (321). Kinaza pirydoksalu katalizuje fosforylację pirydoksyny, pirydoksaminy i pirydoksalu, tworząc odpowiednio ich formy estrowe z kwasem fosforanowym. Następnie dochodzi do ich przekształcenia do aktywnej formy (5'-fosforanu pirydoksalu) w procesie oksydacyjnym zależnym od mononukleotydu flawinowego (FMN) w roli kofaktora, który jest wytwarzany z ryboflawiny, w związku z powyższym poziom witaminy B₂ ma znaczenie w procesie tworzenia aktywnej formy witaminy B₆ (322, 323). Witamina B₆ magazynowana jest w mięśniach, ale organizm nie ma możliwości wykorzystania jej w przypadku wystąpienia niedoborów, ponieważ służy ona do procesów glukoneogenezy (324).

Dodatkowo witamina B₆ uczestniczy w metabolizmie tłuszczów. Fosforan pirydoksalu moduluje działanie hormonów steroidowych (glikokortykoidy, progesteron, androgeny i estrogeny) (325). Metabolizm witaminy B₆ jest zależny również od niacyny i cynku (326). Witamina B₆ bierze udział przy produkcji prostaglandyny E₂ w organizmie i tworzenia krwinek czerwonych (327). Ma wpływ na wykorzystanie magnezu w organizmie.

Źródła w żywności i spożycie witaminy B₆

Każda z sześciu form witaminy B₆ występuje naturalnie w żywności. Produkty bogate w witaminę B₆ to głównie: ryby (łosoś, makreła, pstrąg tęczowy), mięso (drobiowe,

wieprzowe), podroby, zwłaszcza wątroba, ale także rośliny strączkowe, orzechy, nasiona. Dobrym źródłem tej witaminy są również czosnek, curry, imbir, chili, pełnoziarniste produkty zbożowe, ryż brązowy, komosa (quinoa) czy kielki pszenicy. Z owoców i warzyw, które zawierają istotne ilości witaminy B₆, można wskazać: banany, morele suszone, paprykę czerwoną, kapustę kiszoną, ziemniaki, sok pomidorowy (18, 328).

Procesy przetwarzania żywności mają wpływ na zawartość witaminy B₆. W czasie gotowania, smażenia bądź peklowania mięsa dochodzi do strat witaminy B₆ od 30 % do 50 % (329). Podczas konserwowania spadki witaminy B₆ wynoszą od 20 % w przypadku wiśni i soczewicy do 46 % w grzybach. Puszkiwarne warzywa i owoce charakteryzują się mniejszą zawartością tej witaminy o 55–77 % w stosunku do ich świeżych odpowiedników (330).

Uważa się, że biodostępność witaminy B₆ w żywności pochodzenia zwierzęcego wynosi około 50 %, podczas gdy biodostępność w żywności pochodzenia roślinnego waha się od 0 do 80 % (331).

Niemowleta oraz małe dzieci są szczególną grupą populacyjną, u której należy zadbać o dostarczenie składników odżywczych. Z tego względu przebadano żywność na bazie zbóż przeznaczoną dla dzieci oraz oszacowano biodostępność biologiczną poszczególnych form witaminy B₆. Okazało się, że pH żołądka miało wpływ na biodostępność pirydoksyny, pirydoksalu, pirydoksaminy. Im wyższe pH, tym niższa była biodostępność, wyżej wymienionych form. Największe spadki biodostępności dotyczyły pirydoksalu i pirydoksaminy (332).

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa krajowego z ostatnich lat wykazała, że brakuje kompleksowych badań populacyjnych dotyczących spożycia witaminy B₆. Dostępne są prace dotyczące spożycia tej witaminy przez wybrane grupy ludności. Z badań populacji warszawskiej wynika, że średnie spożycie witaminy B₆ wśród mężczyzn wynosiło 1,79 mg/dobę, zaś u kobiet 1,42 mg/dobę (23). Badania kobiet oraz dziewcząt z województwa podlaskiego, Wrocławia i okolic, a także Uniwersytetu Rzeszowskiego wskazują na średnie spożycie witaminy B₆ na poziomie 1,2–1,6 mg/dobę (20, 102, 245, 246). Badania mieszkańców Wrocławia wykazały, że kobiety spożywały średnio 2,0 mg/dobę, a mężczyźni 1,5 mg/dobę. Badania przeprowadzone w zachodniopomorskim na grupie osób starszych – pensjonariuszy domu opieki społecznej oraz grupie przebywającej w domach – wykazały spożycie witaminy B₆ odpowiednio: 1,8 mg/dobę oraz 1,9 mg/dobę (29). Badania przeprowadzone na grupie ciężarnych (3 trymestr) z prawidłową oraz nadmierną masą ciała wykazały spożycie witaminy B₆ odpowiednio: 1,7 mg/dobę oraz 3,9 mg/dobę (26). Z zestawienia badań polskich z lat 2004–2016 wynika, iż średnie spożycie witaminy B₆ u dziewcząt i kobiet wynosiło od 91,8 % do 220 % pokrycia normy. Natomiast średnie spożycie witaminy B₆ przez chłopców i mężczyzn wynosiło od 98,2 % do 246 % pokrycia normy na tę witaminę (247). Uzyskane wyniki wskazują na znaczące przekroczenia zalecanych norm (104). Przekroczenia normy dotyczyły zwłaszcza mężczyzn, jednakże są to badania na małej grupie i nie można ich przekładać na dane populacyjne (35). Najnowsze badania epidemiologiczne z 2020 roku dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym

uwzględnieniem osób przebywających w jednostkach całodobowego pobytu wskazują na średnie spożycie witaminy B₆ u kobiet na 1,2 mg/dobę, a u mężczyzn 1,8 mg/dobę (33). Natomiast badania epidemiologiczne dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób powyżej 65. r.ż. z roku 2020 wskazały, że niedoborowe spożycie witaminy B₆ dotyczyło 33,5 % mężczyzn i 43 % kobiet, najczęściej w województwach pomorskim (59,8 %) i lubelskim (56,9 %) (248). Badania epidemiologiczne z 2020 r. dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób dorosłych (18–64 lat) wykazały średnią zawartość witaminy B₆ w diecie na poziomie 1,95 mg/dobę i była ona wyższa w dietach mężczyzn (2,22 mg/dobę) niż kobiet (1,68 mg/dobę). Niedostateczna podaż witaminy B₆ z dietą wystąpiła u 19 % badanej populacji. Odsetek osób realizujących normę był wyższy wśród mężczyzn niż wśród kobiet (odpowiednio: 90 % vs 72 %) (32).

Zapotrzebowanie organizmu na witaminę B₆

Zapotrzebowanie na witaminę B₆ jest zróżnicowane i zależy m.in. od wieku, płci i stanu fizjologicznego. Osoby dorosłe powyżej 50. roku życia oraz ciężarne i karmiące piersią mają wyższe zapotrzebowanie na tę witaminę, co zostało uwzględnione w normach. Należy podkreślić, że zgodnie z obecną wiedzą nie występuje korelacja pomiędzy spożyciem witaminy B₆ a spożyciem białka (333). Dla wegan, ze względu na dietę wykluczającą mięso i ryby, głównym źródłem witaminy B₆ są przede wszystkim orzechy i produkty zbożowe pełnoziarniste. Powinni oni jednak zwrócić uwagę na fakt, że produkty pochodzenia roślinnego zawierają w dużych ilościach glukozyd pirydoksyny, formę witaminy B₆, której przyswajalność wynosi około 50 % w porównaniu do pirydoksyny (334).

Palenie tytoniu hamuje wykorzystanie witaminy B₆, zatem u palaczy jej poziom jest znacznie niższy (335). Nadużywanie alkoholu także wpływa niekorzystnie na stężenie witaminy B₆ w organizmie (336). Istnieją również leki, które obniżają poziom witaminy B₆, wchodząc z nią w interakcje. Są to m.in.: hydralazyna, izoniazyd, penicylamina, teofilina, L-DOPA (lewodopa), doustne środki antykoncepcyjne (337, 338).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie witaminy B₆

Kliniczne skutki niedoboru witaminy B₆ zdarzają się rzadko (339). Niewielki niedobór tej witaminy może prowadzić do zaburzeń przemiany tryptofanu i metioniny (340). Długotrwały niedobór witaminy B₆, który jest rzadki, może powodować neuropatię obwodową, prowadzącą do osłabienia, utraty czucia i ataksji, szczególnie w kończynach dolnych. Drgawki, migrena, pogorszenie funkcji poznawczych i depresja są również powiązane z niedoborem witaminy B₆ (331). Wartości w osoczu poniżej 30 nmol/l wiążą się z zaburzeniami proliferacji aminokwasów, lipidów i kwasów organicznych w osoczu.

Ze względu na wzmogoną wrażliwość na działanie hormonów steroidowych, niedobór witaminy B₆ może być przyczyną rozwoju hormonozależnego raka piersi, macicy, prostaty (341). Charakterystycznymi objawami hipowitaminozy B₆ są np.: egzema, łojotokowe zapalenie skóry, zajady, zapalenie języka, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość mikrocytarna, zaburzenia neurologiczne wynikające ze zmniejszenia syntezy GABA (kwasu gamma-aminomasłowego) – głównego neurotransmitera w mózgu oraz wzrostu metabolitów tryptofanu w tym obszarze (342).

Niedobry witaminy B₆ zdarzają się stosunkowo często u osób starszych nieprzyjmujących suplementów witaminowych (343). Z przeprowadzonych badań na grupie osób starszych z cukrzycą typu 2 przyjmujących metforminę wynika, że w grupie tej dochodzi do wystąpienia pogorszenia zdolności kognitywnych. Z jednej strony, badacze stwierdzili, że stosowanie metforminy wiązało się z większym ryzykiem niedoboru witaminy B₁₂ oraz witaminy B₆ (255). Z drugiej strony, dane literaturowe wskazują na ochronne działanie pirydoksaminy w deficytach poznawczych wywołanych cukrzycą (344, 345).

Dane z metaanalizy wykonanej przez zespół naukowców chińskich wykazują, że spożycie witaminy B₆, ale też poziomy jej aktywnej formy (5-fosforanu pirydoksalu) we krwi były odwrotnie proporcjonalne do ryzyka raka jelita grubego (346).

Dysfunkcja mikronaczyniowa spowodowana przez dietę bogatą w tłuszcze poprzedza pogorszenie czynności nerek i może być związana z zaburzeniami mechanizmów antyoksydacyjnych i aktywacją stanu zapalnego w nerkach. W najnowszych badaniach stwierdzono, że pirydoksamina wykazywała działanie wazoprotekcyjne, a zatem może być ważnym czynnikiem przyczyniającym się do łagodzenia uszkodzenia nerek wywołanych dietą (347).

Spożywanie dużych dawek witaminy B₆ (500 mg/dobę) w postaci suplementów diety w dłuższym okresie prowadzi do neuropatii sensorycznych, a w konsekwencji ataksji sensorycznej, które mogą być nieodwracalne (348).

Zasady opracowania norm na witaminę B₆

Normy na witaminę B₆ zostały ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania grupy (Estimated Average Requirement, EAR) i na poziomie zalecanego spożycia (Recommended Dietary Allowances, RDA). Od czasu ukazania się ostatnich polskich norm żywienia (2020) (66) nie pojawiły się nowe wyniki badań wskazujące na potrzebę nowelizacji norm na witaminę B₆ dla ludności Polski. W obecnym wydaniu pozostawiono normy opracowane w poprzednich latach (35, 64–66) dla dzieci, młodzieży oraz dorosłych. Dla niemowląt przyjęto wartości na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI) zaproponowane przez Panel EFSA NDA z 2013 r. (67) oraz Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 roku (68).

Normy polskie są na zbliżonym poziomie do norm nordyckich (2023) poza grupą mężczyzn, dla których występują różnice, trochę niższe od norm D-A-CH (Deutschland-Austria-Confoederatio Helvetica) (2020) za wyjątkiem kobiet ciężarnych czy karmiących piersią oraz zbliżone do wartości referencyjnych zaproponowanych przez Panel EFSA ds. Produktów Dietetycznych, Żywienia i Alergii (Panel NDA) z 2016 r. (10, 69, 70, 333, 349).

Tabela 10. Normy polskie na witaminę B₆, ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek (lata)	mg witaminy B ₆ /os/dobę		
	EAR	RDA	AI
Niemowlęta ¹ 6–11 miesięcy*			0,4
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	0,4 0,5 0,8	0,5 0,6 1,0	
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	1,0 1,1 1,1	1,2 1,3 1,3	
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	1,0 1,0 1,0	1,2 1,2 1,2	
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	1,1 1,1 1,4 1,4 1,4	1,3 1,3 1,7 1,7 1,7	
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	1,1 1,1 1,3 1,3 1,3	1,3 1,3 1,5 1,5 1,5	
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	1,6 1,6	1,9 1,9	
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	1,7 1,7	2,0 2,0	

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

BIOTYNA

Definicje

Biotyna należy do witamin grupy B. Jest związkiem heterocyklicznym zbudowanym z dwóch połączonych ze sobą pierścieni tiofenowego i imidazolowego oraz z przyłączonego do nich kwasu walerianowego (4, 64). Biotyna jest związkiem występującym powszechnie w przyrodzie, wytwarzana wyłącznie przez bakterie oraz niektóre grzyby, glony i rośliny wyższe (64, 350).

Funkcje fizjologiczne biotyny

Biotyna zarówno w żywności, jak i w tkankach ludzkich może występować w formie wolnej albo związanej z białkami (351). Wolna biotyna wchłania się prawie całkowicie, natomiast brakuje danych dotyczących absorpcji witaminy związanej w żywności z białkiem (352). Biotyna związana z białkiem jest rozkładana przez proteazy i peptydazy żołądkowo-jelitowe na biocytynę i oligopeptydy biotyny, z których w wyniku działania enzymu biotynidazy w świetle jelita uwalniana jest biotyna. Wolna biotyna wchłaniana jest w jelicie cienkim, a większość tej witaminy magazynowana jest w wątrobie (351, 353, 354).

Witamina ta uczestniczy w wielu reakcjach enzymatycznych, przebiegających w komórkach organizmu człowieka. Stanowi składnik enzymów – karboksylaz: pirogronianowej, acetylo-CoA, propionilo-CoA, i β -metylokrotonilo-CoA. W enzymach tych biotyna jest związana z grupą ϵ -aminową lizyny. Jako koenzym karboksylazy acetylo-CoA uczestniczy w syntezie kwasów tłuszczowych. Jako koenzym karboksylazy β -metylokrotonilo-CoA bierze udział w metabolizmie leucyny. Biotyna wchodząca w skład karboksylazy pirogronianowej odgrywa istotną rolę w procesie glukoneogenezy, a jako koenzym karboksylazy propionilo-CoA bierze udział przekształcaniu propionianu do bursztynianu, który następnie wchodzi do cyklu Krebsa. Biotyna wpływa również na prawidłowy wzrost i rozwój organizmu. Zapewnia także odpowiedni stan skóry. Poprzez biotynylację histonów uczestniczy w regulacji ekspresji genów, proliferacji komórek, naprawie uszkodzeń DNA (4, 64, 350, 351, 355–357).

Źródła w żywności i spożycie biotyny

Biotyna jest witaminą powszechnie występującą w żywności zarówno pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego. W produktach spożywczych znajduje się w stanie wolnym lub jest związana z białkiem. W mleku i warzywach występuje przede wszystkim w stanie wolnym, a w mięsie, zbożach, jajach i drożdżach – w formie związanej (308, 350). Dobrym źródłem tej witaminy są mięso, ryby, jaja, niektóre sery oraz część warzyw (350, 358). W surowych jajach znajduje się białko awidyna, które tworzy kompleks z biotyną, uniemożliwiając tym samym wchłanianie tej witaminy w przewodzie pokarmowym. Gotowanie jaj denaturuje awidynę i pozbawia ją właściwości wiązania biotyny. Ponadto pewne ilości tej witaminy są syntetyzowane przez drobnoustroje przewodu pokarmowego człowieka.

Dostępne dane dotyczące spożycia biotyny i konsekwencji zdrowotnych są bardzo ograniczone zarówno w Europie, jak i w Polsce. Informacje o spożyciu tej witaminy były podane w jednym badaniu (35, 350).

Zapotrzebowanie organizmu na biotynę

Dostępne badania dotyczące spożycia biotyny i konsekwencji zdrowotnych są ograniczone. Ponadto zawartość biotyny w produktach spożywczych jest zróżnicowana w zależności od źródła danych, co wynika z jednej strony z naturalnej zmienności produktu, z drugiej z zastosowanej metody analitycznej. Powoduje to trudności w oszacowaniu poboru biotyny, a co za tym idzie ustalenia zapotrzebowania na ten składnik (350). Przewlekła ekspozycja na alkohol hamuje wchłanianie biotyny (350, 359).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie biotyny

W przewodzie pokarmowym absorpcji ulega tylko wolna biotyna. Jeżeli biotyna tworzy w żywności kompleks z białkiem, zwany biocytyną (biotyna związana z lizyną) w jelicie cienkim musi być rozłożona do biotyny przez enzym biotynidazę i dopiero wtedy może być wchłaniana (64, 350). W przypadku wrodzonego braku tego enzymu może wystąpić niedobór biotyny. U niemowląt z brakiem biotynidazy obserwuje się niskie ciśnienie tętnicze, zanik nerwu wzrokowego, zmiany zapalne skóry i spojówek. Wczesna diagnoza i stosowanie suplementacji mają istotne znaczenie w zapobieganiu poważnym uszkodzeniom układu nerwowego, wiążącego się z wysoką umieralnością i niepełnosprawnością (350, 360–362).

Z uwagi na powszechne występowanie biotyny w żywności, sądzi się, że w przypadku ludzi zdrowych, żywiących się prawidłowo niedobory tej witaminy są mało prawdopodobne. Dodatkowo część biotyny jest wytwarzana przez mikroflorę bakteryjną przewodu pokarmowego człowieka (350, 357). Niedobory biotyny, poza uwarunkowanymi genetycznie, są obserwowane u osób z zaburzeniami trawienia i wchłaniania. W wyniku niedostatecznego spożycia biotyny mogą pojawić się następujące objawy: hipotonia, letarg i opóźnienie rozwoju u niemowląt, brak apetytu, nudności, wymioty, czerwona łuszcząca się wysypka wokół otworów w ciele (nos, oczy, usta, krocze), zapalenie spojówek, ataksja, wypadanie włosów, łamliwość paznokci, zmiany neurologiczne (np. omamy, depresja, letarg), kwasica, i wzrost stężenia cholesterolu (355). Przyjmuje się powszechnie, że suplementacja biotyną może istotnie wpłynąć na zdrowie paznokci, włosów i skóry. Jednakże nie ma badań, które jednoznacznie potwierdziłyby te stwierdzenia i istnieje potrzeba dalszych badań w tym zakresie, zwłaszcza w odniesieniu do osób zdrowych (355, 363, 364).

Niedobory biotyny w dziecię obserwuje się przy nadmiernym spożyciu surowych jaj, mogą pojawić się również w wyniku długotrwałego żywienia pozajelitowego. Ponadto stwierdzono także niedobory biotyny związane z hiperglikemią i opornością na insulinę (358).

U części kobiet będących w ciąży obserwuje się rosnący nieduży niedobór biotyny pomimo normalnego spożycia tej witaminy z dietą. Również stwierdzono spadek stężenia biotyny w osoczu i mleku kobiet karmiących. Badacze wskazują na potrzebę dalszych badań, które pozwoliłyby zrozumieć to zjawisko (355, 365, 366).

Nie ma potwierdzonych objawów nadmiernego spożycia biotyny. Nawet przy dawkach 200 mg/dobę podawanych doustnie, jak i 20 mg/dobę podawanych dożylnie nie

stwierdzono jej toksycznego działania. Natomiast w ostatnim czasie pojawiły się niepokojące doniesienia wskazujące, że wysokie spożycie biotyny może powodować zafałszowanie wyników badań diagnostycznych. Analiza piśmiennictwa ostatnich lat dotyczącego biotyny wykazała szczególne zainteresowanie występowaniem interferencji biotyny w różnych testach immunologicznych wykorzystujących w swojej konstrukcji układ streptawidyna/biotyna. Ze względu na stabilność i wysoką czułość pozwala on na oznaczanie nawet niewielkich stężeń badanego analitu w materiale biologicznym. Interferencje biotyny dotyczą pacjentów z wysokim jej stężeniem we krwi, występującym najczęściej w wyniku spożywania suplementów diety, lub pacjentów leczonych wysokimi dawkami biotyny (np. ze stwardnieniem rozsianym, z niedoborem biotynidazy, chorobą zwojów podstawy reagującą na biotynę i tiaminę). Od lat obserwuje się powszechne stosowanie suplementów diety z biotyną, które są reklamowane jako preparaty przeciwdziałające wypadaniu i łamliwości włosów, łamliwości paznokci czy zmianom skórny. Coraz częściej pojawiają się doniesienia niezgodności wyników oznaczeń hormonalnych, szczególnie w chorobach tarczycy, z obrazem klinicznym, co wiąże się ze zbyt wysokim stężeniem biotyny w osoczu – powszechną suplementacją. Na przykład fałszywie zaniżone wyniki stężenia TSH, fałszywie zawyżone wyniki stężenia wolnych hormonów tarczycy mogą sugerować nadczynność tarczycy bez wyraźnych objawów klinicznych, np. zdiagnozowanie choroby Gravesa-Basedowa i ciężką nadczynność tarczycy u osób przyjmujących 10–300 mg biotyny dziennie. Stwierdzono także zafałszowanie stężeń innych analitów, jak 25[OH]D. Zaobserwowano, że nawet dawka 10 mg biotyny zakłóca test czynności tarczycy przeprowadzony w ciągu 24 godzin od przyjęcia suplementu. Podkreśla się, że uzyskanie fałszywie zaniżonych lub fałszywie zawyżonych wyników badań może prowadzić do postawienia błędnej diagnozy oraz zastosowania niewłaściwego leczenia. Powagę sytuacji zauważyła amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA), która wydała komunikat ostrzegawczy skierowany do pracowników służby zdrowia dotyczący zjawiska interferencji biotyny w badaniach immunologicznych, uczulano w nim, by pytać pacjentów o spożywanie suplementów diety i brać pod uwagę możliwość interferencji biotyny (355, 367–380).

Zasady opracowania norm na biotynę

Normy na biotynę zostały ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI). Pomimo braku badań sposobu żywienia i stanu odżywienia biotyną w populacji polskiej, na podstawie analizy wydanych w ostatnim czasie europejskich norm żywienia, podjęto decyzję o podniesieniu norm do poziomu rekomendowanego przez EFSA (10, 69, 70) dla dzieci, młodzieży oraz dorosłych. Natomiast dla niemowląt pozostawiono wartości na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI) zaproponowane przez Panel EFSA NDA z 2013 r. (67) oraz Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 roku (68).

Tabela 11. Normy polskie na biotynę, ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	µg biotyny/os/dobę
Niemowlęta ¹ 6–11 miesięcy*	6
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	20 25 25
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	35 35 35
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	35 35 35
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	40 40 40 40 40
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	40 40 40 40 40
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	40 40
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	45 45

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

FOLIANY

Definicje

Foliany występujące w żywności to grupa związków heterocyklicznych – pochodnych kwasu N-[(6-pteridynylo)metylo]-p-aminobenzoowego, zawierających reszty kwasu glutaminowego (64, 381, 382). Foliany różnią się między sobą stopniem utlenienia pierścienia pirydyny oraz liczbą reszt kwasu glutaminowego. Występują w postaci poliglutaminianowych koniugatów, które w jelicie cienkim rozkładane są przez enzymy (dekoniugazy) do związków monoglutaminianowych, redukowanych następnie do dihydrofolianów i tetrahydrofolianów. Kwas foliowy nie występuje naturalnie w żywności i jest otrzymywany wyłącznie syntetycznie (383).

Funkcje fizjologiczne folianów

Aktywny biologicznie w organizmie jest metylo-tetrahydrofolian (MTHF), który w procesie metabolizmu folianów powstaje przy udziale enzymu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR). Polimorfizmy genu kodującego białko tego enzymu powodują, że u niektórych osób aktywność enzymu jest zmniejszona nawet o 70 %. Szacuje się, że najczęściej spotykana jest mutacja genu MTHFR 677C>T, która występuje u 53 % populacji kaukaskiej, a więc dotyczy to także populacji polskiej (383, 384). Foliany, będąc nośnikami jednostek jednowęglowych, w tym metylowej ($-\text{CH}_3$) i metylenowej ($-\text{CH}_2-$) uczestniczą w metylacji DNA, w przemianach niektórych aminokwasów, np. histydyny w kwas glutaminowy, a przede wszystkim biorą udział w remetylacji homocysteiny do metioniny (64, 383, 385). W przypadku niskiej aktywności enzymu MTHFR i przy niedoborowym spożyciu folianów ryzyko hyperhomocysteinemii znacznie wzrasta. Foliany są niezbędne do replikacji DNA przy podziale komórek, w procesach naprawy uszkodzonego DNA, biorą udział w syntezie białek i neuroprzekazników, takich jak adrenalina czy dopamina. Ponadto pełnią ważną rolę w układzie krwiotwórczym (64, 383, 385).

Źródła folianów w żywności i ich spożycie

Największą ilość folianów zawierają warzywa i nasiona roślin strączkowych. Foliany należą do witamin bardzo wrażliwych na działanie wielu czynników: wysokiej temperatury, promieni słonecznych, tlenu, obojętnego i kwaśnego pH, dlatego ich straty w żywności mogą sięgać 50–80 % (381, 383, 386). Najlepszym źródłem folianów są ciemnozielone warzywa liściaste, zwłaszcza spożywane w postaci surowej (szpinak, jarmuż, sałata). Poza żywnością pochodzenia roślinnego foliany występują także w produktach pochodzenia zwierzęcego, np. w wątrobie, jajach, serach dojrzewających (18). Odrębnym źródłem kwasu foliowego są produkty wzbogacane w ten składnik. W skali światowej najbardziej powszechne jest wzbogacanie mąki, które wprowadzono w ponad 80 krajach (385). Ostatnio podejmuje się też dyskusję nad wzbogacaniem w kwas foliowy soli kuchennej jodowanej (387). Wchłanianie folianów w przewodzie pokarmowym jest ograniczone i nie przekracza 50 %. Znacznie większą przyswajalność ma syntetyczny kwas foliowy zawarty w preparatach farmaceutycznych i suplementach diety (383, 385). Biorąc pod uwagę różnice w biodostępności folianów pochodzących z żywności, ogólną ilość tych związków w diecie wyraża się jako równoważnik folianów diety DFE (Dietary Folate Equivalent), gdzie $1 \mu\text{g DFE} = 1 \mu\text{g folianów z diety} = 0,6 \mu\text{g kwasu foliowego}$

z żywności wzbogacanej oraz z suplementów diety = 0,5 µg kwasu foliowego z suplementu diety spożytego na czczo (64).

Dotychczasowe badania wskazują, że spożycie folianów w populacji polskiej jest niewystarczające. W świetle wyników badań, dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego w latach 2017–2020, przeprowadzonych w ramach Narodowego Programu Zdrowia, osoby w wieku 19–64 lat spożywają średnio 263 µg folianów/dobę (32), a kobiety ciężarne 324–339 µg/dobę (34). Szacunkowe spożycie folianów wśród dzieci w wieku przedszkolnym wynosi średnio 86 µg dziennie (76).

Zapotrzebowanie organizmu na foliany

Niewielkie ilości tych związków są syntetyzowane przez drobnoustroje jelitowe, dlatego podstawowym źródłem folianów jest żywność. Szacuje się, że zapasy kwasu foliowego w organizmie wynoszą 5–10 mg, z czego połowa znajduje się w wątrobie. O stopniu zaopatrzenia organizmu w ten składnik świadczy stężenie kwasu foliowego w surowicy krwi (wskaźnik krótkoterminowy) lub w krwinkach czerwonych (wskaźnik długoterminowy). Deficyt folianów definiowany jest przez WHO jako stężenie w surowicy poniżej 10 nmol/l lub stężenie w krwinkach czerwonych poniżej 340 nmol/l (388). Niedobór tej witaminy stwierdza się w szczególności u pacjentów z mutacją genu MTHFR, w chorobach przewodu pokarmowego, u alkoholików oraz palaczy tytoniu. Upośledzenie wchłaniania folianów mogą powodować również leki przeciwzapalne, przeciwpadaczkowe, preparaty antykoncepcyjne, barbiturany (383). Zapotrzebowanie na foliany zależy od wieku i stanu fizjologicznego. Zwiększone jest u kobiet w ciąży i karmiących piersią, u których od lat zaleca się suplementację. Jednakże w przypadku genetycznie uwarunkowanego niedoboru enzymów, uczestniczących w metabolizmie kwasu foliowego, suplementacja diety tym związkiem może być nieefektywna. U takich osób alternatywą jest stosowanie metafoliny, czyli soli wapniowej kwasu L-5-metylotetrahydrofoliowego (L-5-MTHF), której przekształcenie w formę aktywną nie wymaga szlaków metabolicznych katalizowanych przez enzymy. Metafolina jest szybko wchłaniana i trafia bezpośrednio do krwiobiegu. Z badań naukowych prowadzonych wśród kobiet ciężarnych wynika, że przyjmowanie tego związku bardziej skutecznie podnosi stężenie kwasu foliowego we krwi, niż stosowanie kwasu foliowego (383, 389).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru folianów w organizmie

Jednym z najbardziej udokumentowanych skutków niedoboru folianów w bardzo wczesnej ciąży są wady cewy nerwowej płodu. W Polsce od 1998 r. funkcjonuje Ogólnokrajowy Program Profilaktyki Pierwotnej Wad Cewy Nerwowej, a polega on na propagowaniu żywienia bogatego w foliany oraz codziennego przyjmowania 400 µg kwasu foliowego w postaci preparatu przez kobiety, które mogą zająć w ciążę (390). W świetle analizy badań z randomizacją, z grupą placebo przyjmowanie kwasu foliowego przed poczęciem dziecka zmniejsza ryzyko tego powikłania o 69 % (391). W 2015 r. WHO ustaliła, że dla optymalnej profilaktyki wad cewy nerwowej stężenie kwasu foliowego w krwinkach czerwonych u kobiet w wieku rozrodczym powinno wynosić nie mniej niż 906 nmol/l (400 ng/ml) (392). Jednakże pomimo prowadzonej od lat profilaktyki pierwotnej sytuacja, pod względem częstości wad cewy nerwowej w Europie nie jest wyraźnie korzystniejsza niż w latach 90. XX wieku. Przyczyną tego jest mały odsetek kobiet

prawidłowo przyjmujących kwas foliowy (393). Lepsza sytuacja jest w krajach, gdzie obowiązuje wzbogacanie mąki w ten składnik. Od rozpoczęcia wzbogacania zanotowano tam spadek częstości występowania wad cewy nerwowej o 19–55 % (385). W ostatnich latach w piśmiennictwie naukowym dyskutowany jest także związek pomiędzy suplementacją tego składnika przed zajściem w ciążę a ryzykiem autyzmu u dziecka, jednakże w świetle najnowszych, zbiorczych opracowań związek taki jest negowany (394). Deficyt folianów w organizmie może powodować także niedokrwistość megaloblastyczną, zwiększać ryzyko zaburzeń neuropsychiatrycznych (depresji, demencji, psychoz) oraz chorób wątroby (383, 395, 396).

Z kolei nadmiar kwasu foliowego może maskować niedobory witaminy B₁₂, które niewykryte w odpowiednim czasie mogą prowadzić do nieodwracalnych zmian neurologicznych (383, 385, 386). W tym miejscu warto podkreślić, że w Stanach Zjednoczonych, gdzie od lat wzbogaca się mąkę w kwas foliowy i bardzo powszechnie jest stosowanie suplementów diety, we krwi większości badanych osób stwierdzano niezmietabolizowany kwas foliowy. Oznaczałoby to, że zdolność organizmu do przekształcania kwasu foliowego w aktywny biologicznie MTHF została przekroczona. Przypuszcza się, że może to mieć szkodliwy wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza u osób starszych z niedoborem witaminy B₁₂ (385, 397). Foliań, poprzez ich ważną rolę w regulacji stężenia homocysteiny, mogą zmniejszać ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, ale jednocześnie rosną obawy, że ich stymulujący wpływ na proliferację komórek może sprzyjać postępowi miażdżycy (385). W badaniach dotyczących wpływu kwasu foliowego na zdrowie analizuje się także jego związek z ryzykiem nowotworów. Niektóre badania sugerują, że kwas foliowy zmniejsza ryzyko mutacji genetycznych, ale w przypadku już istniejących nowotworów może przyspieszać rozwój choroby. Niezbędne są zatem dalsze badania molekularne i genetyczne, zwłaszcza z udziałem osób o podwyższonym ryzyku zachorowania na nowotwory (385, 398).

Zasady opracowania norm na foliany

Normy na foliany zostały ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania grupy (Estimated Average Requirement, EAR) i na poziomie zalecanego spożycia (Recommended Dietary Allowances, RDA). W obecnym wydaniu, z powodu braku nowych kompleksowych danych epidemiologicznych dotyczących spożycia folianów i stanu odżywienia populacji polskiej utrzymano wartości podane we wcześniejszym wydaniu norm (2020) (66).

Tabela 12. Normy polskie na foliany, ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	µg równoważnika folianów/os/dobę		
	EAR	RDA	AI
Niemowlęta¹ 6–11 miesięcy*			80
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	120 160 250	150 200 300	
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	250 330 330	300 400 400	
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	250 330 330	300 400 400	
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	320 320 320 320 320	400 400 400 400 400	
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	320 320 320 320 320	400 400 400 400 400	
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	520 520	600 600	
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	450 450	500 500	

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

WITAMINA B₁₂ (KOBALAMINA)

Definicje

Witamina ta należy do grupy witamin rozpuszczalnych w wodzie. Pojęcie witaminy B₁₂ odnosi się do grupy związków – korynoidów posiadających aktywność biologiczną witaminy B₁₂. Związki te zawierają centralnie położony jon kobaltu w pierścieniu korynowym. Pierścień korynowy przypomina pierścień porfirynowy, występujący w hemoglobinie. Podstawowe formy kobalaminy pełniące funkcje koenzymów w reakcjach metabolicznych to metylokobalamina i 5'-deoksyadenozylkobalamina. Hydroksykobalamina oraz akwakobalamina pośredniczą w syntezie form koenzymatycznych (399). Wymienione formy występują naturalnie, natomiast cyjanokobalamina jest związkiem syntetycznym wykorzystywanym do wzbogacania żywności oraz w suplementach diety (400). Znane są również inne formy witaminy B₁₂, np.: nitritokobalamina, sulfatokobalamina, ale ich rola w procesach metabolicznych nie jest poznana (399, 401). Obecnie niektóre z syntetycznie otrzymywanych kobalaminy np. 4-etylofenylokobalamina nie tylko nie wykazują aktywności witaminy B₁₂, a wręcz mogą być jej antymetabolitami. Synteza takich związków ma na celu poznanie przyczyn niedoboru witaminy B₁₂ bądź ich praktycznego zastosowania w terapiach nowotworowych (402, 403).

Funkcje fizjologiczne witaminy B₁₂

Kobalamina jest nośnikiem grup metylowych. Pełni rolę koenzymu (metylokobalamina oraz 5'-deoksyadenozylkobalamina) dla dwóch enzymów. Metylokobalamina – dla metylotransferazy homocysteinowej, uczestniczącej w syntezie metioniny. Metylokobalamina przy udziale 5-metylo-tetrahydrofolianu (5-MTHF) oraz enzymu syntazy metioninowej bierze udział w transmetylacji homocysteiny do metioniny (403–406). W trakcie tego procesu z 5-MTHF powstaje tetrahydrofolian (THF), biologicznie aktywna postać folianów. Cykl remetylacji homocysteina-metionina wymaga dostarczenia folianów jako donorów grup metylowych (407, 408). Natomiast 5'-deoksyadenozylkobalamina jest koenzymem dla enzymu mutazy metylomalonylo-koenzymu A, który uczestniczy w utlenianiu kwasów tłuszczowych zawierających nieparzystą liczbę atomów węgla, cholesterolu, katabolizmie aminokwasów ketogennych – izoleucyny (409, 410).

Kobalamina zawarta w pożywieniu jest trudno przyswajalna, dlatego organizm ludzki w celu dostarczenia jej do komórek wykorzystuje trzy różne białka, mające ułatwić ten proces. Pierwszym z nich jest haptokoryna (inaczej transkobalamina I). Kolejnym jest, produkowane w żołądku przez komórki okładzinowe, białko, tzw. czynnik wewnętrzny IF (Intrinsic Factor, inaczej czynnik Castle'a) (411). W jelicie cienkim dochodzi do uwalniania witaminy B₁₂ z haptokoryny, która następnie wiąże się z czynnikiem wewnętrznym, a powstały kompleks jest absorbowany przez specjalne receptory w jelicie krętym. Jedynie kobalaminy z grupy związków korynoidów mają możliwość łączenia się z tzw. czynnikiem wewnętrznym. Trzecim białkiem łączącym się z kobalaminą w erytrocytach jest transkobalamina II. Kompleks transkobalamny II i witaminy B₁₂ zwany jest holotranskobalaminą i tak naprawdę dopiero ta postać jest aktywna biologicznie i może zostać wykorzystywana w komórkach organizmu ludzkiego.

Źródła w żywności i spożycie witaminy B₁₂

Źródłem kobalaminy są produkty zwierzęce – mięso, ryby, nabiał, jaja, podroby, skorupiaki. Wobec powyższego u vegetarian, a zwłaszcza u wegan, mogą wystąpić niedobory tej witaminy. Niektóre rośliny mogą zawierać pewne ilości witaminy B₁₂ w wyniku bytowania na ich powierzchni określonych gatunków bakterii, w tym archeonów, syntetyzujących ją. Jednakże dostępność witaminy B₁₂ z tych źródeł jest nieznana (412). W najnowszych badaniach stwierdzono istotną ilość witaminy B₁₂, wynikającą z symbiozy z bakteriami syntetyzującymi tę witaminę w owocach rokitnika zwyczajnego (*Hippophae rhamnoides* L. – 37,01 µg/100 g suchej masy), gorczycy czarnej – płyn (*Brassica nigra* – 1,52 µg/100 g), omanie wielkim (*Inula helenium* – 10,62 µg/100 g) oraz perzu właściwym – wysuszony ekstrakt (*Elymus repens* – 23,10 µg/100 g) (413). Jednakże wymagane są dalsze badania mające na celu potwierdzenie, że rośliny te mogą być alternatywnym źródłem witaminy B₁₂ dla wegan. Wodorosty morskie i glony to kolejne rośliny, które wskazuje się jako źródło witaminy B₁₂, ale należy podkreślić, że zawierają one w głównej mierze nieaktywne analogi witaminy B₁₂. Dostępność witaminy B₁₂ z tych źródeł jest niepewna (414). Przykładem jest spirulina, która składa się z co najmniej dwóch analogów, a w licznych przekazach internetowych, nie zawsze sprawdzonych, prezentowana jest jako dobre źródło witaminy B₁₂. Większość (80 %) witaminy B₁₂ zawarte w spirulinie to pseudowitamina B₁₂, która nie wiąże się z czynnikiem wewnętrznym, a więc jest nieaktywna (415–419). W badaniach wykazano, że suplementacja spiruliną u dzieci z niedoborem witaminy B₁₂ była nieskuteczna w korygowaniu niedokrwistości makrocytowej (420). Amerykańska Akademia Żywnienia i Dietetyki stoi na stanowisku, że spirulina nie stanowi dobrego źródła witaminy B₁₂ dla populacji vegetarian i wegan (421).

Obecnie na rynku znajdują się napoje roślinne, np.: sojowe, owsiane i ryżowe, wzbogacone witaminą B₁₂, które mogą stanowić źródło witaminy B₁₂ dla wegan.

Biodostępność witaminy B₁₂ z różnych pokarmów, wynosi od 20 % do 90 % (422). Szacuje się, że zdrowe osoby dorosłe z prawidłową czynnością żołądka wchłaniają około 50 % witaminy B₁₂ z diety (415, 423).

Przeprowadzona analiza piśmiennictwa krajowego z ostatnich lat wykazała, że brakuje kompleksowych badań populacyjnych dotyczących spożycia witaminy B₁₂. Dostępne są prace dotyczące spożycia witaminy B₁₂ przez wybrane grupy ludności. Na podstawie badań populacji warszawskiej stwierdzono, że średnie spożycie tej witaminy, wśród mężczyzn wynosiło 4,08 µg/dobę, a u kobiet 3,56 µg/dobę (23). Badania kobiet z województwa podlaskiego, a także studentek Uniwersytetu Rzeszowskiego, wskazały na średnie spożycie witaminy B₁₂ na poziomie 3,1–3,7 µg/dobę (29, 102, 245–246). Badania przeprowadzone w zachodniopomorskim na grupie osób starszych – pensjonariuszy domu opieki społecznej oraz grupie przebywającej w domach – wykazały spożycie witaminy B₁₂ odpowiednio na poziomie: 5,5 µg/dobę oraz 2,2 µg/dobę (29). Badania przeprowadzone na grupie ciężarnych (3 trymestr) z prawidłową oraz nadmierną masą ciała wykazały spożycie witaminy B₁₂ odpowiednio na poziomie 3,1 µg/dobę oraz 5,3 µg/dobę (26). Według badań Brytyjskiej Agencji Standardów Żywności (The Food Standards Agency, FSA) poziom witaminy B₁₂ u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat stosujących dietę roślinną wskazuje, że dieta ta może prowadzić do niedoboru

tej witaminy i skutkować zahamowaniem wzrostu. Dzieci i młodzież na diecie roślinnej miały statystycznie istotnie niższy poziom witaminy B₁₂ niż dzieci i młodzież spożywające nabiał oraz mięso. Po analizach w podgrupach, efekt ten nie był statystycznie istotny dla dzieci i młodzieży stosującej dietę wegetariańską, ale pozostał znaczący u dzieci i młodzieży na diecie wegańskiej lub makrobiotycznej (424, 425). Najnowsze badania epidemiologiczne z roku 2020 dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób przebywających w jednostkach całodobowego pobytu wskazują na średnie spożycie witaminy B₁₂ u kobiet na poziomie 3,8 µg/dobę, natomiast u mężczyzn - 4,7 µg/dobę (33). Natomiast badania epidemiologiczne dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób powyżej 65. r.ż. z roku 2020 wskazało, że niedoborowe spożycie witaminy B₁₂ dotyczyło 27 % mężczyzn i 31,5 % kobiet i było najbardziej rozpowszechnione w województwach lubelskim, podkarpackim, warmińsko-mazurskim i pomorskim (248). Badania epidemiologiczne z 2020 r. dot. sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób dorosłych (18–64 lat) wykazały średnią zawartość witaminy B₁₂ w diecie na poziomie 4,3 µg/dobę i była ona wyższa w dietach mężczyzn (5,09 µg/dobę) niż kobiet (3,52 µg/dobę). Niedostateczna podaż witaminy B₁₂ wraz z dietą wystąpiła u 23 % badanych, częściej występowała wśród mężczyzn niż wśród kobiet (34 % vs 13 %) oraz wśród respondentów o złej sytuacji ekonomicznej (43 %) (32).

Zapotrzebowanie organizmu na witaminę B₁₂

Zapotrzebowanie na witaminę B₁₂ jest zróżnicowane i zależy m.in. od wieku i stanu fizjologicznego. Średnia zawartość kobalaminy w organizmie zdrowych osób dorosłych wynosi 2–3 mg (426, 427). Weganie, ze względu na dietę wykluczającą mięso, ryby, jaja oraz nabiał, powinni suplementować tę witaminę z uwagi na ryzyko wystąpienia jej niedoborów (428). Osoby cierpiące na schorzenia żołądka (choroba wrzodowa, choroba refluksowa przełyku) i jelit (Choroba Whipple’a, Zespół Zollingera-Ellisona, choroba Leśniowskiego-Crohna, celiakia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego) są także zagrożone niedoborem tej witaminy ze względu na regularne przyjmowanie leków oraz dysfunkcje tych organów, odgrywających istotną rolę we wchłanianiu witaminy B₁₂ (429). Niedobory witaminy B₁₂ mogą również wynikać z dłuższego stosowania (powyżej 4 lat) inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora histaminowego (H₂) (430). Kolejną grupą, u której mogą pojawić się niedobory witaminy B₁₂, wynikające z długotrwałego przyjmowania leków są osoby z cukrzycą typu 2, leczone metforminą. Badania dowiodły, że pacjenci przyjmujący ten lek mają znacząco niższe stężenie witaminy B₁₂ w stosunku do grupy kontrolnej (431, 432).

Wraz z wiekiem, szczególnie po 50. roku życia, spada produkcja tzw. czynnika wewnętrznego, a co za tym idzie wchłanianie kobalaminy z przewodu pokarmowego. Dlatego osoby te powinny zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia u nich niedoborów witaminy B₁₂. W metaanalizie wykazano, że stężenie witaminy B₁₂ w surowicy było znacznie zmniejszone u pacjentów z retinopatią cukrzycową typu 2, ale jedynie w populacjach azjatyckich i mieszanych, brak związku u rasy kaukaskiej (433).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie witaminy B₁₂

Większość witaminy B₁₂ jest magazynowana w wątrobie (około 50 % całkowitej puli) (426, 427). Dzielne straty z całkowitej puli kobalaminy wynoszą 0,1–0,2 % (434, 435). Potrzeba dłuższego czasu, około 2 lat niespożywania witaminy B₁₂, aby rozwinęły się objawy hipowitaminozy (353, 434). Konsekwencją niedostatecznego spożycia tej witaminy jest niedokrwistość megaloblastyczna. Mechanizm powstawania tego rodzaju anemii jest identyczny zarówno przy niedoborze folianów, jak i kobalaminy, ze względu na powiązane funkcje metaboliczne tych witamin. Dowiedziono, że niedokrwistość megaloblastyczna w przypadku niedoboru kobalaminy pojawia się później niż w przypadku folianów (436, 437). Jedną z form niedokrwistości megaloblastycznej jest anemia złośliwa (Addisona-Biermera), której przyczyną jest upośledzone wchłanianie witaminy B₁₂ z przewodu pokarmowego wynikające m.in. z obecności autoprzeciwciał przeciwko tzw. czynnikowi wewnętrznemu Castle'a (nośnikowi dla witaminy B₁₂, wytwarzanemu przez błonę śluzową żołądka). Kolejnym z objawów niedoboru witaminy B₁₂ są dysfunkcje neurologiczne (mielopatie, neuropatie, zaburzenia o podłożu neuropsychiatrycznym, rzadziej atrofia nerwu wzrokowego) wynikające z postępującej demielinizacji substancji białej w rdzeniu kręgowym i mózgu (436, 437).

Spożywanie żywności bogatej w witaminę B₁₂ nie wywołuje szkodliwych efektów. W momencie przekroczenia zdolności wiązania kobalaminy we krwi, jej nadmiar jest wydalany z moczem (438). Istnieją natomiast przypadki, kiedy dochodzi do hiperwitaminozy witaminy B₁₂ (powyżej 1000 pg/ml) w osoczu, co może świadczyć o poważnych procesach chorobotwórczych, takich jak np.: ostra niewydolność nerek, nowotwory hematologiczne, choroby wątroby i łagodne nowotwory złośliwe (439–443). Z przeprowadzonych dużych randomizowanych badań w Norwegii wynika, że suplementacja zarówno witaminą B₁₂, jak i folianami zwiększa ryzyko rozwoju raka, zwłaszcza raka płuc (444). Ponadto badanie kohortowe VITAL dostarczyło informacji, że suplementacja dużymi dawkami witamin B₆ (> 20 mg/dobę) i B₁₂ (> 55 µg/dobę) w formie pojedynczych suplementów, przez okres ponad 10 lat wiązało się z 30–40 % wzrostem ryzyka raka płuc u mężczyzn. Nie wykazano takiego związku w przypadku preparatów multiwitaminowych (445). Inni badacze również wykazują, że wysoki poziom witaminy B₁₂ zwiększa ryzyko raka płuc (446).

Suboptymalny poziom witaminy B₁₂ u ciężarnych jest ważny dla ich zdrowia i właściwego wzrostu płodu. Jednakże nie określono wartości optymalnych poziomów dla biomarkerów witaminy B₁₂ dla ciężarnych (447).

Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko wystąpienia chorób cywilizacyjnych, takich jak: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze krwi, choroby neurodegeneracyjne. Ostatnie badania wskazują, że zmniejszanie objawów depresji bądź poprawy funkcji poznawczych poprzez suplementację samą witaminą B₁₂ lub kompleksem witamin B jest prawdopodobnie nieskuteczne (448, 449). W badaniach wykazano brak związku z poziomem witaminy B₁₂ w surowicy na potencjalne ryzyko demencji u osób w podeszłym wieku. Prawdopodobnie witaminy B₆, B₁₂ i kwas foliowy mogą nie być modyfikowalnymi czynnikami ryzyka demencji wśród osób starszych. Aktualne dowody nie są wystarczające do przygotowania zaleceń w tym zakresie (450–453).

Popularnym kierunkiem badań naukowców w ostatnich latach, zwłaszcza od 2020 r. tzn. od rozpoczęcia się pandemii SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) jest wpływ witamin na infekcje wirusowe. Wykazano, że stosowanie witaminy B₁₂ może pełnić rolę terapii wspomagającej w przypadku leczenia i utrzymujących się objawów COVID-19 (Coronavirus Disease), skupiając się na objawach związanych z osią mięśnie-jelita-mózg. Ponadto wg badaczy witamina B₁₂ w formach metylokobalaminy i cyjanokobalaminy może zwiększać stężenie witaminy B₁₂ w surowicy i powodować zmniejszenie stężenia kwasu metylomalonowego i homocysteiny w surowicy, a także zmniejszyć natężenie bólu, utratę pamięci i upośledzenie koncentracji (454).

W badaniach wykazano, że stosowanie metforminy przez osoby starsze wiąże się z gorszym procesem poznawczym (455). Ponadto dłuższe narażenie na wysokie dawki L-DOPY może przyczyniać się do wtórnego zaburzenia równowagi witaminy B₁₂ i kwasu foliowego w organizmie (456). W niemieckim badaniu EPIC wykazano, że ryzyko udaru niedokrwinnego mózgu jest wyższe w najniższym tercylu witaminy B₁₂ w osoczu (mediana 191 pmol/l) w porównaniu z górnym tercylem (mediana 394 pmol/l) (457). Jednocześnie nie wykazano, aby suplementacja witaminą B₁₂ wpływała na ryzyko zmniejszenia zachorowania na chorobę Alzheimera (458).

Stwierdzono również, że zmiany mikrobiologiczne w zachodzące w jelitach u pacjentów z zakażeniem *Helicobacter pylori* mogą pośrednio wpłynąć na ryzyko wystąpienia niedoboru witaminy B₁₂ (455).

Zasady opracowania norm na witaminę B₁₂

Normy na witaminę B₁₂ zostały ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania grupy (Estimated Average Requirement, EAR) i na poziomie zalecanego spożycia (Recommended Dietary Allowances, RDA). Od czasu ukazania się ostatniego wydania polskich norm żywienia nie pojawiły się nowe wyniki badań wskazujące na potrzebę nowelizacji norm na kobalaminę dla ludności Polski, dlatego w obecnym wydaniu pozostawiono normy opracowane w poprzednich latach (35, 64–66) dla dzieci, młodzieży oraz dorosłych. Dla niemowląt przyjęto wartości zaproponowane przez Panel EFSA NDA z 2013 r. (67) oraz Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci z 2014 roku (68).

W ostatnim czasie w Europie w normach Niemiecko-Austriacko-Szwajcarskich (D-A-CH – Deutschland-Austria-Confoederatio Helvetica) z 2019 r. dokonano korekty, podnosząc zalecaną wartość witaminy B₁₂ z 3,0 µg/dobę na 4 µg/dobę dla obu płci od 15 r.ż., dostosowując w ten sposób wartości normy na witaminę B₁₂ do zaleceń EFSA z 2017 r. (459, 460). Natomiast normy dla krajów nordyckich z 2023 roku ustalono na 4 µg/dobę dla obu płci od 15 r.ż., natomiast dla ciężarnych na 4,5 µg/dobę a karmiących piersią 5,5 µg/dobę (69).

Tabela 13. Normy polskie na kobalaminę, ustalone na poziomie średniego zapotrzebowania (EAR), zalecanego spożycia (RDA) i wystarczającego spożycia (AI)

Grupa płeć, wiek	µg kobalaminy/os/dobę		
	EAR	RDA	AI
Niemowlęta ¹ 6–11 miesięcy*			0,5
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	0,7 1,0 1,5	0,9 1,2 1,8	
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	1,5 2,0 2,0	1,8 2,4 2,4	
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	1,5 2,0 2,0	1,8 2,4 2,4	
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	2,0 2,0 2,0 2,0 2,0	2,4 2,4 2,4 2,4 2,4	
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	2,0 2,0 2,0 2,0 2,0	2,4 2,4 2,4 2,4 2,4	
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	2,2 2,2	2,6 2,6	
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	2,4 2,4	2,8 2,8	

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

CHOLINA

Definicje

Cholina jest rozpuszczalnym w wodzie związkiem organicznym niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania organizmu. Cholina jest ważna dla prawidłowego funkcjonowania systemu nerwowego, prawidłowego metabolizmu lipidów, funkcji wątroby i regulacji zawartości homocysteiny. Cholina jest klasyfikowana do witamin grupy B i nazywana czasem witaminą B₄. Zdaniem części ekspertów, choliny nie powinno zaliczać się do witamin ze względu na występowanie jej w dość dużych ilościach w organizmie, głównie w fosfolipidach (9). Ponadto cholina może być syntetyzowana w organizmie człowieka z seryny przy udziale kwasu foliowego, witaminy B₁₂ oraz metioniny (461, 462). Pomimo że cholina może być syntetyzowana, to synteza ta może być jednak niewystarczająca. Dlatego uważana jest za niezbędny składnik diety (462–466).

Cholina - 2-hydroksyetylo-N-trimetyloamina $[(CH_3)_3N^+-CH_2-CH_2-OH]$ - jest czwartorzędową aminą. Jest to substancja krystaliczna, wysokohigroskopijna, rozpuszczalna w wodzie, łatwo rozkładająca się pod wpływem ogrzewania. Termin cholina obejmuje cholinę występującą w postaci wolnej oraz w postaci zestryfikowanej – głównie fosfatydylocholiny (lecytyny), fosfocholiny, glicerofosfocholiny i sfingomieliny oraz niewielkich ilości cytydino-5-difosforanu-choliny i acetylocholiny. Fosfatydylocholina stanowi około 95 % całkowitej ilości choliny występującej w organizmie człowieka (467).

Funkcje fizjologiczne choliny

Cholina jest źródłem grup metylowych potrzebnych do wielu etapów metabolizmu, m.in. w celu przekształcenia homocysteiny do metioniny. Organizm potrzebuje choliny do syntezy fosfatydylocholiny i sfingomieliny, dwóch głównych fosfolipidów niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania błon komórkowych. Cholina bierze również udział w produkcji acetylocholiny, ważnego neuroprzekaźnika, mającego znaczenie dla funkcjonowania pamięci, nastroju, kontroli mięśni i innych funkcji mózgu i układu nerwowego. Cholina odgrywa również ważną rolę w modulacji ekspresji genów, sygnalizacji błon komórkowych, transporcie i metabolizmie lipidów oraz we wczesnym rozwoju mózgu (464, 466).

Cholina uczestniczy w usuwaniu nadmiaru triacylogliceroli z wątroby, a zatem spożycie jej jest istotne dla prawidłowej pracy wątroby i zapobiega jej stłuszczeniu. Przyjmuje się, że suplementacja choliny może zapobiegać niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (467).

Cholina jest szczególnie ważna we wczesnym rozwoju mózgu (461, 466, 468), wpływając na funkcjonowanie pamięci przez całe życie. W przypadku ciąży, przy suplementacji choliny w ilości około 930 mg następowała poprawa szybkości przetwarzania informacji przez niemowlęta (469). Wskazywano również, że dodatkowe spożycie choliny przez matki z płodem z zespołem Downa może poprawiać funkcjonowanie afektywne, poznawcze i nerwowe (470). U kobiet karmiących wielkość spożycia choliny przekłada się na jej stężenie w mleku, a następnie wpływa na stężenie we krwi niemowląt. Noworodki

rodzą się ze stężeniem choliney we krwi około trzy razy wyższym niż stężenie we krwi matki, co wskazuje na wysokie zapotrzebowanie na cholinę na tym etapie życia (471).

Panują również poglądy, że cholina może mieć wpływ na zmniejszenie częstości występowania choroby Alzheimera (472).

Ważną rolą choliney jest też łagodzenie toksycznego wpływu zanieczyszczeń środowiska na organizm człowieka (473).

Źródła w żywności i spożycie choliney

Cholina występuje w największej ilości w produktach, które zawierają dużo związków tłuszczowych, w tym lecytyn. Najwięcej choliney zawierają żółtka jaja kurzego, podroby (mózg, wątroba, serce, nerki), mięso, kiełki pszenicy, drożdże, nasiona roślin strączkowych, orzechy, ryby (474, 475). Przykładowo w żółtku jaja zawartość choliney wynosi 700–800 mg/100 g, a w całym jajku około 300 mg/100 g, w mózgu około 500 mg/100 g, w wątrobie drobiowej około 200 mg/100 g. Zawartość choliney w mleku wynosi około 14 mg/100 g. Ze względu na fakt, że jaja, mleko i mięso są głównymi źródłami choliney w pożywieniu, ograniczanie ich spożycia może utrudnić zaspokojenie zapotrzebowania organizmu na ten składnik.

Średnie spożycie choliney w Unii Europejskiej według badań opublikowanych w roku 2016 wynosiło około 370 mg/dobę (476). W badaniu obejmującym kraje skandynawskie i bałtyckie spożycie choliney wyniosło 317–468 mg/dobę u mężczyzn i 317–404 mg/dobę u kobiet (477). Dane amerykańskie wskazują na średnie spożycie choliney w ilości około 340 mg/dobę (478).

Zapotrzebowanie organizmu na cholinę

Zapotrzebowanie na cholinę wykazuje dużą zmienność osobniczą. Wzrasta w przypadku częstych stanów rozdrażnienia i wzmożonego napięcia nerwowego oraz w przypadku nadużywania alkoholu (462).

W USA i Kanadzie przyjęto jako podstawę oceny zapotrzebowania na cholinę wyniki badań, w których wykazano, że spożywanie jej w ilości 7 mg/kg m.c./dobę zapobiega wzrostowi aktywności aminotransferazy alaninowej w osoczu, świadczącemu o zaburzeniach funkcji wątroby wywołanych niedoborem choliney (66).

Konsekwencje niedoboru i nadmiaru w organizmie choliney

U ludzi, na ogół, nie stwierdza się objawów chorobowych na tle niedoborów choliney. Jednakże w pewnych warunkach żywienia, gdy dostarczanie choliney z pożywieniem jest zbyt małe, zachodzi prawdopodobieństwo powstania takich niedoborów (479). Niedobór choliney może przejawiać się w postaci stanów lękowych, dolegliwości sercowych, bólu głowy i zaparć (462).

Z drugiej strony, nadmierne spożycie choliney, może powodować spadek ciśnienia tętniczego krwi, pocenie się, nudności i biegunki (476).

Niektóre badania wskazują, że cholina może mieć wpływ na zwiększone ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, szczególnie w przypadku spożywania dużych ilości mięsa czerwonego. Wynikać to może z powstawania w przewodzie pokarmowym, w wyniku działania enzymów na cholinę, fosfatydylocholinę oraz L-karnitynę (występującą m.in. w czerwonym mięsie) trimetyloaminy (TMA), która jest następnie przekształcana w wątrobie do tlenku N-trimetyloaminy (TMAO). Podwyższone stężenie TMAO w osoczu może podnosić ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego oraz sprzyjać powstawaniu blaszki miażdżycowej (480, 481). Ponadto wskazuje się, że trimetyloamina może wywoływać depresję, symptomy neurologiczne, jak również może uczestniczyć w tworzeniu się rakotwórczej N-nitrozodimetyloaminy (476, 482, 483).

Niektóre prace wskazują również na związek wysokiego spożycia choliney z wyższym ryzykiem zachorowania na raka prostaty. Wynika to z faktu, że cholina jako źródło grup metylowych może wpływać na metylację DNA i prowadzić do zakłócenia procesu naprawy DNA (484).

Badania wykonane na dużej, reprezentatywnej dla kraju próbie dorosłych Amerykanów nie potwierdziły natomiast doniesień, że wyższe spożycie choliney w diecie jest związane z ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego. Wystąpił trend odwrotny, wskazujący na działanie ochronne choliney, ale wyniki nie były statystycznie istotne i wymagają dalszego potwierdzenia (485).

Nie stwierdzono występowania niekorzystnych interakcji choliney z lekami (461).

Zasady opracowania norm na cholinę

Normy na cholinę zostały ustalone na poziomie wystarczającego spożycia (Adequate Intake, AI).

Z uwagi na brak danych dotyczących spożycia i stanu odżywienia choliną w populacji polskiej, w obecnym wydaniu norm pozostawiono wartości przedstawione poprzednim wydaniu norm (66) oraz we wcześniejszych wydaniach polskich norm żywienia (35, 64, 65). Wartości w polskich normach, dla większości grup wiekowych, są nieco wyższe od wartości podanych przez EFSA w roku 2016 (10, 476). Wydane w roku 2023 normy opracowane dla krajów skandynawskich podają wartości zbliżone do danych EFSA (69). Wartości przedstawione w polskich normach są zbliżone do wartości zamieszczonych w najnowszym wydaniu norm amerykańskich (486). Podobne wartości do zamieszczonych w normach amerykańskich podają również inne kraje, m.in. Australia i Nowa Zelandia (487). Ze względu na znaczenie choliney dla organizmu człowieka, wydaje się uzasadnione pozostawienie wartości norm dla choliney na dotychczasowym poziomie.

Tabela 14. Normy polskie na cholinę, ustalone na poziomie wystarczającego spożycia AI

Grupa płeć, wiek	mg choliny/os/dobę
Niemowlęta ¹ 6–11 miesięcy*	150
Dzieci 1–3 lata 4–6 lat 7–9 lat	200 250 250
Chłopcy 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	375 550 550
Dziewczęta 10–12 lat 13–15 lat 16–18 lat	375 400 400
Mężczyźni 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	550 550 550 550 550
Kobiety 19–30 lat 31–50 lat 51–65 lat 66–75 lat > 75 lat	425 425 425 425 425
Kobiety w ciąży < 19 lat ≥ 19 lat	450 450
Kobiety karmiące piersią < 19 lat ≥ 19 lat	550 550

Źródło: (64); ¹ (67, 68).

* Od ukończenia 6 miesięcy do ukończenia 12 miesięcy.

Piśmiennictwo

1. Eroglu A., Harrison E.H., *Carotenoid metabolism in mammals, including man: formation, occurrence, and function of apocarotenoids*, J. Lipid Res., 2013, 54, 1719–1730.
2. Dymarska E., Grochowalska A., Krauss H., *Wpływ sposobu odżywiania na układ odpornościowy. Immunomodulacyjne działanie kwasów tłuszczowych, witamin i składników mineralnych oraz przeciwutleniaczy*, Nowiny Lekarskie, 2013, 82, 3, 222–231.
3. Green M.H., Ford J.L., Green J.B., *A Compartmental model describing the kinetics of β -carotene and β -carotene-derived retinol in healthy older adults*, J. Nutr., 2021, 151, 2, 434–444.
4. Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A., *Biochemia Harpera*, Wyd. 3, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 1995.
5. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A*, EFSA Journal, 2015, 13, 3, 4028, 1–84.
6. Harrison E.H., *Mechanisms involved in the intestinal absorption of dietary vitamin A and provitamin A carotenoids*. Biochim. Biophys. Acta., 2012, 1821, 1, 70–77.
7. von Lintig J., Moon J., Lee J. et al., *Carotenoid metabolism at the intestinal barrier*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids, 2020, 1865, 11, 158580.
8. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), *Requirements of Vitamin A, Iron, Folate and Vitamin B₁₂*. Report of a joint FAO/WHO Expert Consultation, Rome, Italy, 1988, 1–107.
9. SCF (Scientific Committee for Food), *Nutrient and energy intakes for the European Community*, Reports of the Scientific Committee for Food, 31st Series. Food – Science and Technique, European Commission, Luxembourg, 1993, 1–248.
10. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. *Dietary Reference Values for nutrients. Summary Report*. EFSA supporting publication, 2017, e15121. 98 pp. Update: 4 September 2019
11. Gudas L.J., *Retinoid metabolism: new insights*. J. Mol. Endocrinol., 2022, 69, 4, T37–T49.
12. Fields A.L., Soprano D.R., Soprano K.J., *Retinoids in biological control and cancer*, J. Cell Biochem., 2007, 102, 886–898.
13. de Souza Mesquita L.M., Mennitti L.V., de Rosso V.V. i wsp., *The role of vitamin A and its pro-vitamin carotenoids in fetal and neonatal programming: gaps in knowledge and metabolic pathways*, Nutr. Rev. 2021, 79, 1, 76–87.
14. Thielitz A., Abdel-Naser M.B., Fluhr J.W. i wsp., *Topical retinoids in acne – an evidence based overview*, J. Dtsch. Dermatol. Ges., 2008, 6, 1023–1031.
15. Li W., Wong H., Serrano J. i wsp.: *Topical stabilized retinol treatment induces the expression of HAS genes and HA production in human skin in vitro and in vivo*, Arch. Dermatol. Res., 2017, 309, 275–283.
16. Quan T., *Human Skin Aging and the Anti-Aging Properties of Retinol*, Biomolecules. 2023, 13, 11, 1614.

17. Zasada M., Budzisz E., *Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments*, Adv., Dermatol., Allergol., 2019, 36, 4, 392–397.
18. Kunachowicz H., Przygoda B., Nadolna I. i wsp., *Tabele składu i wartości odżywczej żywności*, Wyd. 2 rozszerzone, PZWL Wydawnictwo Lekarskie, Warszawa, 2017.
19. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2024 r. w sprawie substancji wzbogacających dodawanych do żywności, Dz.U. 2024 poz. 420.
20. Piotrowska E., Biernat J., Broniecka A. i wsp., *Podaż witamin i składników mineralnych w racjach pokarmowych młodzieży 17–18 letniej w aspekcie zagrożenia zespołem metabolicznym*, Probl. Hig. Epidemiol., 2016, 97, 1, 62–70.
21. Raczkowska E., Bienkiewicz M., Szymeczko M. i wsp., *Podaż wybranych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach w całodziennych racjach pokarmowych młodzieży*, Probl. Hig. Epidemiol., 2016, 97, 1, 71–75.
22. Florkiewicz A., Grzych-Tuleja E., Cieślík E. i wsp., *Ocena pobrania z diety wybranych witamin przez młodzież w wieku 13–15 lat w zależności od płci oraz miejsca zamieszkania*, Bromat. Chem. Toksykol., 2015, 48, 4, 747–757.
23. Waśkiewicz A., Sygnowska E., Broda G. i wsp., *The use of vitamin supplements among adults in Warsaw: is there any nutritional benefit?*, Rocz. Panstw. Zakł. Hig., 2014, 65, 2, 119–126.
24. Friedrich M., Junak M., *Assessment of dietary choices of young women in the contexts of hormonal contraceptives*, Rocz. Panstw. Zakł. Hig., 2017, 68, 1, 69–76.
25. Wawrzyniak A., Klimczyk P., Woźniak A. i wsp., *Assessment of differences in nutrients consumption in women diagnosed with osteoporosis as compared to a healthy control group*, Rocz. Panstw. Zakł. Hig., 2017, 68, 2, 143–149.
26. Bzikowska A., Czerwonogrodzka-Senczyna A., Riahi A. i wsp., *Nutritional value of daily food rations of overweight and normal weight pregnant women*, Rocz. Panstw. Zakł. Hig., 2017, 68, 4, 375–379.
27. Goluch-Koniuszy Z., Fugiel J., Salmanowicz M., *A survey of dietary intake habits and nutritional status in women aged 60–90 years suffering from sleep disorders*, Rocz. Panstw. Zakł. Hig., 2017, 68, 4, 355–364.
28. Głowska N., Zegan M., Michota-Katulska E., *Spożycie wybranych składników pokarmowych w aspekcie występowania potencjalnych konsekwencji zdrowotnych u pływaków*, Bromat. Chem. Toksykol., 2018, 51, 1, 39–46.
29. Bogacka A., Heberlej A., Usarek A. i wsp., *Diet and nutritional status of elderly people depending on their place of residence*, Rocz. Panstw. Zakł. Hig., 2019, 70, 2, 185–193.
30. Więch M., Kawiak-Jawor E., Barańska M. i wsp., *Żywnienie kobiet w ciąży w odniesieniu do aktualnych zaleceń*, Bromat. Chem. Toksykol., 2019, 52, 2, 114–120.
31. Kostecka M., *Wzory żywienia a spożycie wybranych witamin i składników mineralnych przez dzieci w wieku szkolnym*, Bromat. Chem. Toksykol., 2019, 52, 3, 211–219.
32. Traczyk I. [red. nauk.], *Raport końcowy 2020. Projekt Przeprowadzenie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego, ze szczególnym uwzględnieniem osób dorosłych, wraz z identyfikacją czynników ryzyka zaburzeń odżywiania, oceną poziomu aktywności fizycznej, poziomu wiedzy żywieniowej oraz występowania nierówności w zdrowiu. Narodowy Program Zdrowia na lata 2016–2020, dane Ministerstwa Zdrowia.*

33. Szostak-Węgierek D. [red. nauk.], *Raport końcowy 2020. Projekt Przeprowadzenie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego, ze szczególnym uwzględnieniem osób dorosłych, wraz z identyfikacją czynników ryzyka zaburzeń odżywiania, oceną poziomu aktywności fizycznej, poziomu wiedzy żywieniowej oraz występowania nierówności w zdrowiu*. Narodowy Program Zdrowia na lata 2016–2020, dane Ministerstwa Zdrowia.
34. Szamotulska K., Mierzejewska E., *Raport końcowy 2020. Projekt Przeprowadzenie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia kobiet ciężarnych wraz z identyfikacją czynników ryzyka zaburzeń odżywiania, oceną poziomu aktywności fizycznej, poziomu wiedzy żywieniowej oraz występowania nierówności w zdrowiu*. Narodowy Program Zdrowia na lata 2016–2020, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, 2020.
35. Jarosz M., Stoś K., Walkiewicz A. i wsp., *Witaminy*, [w:] *Normy żywienia dla populacji polskiej – nowelizacja*, [red.] M. Jarosz, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa, 2012, 86–122.
36. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients, *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*, Washington (DC): National Academies Press (US), 2001.
37. <https://www.who.int/data/nutrition/nlis/info/vitamin-a-deficiency>.
38. Tanumihardjo S.A., *Biological evidence to define a vitamin A deficiency cutoff using total liver vitamin A reserves*. Exp. Biol. Med. (Maywood), 2021, 246, 9, 1045–1053.
39. Rubin L.P., Ross A.C., Stephensen C.B. i wsp., *Metabolic Effects of Inflammation on vitamin A and Carotenoids in Humans and Animal Models*, American Society for Nutrition. Adv. Nutr., 2017, 8, 197–212.
40. Oliveira I.K.F., Carvalho V.C., Santos G.S. i wsp., *Vitamin A Nutritional Status and Clinical Outcomes in COVID-19: A Systematic Review*, J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2023, 69, 6, 395–401.
41. Yilmaz G., Bulut H., Ozden Omaygenc D. i wsp., *Baseline serum vitamin A and vitamin C levels and their association with disease severity in COVID-19 patients*. Acta Biomed., 2023, 94, 1, e2023007.
42. Borgan S.M., Khan L.Z., Makin V., *Hypercalcemia and vitamin A: A vitamin to keep in mind*, Cleve Clin. J. Med., 2022, 89, 2, 99–105.
43. Stevens G.A., Bennett J.E., Hennocq Q. i wsp., *Trends and mortality effects of vitamin A deficiency in children in 138 low-income and middle-income countries between 1991 and 2013: a pooled analysis of population-based surveys*. Lancet Glob. Health., 2015, 3, e528–536.
44. Song P., Adeloye D., Li S. i wsp., *Global Health Epidemiology Research Group (GHERG). The prevalence of vitamin A deficiency and its public health significance in children in low- and middle-income countries: A systematic review and modelling analysis*, J. Glob. Health, 2023, 13, 04084.
45. Otto L.R., Clemens V., Úsekés B. i wsp., *Retinoid homeostasis in major depressive disorder*, Transl. Psychiatry, 2023, 13, 1, 67.

46. Myhe A. M., Carsen M.H., Bohn S.K. i wsp., *Water-miscible, emulsified, and soild forms of retinol supplements are more toxic than oil-based preparations*, Am. J. Clin. Nutr., 2003, 78, 6, 1152–1159.
47. Skalny A.V., Aschner M., Tsatsakis A. i wsp., *Role of vitamins beyond vitamin D in bone health and osteoporosis (Review)*. Int. J. Mol. Med., 2024, 53, 1, 9.
48. Ross S.A., McCaffery P.J., Drager U. i wsp., *Retinoids in embryonal development*, Physiol Rev, 2000, 80, 1021–1054.
49. Stachurska E., Ratajska A., *Retinoidy – ich metabolity, działanie i rola w rozwoju serca*, Postępy Biochemii, 2011, 57, 4, 381–391.
50. Hada M., Mondul A.M., Weinstein S.J. i wsp., *Serum Retinol and Risk of Overall and Site-Specific Cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention (ATBC) Study*, Arch. Dermatol. Res., 2017, 309, 4, 275–283.
51. Lai G.Y., Weinstein S.J., Albanes D. i wsp., *Association of serum alpha-tocopherol, beta-carotene, and retinol with liver cancer incidence and chronic liver disease mortality*, Br. J. Cancer, 2014, 111, 11, 2163–71.
52. Abar L., Vieira A.R., Aune D. i wsp., *Blood concentrations of carotenoids and retinol and lung cancer risk: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies*, Cancer Med., 2016, 5, 8, 2069–2083.
53. Ollberding N.J., Maskarinec G., Conroy S.M. i wsp., *Prediagnostic circulating carotenoid levels and the risk of non-Hodgkin lymphoma: the Multiethnic Cohort*, Blood, 2012, 119, 24, 5817–5823.
54. Tang J.E., Wang R-J., Zhong H. i wsp., *Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies*, World J. Surg. Oncol., 2014, 12, 130, <http://www.wjso.com/content/12/1/130>.
55. Nash S.H., Till C., Song X. i wsp., *Serum Retinol and Carotenoid Concentrations and Prostate Cancer Risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial*, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2015, 24, 10, 1507–1515.
56. Graff R.E., Judson G., Ahearn T.U. i wsp., *Circulating Antioxidant Levels and Risk of Prostate Cancer by TMPRSS2:ERG*, Prostate, 2017, 77, 6, 647–653.
57. Li Y., Lin Q., Lu X., Li W., *Post-Diagnosis use of Antioxidant Vitamin Supplements and Breast Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Clin. Breast Cancer., 2021, 21, 6, 477–485.
58. Holmes M.D., Peng C., *Vitamin A: A Potential Intervention for Breast Cancer Racial Disparities*. J. Nutr., 2021, 151, 12, 3602–3603.
59. Ramchatesingh B., Martínez Villarreal A., Arcuri D. i wsp., *The Use of Retinoids for the Prevention and Treatment of Skin Cancers: An Updated Review*. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 20, 12622.
60. Johnson E.J., Russell R.M., *Beta-carotene*, [w:] *Encyclopedia of dietary supplements*, [red.] P.M. Coates, J.M. Betz, M.R. Blackman i wsp., 2nd ed., Informa Healthcare, London & New York, 2010, 115–120.
61. Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*, Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.
62. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, *The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers*, N. Engl. J. Med., 1994, 330, 15, 1029–1035.

63. Goodman G.E., Thornquist M.D., Balmes J. i wsp., *The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements*, J. Natl. Cancer Inst., 2004, 96, 23, 1743–1750.
64. Bułhak-Jachymczyk B., Witaminy, [w:] *Normy żywienia człowieka. Podstawy prewencji otyłości i chorób niezakaźnych*, [red.] M. Jarosz, B. Bułhak-Jachymczyk, IŻŻ, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2008, 1172–232.
65. Jarosz M., Stoś K., Przygoda B. i wsp., *Witaminy* [w:] *Normy żywienia dla populacji Polski*, Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa, 2017, 130–202.
66. Przygoda B., Wierzejska R., Matczuk E. i wsp., *Witaminy*, [w:] *Normy żywienia dla populacji Polski i ich zastosowanie*, [red.] M. Jarosz, E. Rychlik, K. Stoś i wsp., NIZP-PZH, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa, 2020, 171–272.
67. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union*, EFSA Journal, 2013, 11, 10, 3408, 1–103.
68. Szajewska H., Socha P., Horvath A. i wsp., *Zasady żywienia zdrowych niemowląt. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci*, Stand. Med. Pediatr., 2014, 11, 321–338.
69. *Nordic Nutrition Recommendations 2023*. <https://pub.norden.org/nord2023-003/index.html> Integrating nutrition and physical activity.
70. D-A-CH (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung), *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Bonn 2. Auflage, 8. Aktualisierte Ausgabe*, 2024. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>.
71. Płudowski P., Kos-Kudła B., Walczak M. i wsp., *Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: A 2023 Update in Poland*, Nutrients, 2023, 15, 695.
72. Wimalawansa S.J., *Physiology of vitamin D – focusing on disease prevention*, Nutrients, 2024, 16, 1666.
73. Danese V.C., Pepe J., Ferrone F. i wsp., *The mutual interplay between bone, glucose and lipid metabolism: the role of vitamin D and PTH*, Nutrients, 2023, 15, 13, 2998.
74. Sreeram V., Heger A., Berlanga A. i wsp., *A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution*, Genome Res., 2010, 20, 1352–1360.
75. Jodar E., Campusano C., de Jongh R.T. i wsp., *Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency*, Eur. J. Nutr., 2023, 62, 4, 1579–1597.
76. Merkiel S., Chalcarz W., *Preschool diets in children from Piła, Poland, require urgent intervention as implied by high risk of nutrient inadequacies*, J. Health Popul. Nutr., 2016, 19, 35, 11.
77. Weker H., Barańska M., Riahi A. i wsp., *Dietary patterns in toddlers with excess weight. The 2016 pitnuts study*, Dev. Period. Med., 2017, 21, 3, 272–285.
78. Rusińska A., Płudowski P., Walczak M. i wsp., *Zasady suplementacji i leczenia witaminą D – nowelizacja 2018 r.* Postępy Neonatologii, 2018, 24, 1.
79. Ku C.W., Lee A.J., Oh B. i wsp., *The effect of vitamin D supplementation in pregnant women with overweight and obesity: a randomised controlled trial*. Nutrients, 2024, 16, 1, 146.

80. Papadimitriou D.T., *The big vitamin D mistake. I. Orev. Med. Public Health*, 2017, 50, 4, 278–781.
81. Płudowski P., Ducki C., Konstantynowicz, J. i wsp., *Vitamin D status in Poland*, *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 2016, 126, 530–539.
82. Wierzejska R., Jarosz M., Sawicki W. i wsp., *Vitamin D concentration in maternal and umbilical cord blood by season*, *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2017, 14, 10, 1121.
83. Żmijewski M., *Vitamin D and human health*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20, 145.
84. Baggott P.J., Malhotra K., Livingstone J., *Vitamin D in the foot and ankle – A review of the literature*, *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, 2020, 110, 3, Article_10.
85. Mattumpuram J., Maniya M.T., Faruqui S.K. i wsp., *Cardiovascular and cerebrovascular outcomes with vitamin D supplementation: a systematic review and meta-analysis*, *Curr. Probl. Cardiol.*, 2024, 49, 1, 102119.
86. Rasouli M.A., Darvishzadehdaledari S., Alizadeh Z. i wsp., *Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 134000 individuals in 29 randomized clinical trials and 157000 individuals in 30 prospective cohort studies: an updated systematic review and meta-analysis*, *J. Res. Health Sci.*, 2023, 23, 4, e00594.
87. Barbarawi M., Kheiri B., Zayed Y. i wsp., *Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis*, *JAMA Cardiol.*, 2019, 4, 8, 765–776.
88. Kuznia S., Zhu A., Akutsu T. i wsp., *Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials*, *Ageing Res. Rev.*, 2023, 87, 101923.
89. Keum N., Chen Q.Y., Lee D.H. i wsp., *Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality by daily vs. infrequent large-bolus dosing strategies: a meta-analysis of randomised controlled trials*, *Br. J. Cancer.*, 2022, 127, 5, 872–878.
90. Ling Y., Xu F., Xia X. i wsp., *Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: an updated meta-analysis*, *Clin. Nutr.*, 2021, 40, 11, 5531–5537.
91. Myung S.K., Cho H., *Effects of intermittent or single high-dose vitamin D supplementation on risk of falls and fractures: a systematic review and meta-analysis*, *Osteoporos Int.*, 2023, 34, 8, 1355–1367.
92. von Websky K., Hasan A.A., Reichetzedder C. i wsp., *Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome*, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2018, 180, 51–64.
93. Holick M.F., *Ultraviolet B radiation: The vitamin D connection*, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, 996, 137–154.
94. Eggersdorfer M., Schmidt K., Péter S. i wsp., *Vitamin E: Not only a single stereoisomer*, *Free Radic Biol. Med.*, 2024, 215, 106–111.
95. Zielińska A., Nowak I., *Tokoferole i tokotrienole jako witamina E*, *Chemik*, 2014, 68, 7, 585–591.
96. Yang C.S., Luo P., Zeng Z. i wsp., *Vitamin E and cancer prevention: Studies with different forms of tocopherols and tocotrienols*, *Mol. Carcinog.*, 2020, 59, 4, 365–389.
97. Całkosiński I., Rosińczuk-Tonderys J., Szopa M., *Zastosowanie wysokich dawek tokoferolu w prewencji i potencjalizacji działania dioksyn w doświadczalnym zapaleniu*, *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2011, 65, 143–157.

98. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol*, EFSA Journal, 2010, 8, 3, 1461, 1–107.
99. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin E as α -tocopherol*, EFSA Journal, 2015, 13, 3, 1461, 1–107.
100. Wang R., Wang S., Song Y. i wsp., *Effect of vitamin E on Semen Quality Parameters: A Meta-Analysis of a Randomized Controlled Trial*, Urol. J., 2022, 19, 5, 343–351.
101. Boccardi V., Poli G., Cecchetti R., *miRNAs and Alzheimer's Disease: Exploring the Role of Inflammation and Vitamin E in an Old-Age Population*, Nutrients, 2023, 15, 3, 634.
102. Głodek E., Gil M., *Wartość energetyczna całodziennych racji pokarmowych studentek Uniwersytetu Rzeszowskiego o różnym poziomie wartości energetycznej*, Bromat. Chem. Toksykol., 2012, 45, 4, 1202–1209.
103. Gołuch-Koniuszy Z., Giezek M., *Stan odżywienia, skład ciała a sposób żywienia otyłych kobiet w wieku 60–85 lat, słuchaczek Stowarzyszenia Uniwersytetu Trzeciego Wieku w Szczecinie*, Bromat. Chem. Toksykol., 2015, 48, 4, 724–735.
104. Ilow R., Regulska-Ilow B., Różańska D. i wsp., *Ocena sposobu żywienia 50-letnich mieszkańców Wrocławia w latach 2002–2007*, Bromat. Chem. Toksykol., 2012, 45, 4, 1210–1218.
105. Schmölz L., Birringer M., Lorkowski S. i wsp., *Complexity of vitamin E metabolism*, World J. Biol. Chem., 2016, 7, 14.
106. Schnaider C., *Chemistry and biology of vitamin E*, Mol. Nutr. Food Res., 2005, 49, 1, 7–30.
107. Zingg J.M., *Vitamin E: an overview of major research directions*, Mol. Aspects Med., 2007, 28, 5–6, 400–422.
108. Kowdley K.V., Mason J.B., Meydani S.N. i wsp., *Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption*, Gastroenterology, 1992, 102, 6, 2139–2142.
109. Lonn E., Bosch J., Yusuf S. i wsp., *Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial*, JAMA, 2005, 293, 11, 1338–1347.
110. Traber M.G., *Heart disease and single-vitamin supplementation*, Am. J. Clin. Nutr., 2007, 85, 1, 293S–299S.
111. Sesso H.D., Buring J.E., Christen W.G. i wsp., *Vitamins E and C in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial*, JAMA, 2008, 300, 18, 2123–2133.
112. Riccioni G., D'Orazio N., Salvatore C. i wsp., *Carotenoids and vitamins C and E in the prevention of cardiovascular disease*, Int. J. Vitam. Nutr. Res., 2012, 82, 1, 15–26.
113. Lee I.M., Cook N.R., Gaziano J.M. i wsp., *Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial*, JAMA, 2005, 294, 1, 56–65.
114. Kirsh V.A., Hayes R.B., Mayne S.T. i wsp., *Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk*, J. Natl. Cancer Inst., 2006, 98, 4, 245–254.

115. Klein E.A., Thompson I.M. Jr, Tangen C.M. i wsp., *Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT)*, JAMA, 2011, 306, 14, 1549–1556.
116. Ashley S., Bradburn S., Murgatroyd C., *A meta-analysis of peripheral tocopherol levels in age-related cognitive decline and Alzheimer's disease*, Nutr. Neurosci., 2019, 10, 1–15.
117. Browne D., McGuinness B., Woodside J.V. i wsp., *Vitamin E and Alzheimer's disease: what do we know so far?*, Clin. Interv. Aging., 2019, 14, 1303–1317.
118. Casati M., Boccardi V., Ferri E. i wsp., *Vitamin E and Alzheimer's disease: the mediating role of cellular aging*, Aging Clin. Exp. Res., 2020, 32, 3, 459–464.
119. Lloret A., Esteve D., Monllor P. i wsp., *The Effectiveness of Vitamin E Treatment in Alzheimer's Disease*, Int. J. Mol. Sci., 2019, 20, 4, 879.
120. Wang W., Li J., Zhang H. i wsp., *Effects of vitamin E supplementation on the risk and progression of AD: a systematic review and meta-analysis*, Nutr. Neurosci., 2019, 1–10 (E-pub ahead of print).
121. Matsura T., *Protective Effect of Tocotrienol on In Vitro and In Vivo Models of Parkinson's Disease*, J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokio), 2019, 65 Supplement, S51–S53.
122. Schirinzi T., Martella G., Imbriani P. i wsp., *Dietary Vitamin E as a Protective Factor for Parkinson's Disease: Clinical and Experimental Evidence*, Front Neurol., 2019, 10, 148.
123. Basset G.J., Latimer S., Fatihi A. i wsp., *Phylloquinone (Vitamin K1): Occurrence, Biosynthesis and Functions*, Mini Rev. Med. Chem., 2017, 17, 12, 1028–1038.
124. Erkkilä A.T., Booth S.L., Hu F.B. i wsp., *Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease risk but not stroke in women*, Eur. J. Clin. Nutr., 2005, 59, 196–204.
125. Shearer M.J., Newman P., *Metabolism and cell biology of vitamin K*, Thromb. Haemost., 2008, 100, 4, 530–547.
126. Conly J.M., Stein K., *The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis*, Prog. Food Nutr. Sci., 1992, 16, 4, 307–343.
127. Shearer M.J., Newman P., *Recent trends in the metabolism and cell biology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis*, J. Lipid Res., 2014, 55, 3, 345–362.
128. Thijssen H.H., Vervoort L.M., Schurgers L.J. i wsp., *Menadione is a metabolite of oral vitamin K*, Br. J. Nutr., 2006, 95, 260–266.
129. Vermeer C., Braam L., *Role of K vitamins in the regulation of tissue calcification*, J. Bone Miner. Metab., 2001, 19, 201–206.
130. Caspi R., Billington R., Keseler I.M. i wsp., *The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes-a 2019 update*, Nucleic Acids Res., 2020, 48, D1, D445–D453.
131. Stafford D.W., *The vitamin K cycle*, J. Thromb. Haemost., 2005, 3, 8, 1873–1878.
132. Proudfoot D., Shanahan C.M., *Molecular mechanism mediating vascular calcification: Role of matrix Gla protein*, Nephrology (Carlton), 2006, 11, 5, 455–461.
133. Wallin R., Sane D.C., Hutson S.M., *Vitamin K 2,3-epoxide reductase and the vitamin K-dependent γ -carboxylation system*, Thromb. Res., 2003, 108, 221–226.
134. Suttie J.W., *Vitamin K-dependent carboxylase*, Ann. Rev., 1985, 54, 459–477.

135. Cranenburg E.C.M., Schurgers L.J., Vermeer C., *Vitamin K: The coagulation vitamin that became omnipotent*, *Thromb. Haemost.*, 2007, 98, 120–125.
136. Novotny J.A., Kurilich A.C., Britz S.J. i wsp., *Vitamin K absorption and kinetics in human subjects after consumption of ¹³C-labelled phyloquinone from kale*, *Br. J. Nutr.*, 2010, 104, 858–862.
137. Guss J.D., Taylor E., Rouse Z. i wsp., *The microbial metagenome and bone tissue composition in mice with microbiome-induced reductions in bone strength*, *Bone*, 2019, 127, 146–154.
138. Mizuiri S., Nishizawa Y., Yamashita K. i wsp., *Relationship of matrix Gla protein and vitamin K with vascular calcification in hemodialysis patients*, *Ren. Fail.*, 2019, 41, 1, 770–777.
139. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for calcium*, *EFSA Journal*, 2015, 13 5, 4101, 1–82.
140. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin D*, *EFSA Journal*, 2016, 14, 10, 4547, 1–145.
141. Schmolz L., Birringer M., Lorkowski S. i wsp., *Complexity of vitamin E metabolism*, *World J. Biol. Chem.*, 2016, 7, 1, 14–43.
142. Shearer M.J., Fu X., Booth S.L., *Vitamin K Nutrition, Metabolism, and Requirements: Current Concepts and Future Research*, *Adv. Nutr.*, 2012, 3, 182–195.
143. Kelly J.M., Ordovas J.M., Matuszek G. i wsp., *The Contribution of Lipids to the Interindividual Response of Vitamin K Biomarkers to Vitamin K Supplementation*, *Mol. Nutr. Food Res.*, 2019, 63, 24, e1900399.
144. Dihingia A., Ozah D., Borah T. i wsp., *Gamma-glutamyl-carboxylated Gas6 mediates positive role of vitamin K on lowering hyperglycemia in type 2 diabetes*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2020, 1462, 1, 104–117.
145. Karamzad N., Maleki V., Carson-Chahhoud K. i wsp., *A systematic review on the mechanisms of vitamin K effects on the complications of diabetes and pre-diabetes*, *Biofactors*. 2020, 46, 1, 21–37.
146. Simes D.C., Viegas C.S.B., Araujo N. i wsp., *Vitamin K as a Powerful Micronutrient in Aging and Age-Related Diseases: Pros and Cons from Clinical Studies*, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4150.
147. Debaux J.V., Hammed A., Barbier B. i wsp., *Establishment of the Variation of Vitamin K Status According to Vkorc1 Point Mutations Using Rat Models*, *Nutrients*, 2019, 11, 9, 2076.
148. Piironen V., Koivu T., Tammisalo O. i wsp., *Determination of phyloquinone in oils, margarines and butter by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection*, *Food Chem.*, 1997, 59, 3, 473–480.
149. Ferreira D.W., Haytowitz D.B., Tassinari M.A. i wsp., *Vitamin K contents of grains, cereals, fast-food breakfasts, and baked goods*, *J. Food Sci.*, 2006, 71, 66–70.
150. Booth S.L., Sadowski J.A., Weihrauch J.L. i wsp., *Vitamin K1 (phyloquinone) content of foods: a provisional table*, *J. Food Comp. Anal.*, 1993, 6, 109–120.
151. Peterson J.W., Muzzey K.L., Haytowitz D. i wsp., *Phylloquinone (vitamin K1) and dihydrophylloquinone content of fats and oils*, *JAOCs*, 2002, 79, 7, 641–646.

152. Frugé A.D., Smith K.S., Riviere A.J. i wsp., *Primary Outcomes of a Randomized Controlled Crossover Trial to Explore the Effects of a High Chlorophyll Dietary Intervention to Reduce Colon Cancer Risk in Adults: The Meat and Three Greens (M3G) Feasibility Trial*. *Nutrients* 2019, 11, 2349.
153. Elder S.J., Haytowitz D.B., Howe J. i wsp., *Vitamin K contents of meat, dairy, and fast food in the U.S. diet*, *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 25, 54, 2, 463–467.
154. Presse N., Potvin S., Bertrand B. i wsp., *Phylloquinone content of herbs, spices and seasonings*, *J. Food Comp. Anal.*, 2015, 41, 15–20.
155. Booth S.L., Suttie J.W., *Dietary intake and adequacy of vitamin K*, *J. Nutr.*, 1998, 128, 785–788.
156. Shearer M.J., *Vitamin K metabolism and nutriture*, *Blood Rev.*, 1992, 6, 92–104.
157. Shearer M.J., *Vitamin K*, *Lancet*, 1995, 345, 229–234.
158. Shearer M.J., *Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy*, *Blood Rev.*, 2009, 23, 49–59.
159. Borszewska-Kornacka M.K., Czech-Kowalska J., Czerwionka-Szaflarska M., *Zalecenia dotyczące profilaktyki krwawienia z niedoboru witaminy K*, *Stand. Med. Pediatr.*, 2016, 13, 26–37.
160. Cheng J.H., Loyal J., Wood K.E. i wsp., *Oral vitamin K Prophylaxis in Newborns: A survey of Clinician Opinions and Practices*, *Hosp. Pediatr.*, 2020, 10, 2, 153–158.
161. Basu S., Aggarwal P., Kakani N. i wsp., *Low-dose maternal warfarin intake resulting in fetal warfarin syndrome: In search for a safe anticoagulant regimen during pregnancy*, *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2016, 106, 2, 142–147.
162. Theuwissen E., Teunissen K.J., Spronk H.M.H. i wsp., *Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K2) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose–response relationship in healthy volunteers*, *J. Thromb. Haemost.*, 2013, 11, 1085–1092.
163. Kaneki M., Hosoi T., Ouchi Y. i wsp., *Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond?*, *Nutrition*, 2006, 22, 845–852.
164. Qu B., Yan S., Ao Y. i wsp., *The relationship between vitamin K and T2DM: a systematic review and meta-analysis*, *Food Funct.*, 2023, 14, 19, 8951–8963.
165. Xia J., Yu J., Xu H. i wsp., *Comparative effects of vitamin and mineral supplements in the management of type 2 diabetes in primary care: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials*, *Pharmacol. Res.* 2023, 2, 188, 106647.
166. Zhou M., Han S., Zhang W. i wsp., *Efficacy and safety of vitamin K2 for postmenopausal women with osteoporosis at a long-term follow-up: meta-analysis and systematic review*, *J. Bone Miner. Metab.*, 2022, 40, 5, 763–772.
167. Seely D., Legacy M., Conte E. i wsp., *Dietary supplements to reduce symptom severity and duration in people with SARS-CoV-2: a double-blind randomised controlled trial*. *BMJ Open.*, 2023, 22, 13, 9, e073761.
168. Clarke P., Mitchell S.J., Wynn R. i wsp., *Vitamin K prophylaxis for preterm infants: a randomized, controlled trial of 3 regimens*, *Pediatrics*, 2006, 118, 1657–1666.
169. Harrington D.J., Clarke P., Card D.J. i wsp., *Urinary excretion of vitamin K metabolites in term and preterm infants: relationship to vitamin K status and prophylaxis*, *Pediatric Res.*, 2010, 68, 508–512.
170. Craciun A.M., Wolf J., Knapen M.H. i wsp., *Improved bone metabolism in female elite athletes after vitamin K supplementation*, *Int. J. Sports Med.*, 1998, 19, 479–484.

171. Saputra W.D., Aoyama N., Komai M. i wsp., *Menaquinone-4 Suppresses Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in MG6 Mouse Microglia-Derived Cells by Inhibiting the NF- κ B Signaling Pathway*, Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 2317.
172. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin K*, EFSA Journal, 2017, 15, 5, 4780, 1–78.
173. Maćkowiak K., Torliński L., *Współczesne poglądy na rolę witaminy C w fizjologii i patologii człowieka*, Nowiny Lekarskie 2007, 76, 4, 349–356.
174. Caritá A.C., Fonseca-Santos B., Shultz J.D. i wsp., *Vitamin C: One compound, several uses. Advances for delivery, efficiency and stability*. Nanomedicine. 2020, 102117.
175. Korantzopoulus P., Kolettis T.M., Galaris D. i wsp., *The role of oxidative stress in the pathogenesis and perpetuation of atrialfibrillation*, Int. J. Cardiol., 2007, 115, 135–143.
176. Al Shamsi M., Amin A., Adeghate E., *Effect of vitamin C on liver and kidney functions in normal and diabetic rats*, Ann. N. Y. Acad. Sci., 2006, 1084, 371–390.
177. Duarte T.L., Lunec J., *Review: when is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C*. Free Radic. Res., 2005, 39, 7, 671–686.
178. Webb A.L., Villamor E., *Update effects of antioxidant and non-antioxidant vitamin supplementation in immune function*, Nutr. Rev., 2007, 65, 5, 181–217.
179. Kaźmierczak-Barańska J., Boguszevska K., Adamus-Grabicka A. i wsp., *Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent*, Nutrients, 2020, 12, 5, 1501.
180. Guz J., Dziaman T., Szpila A., *Czy witaminy antyoksydacyjne mają wpływ na proces karcynogenezy?*, Postępy Hig. Med. Dosw., (online), 2007, 61, 185–198.
181. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C*, EFSA Journal, 2013, 11, 11, 3418.
182. Sroka Z., Gamian A., Cisowski W., *Niskocząsteczkowe związki przeciwutleniające pochodzenia naturalnego*, Postępy Hig. Med. Dośw., 2005, 59, 34–41.
183. Hemila H., Louhiala P., *Vitamin C for preventing and treating pneumonia*. Cochrane Database Syst. Rev., 2013, 8, CD005532.
184. Carr A.C., Maggini S., *Vitamin C and Immune Function*, Nutrients, 2017, 9, 11, 1211.
185. Hemilä H., *Vitamin C and Infections*, Nutrients, 2017, 9, 4, 339.
186. Ran L., Zhao W., Wang J. i wsp., *Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9 Randomized Controlled Trials*, Biomed. Res. Int., 2018, 1837634.
187. Khoshnam-Rad N., Khalili H., *Safety of vitamin C in sepsis: a neglected topic*. Curr. Opin. Crit. Care, 2019, 25, 4, 329–333.
188. Mousavi S., Bereswill S., Heimesaat M. M., *Immunomodulatory and Antimicrobial Effects of Vitamin C*, Eur. J. Microbiol. Immunol. (Bp), 2019, 9, 3, 73–79.
189. Milani G.P., Macchi M., Guz-Mark A., *Vitamin C in the Treatment of COVID-19*, Nutrients, 2021, 13, 4, 1172.
190. Olczak-Pruc M., Swieczkowski D., Ladny J.R. i wsp., *Vitamin C Supplementation for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*, Nutrients. 2022, 14, 19, 4217.
191. Rs N., Reddy M.V.N.J., Batra S. i wsp., *Vitamin C and its therapeutic potential in the management of COVID-19*, Clin. Nutr. ESPEN., 2022, 50, 8–14.

192. Park S-J., Myung S-K., Lee Y. i wsp., *Effects of Vitamin and Antioxidant Supplements in Prevention of Bladder Cancer: a Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*, J. Korean Med. Sci., 2017, 32, 628–635.
193. Ang A., Pullar J.M., Currie M.J. i wsp., *Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer*, Biochem. Soc. Trans., 2018, 46, 5, 1147–1159.
194. Nauman G., Gray J.C., Parkinson R. i wsp., *Systematic Review of Intravenous Ascorbate in Cancer Clinical Trials*, Antioxidants, 2018, 7, 89.
195. van Gorkom G.N.Y., Lookermans E.L., van Elssen C.H.M.J. i wsp., *The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review*, Nutrients, 2019, 11, 977.
196. Wang J., Wu F., Corpe C. i wsp., *Editorial: Vitamin C in Cancer and Infectious Diseases: Physiological, Biochemical and Therapeutic Interventions*, Front. Physiol., 2019, 10, 734.
197. Xi D., *Vitamin C in Cancer Therapeutics and Metastasis*, J. Orthop. Res. Ther., 2019, 10, 1, 1127.
198. Shenoy N., Creagan E., Witzig T. i wsp., *Ascorbic Acid in Cancer Treatment: Let the Phoenix Fly*, Cancer Cell, 2018, 34, 5, 700–706.
199. Wang Q., Xu Q., Wei A. i wsp., *High dose vitamin C inhibits proliferation of breast cancer cells through reducing glycolysis and protein synthesis*, Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2019, 48, 3, 296–302.
200. Zeng L., Wang Q., Feng L. i wsp., *High-dose vitamin C suppresses the invasion and metastasis of breast cancer cells via inhibiting epithelial-mesenchymal transition*, Onco Targets Ther., 2019, 12, 7405–7413.
201. Bedhiai T., Inchakalody V.P., Fernandes Q. i wsp., *The potential role of vitamin C in empowering cancer immunotherapy*, Biomed. Pharmacother., 2022, 2, 146, 112553.
202. Mullak A., Hołysz H., Totoń E. i wsp., *Witamina C jako modulator skuteczności terapii przeciwnowotworowej*, Farm. Współ., 2018, 11, 245–253.
203. Głowska A., Bolesławska I., Przysławski J., *Ocena sposobu żywienia osób wykluczonych przebywających na terenie Poznania*, Bromat. Chem. Toksykol., 2015, 48, 3, 328–333.
204. Kołota A., Głowska D., Włodarek D., *Ocena wartości energetycznej i odżywczej jadłospisów starszych kobiet mieszkających w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym z uwzględnieniem ich sezonowości*, Bromat. Chem. Toksykol., 2015, 48, 3, 376–381.
205. Janda K., Kasprzak M., Wolska J., *Witamina C – budowa, właściwości, funkcje i występowanie*, Pom. J. Life Sci., 2015, 61, 4, 419–425.
206. Włodek L., *Reaktywne formy tlenu (RFT) w warunkach fizjologicznych i patologicznych, komórkowe systemy antyoksydacyjne*, Far. Polska, 2004, 60, 9, 404–419.
207. Huang H., Appel L.J., Croft K. i wsp., *Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial 1'2'3*, Am. J. Clin. Nutr., 2002, 76, 3, 549–555.
208. Jacob R.A., Sotoudeh G., *Vitamin C function and status in chronic disease*, Nutr. Clin. Care, 2002, 5, 2, 66–74.
209. Padayatty S.J., Sun H., Wang Y. i wsp., *Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use*, Ann. Intern. Med., 2004, 140, 7, 533–537.
210. Grajek W., *Rola przeciwutleniaczy w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia nowotworów i chorób układu krążenia*, Żywność. Nauka. Technologia. Jakość, 2004, 1, 38, 3–11.

211. Zhang P.Y., Xu X., Li X.C., *Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection*, Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2014, 18, 20, 3091–3096.
212. Peckenpaugh N., *Podstawy żywienia i dietoterapia*, Elsevier Urban&Partner, Wrocław, 2011.
213. Strandler H.S., Strand T.A., *Thiamin (Vitamin B1) – a scoping review for Nordic Nutrition Recommendations*, Food Nutr. Res., 2023, 13, 67.
214. Hrubša M., Siatka T., Nejmanová I. i wsp., *Biological properties of vitamins of the B-complex. Part 1: Vitamins B₁, B₂, B₃, and B₅*, Nutrients, 2022, 14, 3, 484.
215. Bozic I., Lavrnja I., *Thiamine and benfotiamine: focus on their therapeutic potential*, Heliyon, 2023, 9, 11, e21839.
216. Manzetti S., Zhang J., van der Spoel D., *Thiamin function, metabolism, uptake, and transport*, Biochem., 2014, 53, 821–835.
217. Syed A.R., Syed A.A., Akram A. i wsp., *Does thiamine supplementation affect heart failure? A systematic review and meta-analysis of randomized control trials*, Heart Lung., 2023, 61, 37–45.
218. DiNicolantonio J.J., Liu J., O’Keefe J.H., *Thiamine and cardiovascular disease: A Literature review*, Prog. Cardiovasc. Dis., 2018, 61, 1, 27–32.
219. 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.
220. Subramanya S.B., Subramanian V.S., Sekar V.T. i wsp., *Thiamin uptake by pancreatic acinar cells: effect of chronic alcohol feeding/exposure*, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2011, 301, 5, G896–G904.
221. Eshak E.S., Arafa A.E., *Thiamine deficiency and cardiovascular disorders*, Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis., 2018, 28, 10, 965–972.
222. Di Marco S., Pilati L., Brighina F. i wsp., *Wernicke-Korsakoff syndrome complicated by subacute beriberi neuropathy in an alcoholic patient*, Clin. Neurol. Neurosurg., 2018, 164, 1–4.
223. Athanasiou A., Spartalis M., Spartalis E., *Adolescent bariatric surgery and thiamine deficiency: What do we know so far?*, Pediatrics, 2017, 140, 2, e20171633A.
224. Tang L., Alsulaim H.A., Canner J.K. i wsp., *Prevalence and predictors of postoperative thiamine deficiency after vertical sleeve gastrectomy*, Surg. Obes. Relat. Dis., 2018, 14, 7, 943–950.
225. SCF (Scientific Committee on Food), *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Vitamin B1*, SCF/CS/NUT/UPPLEV/46 Final, 2001.
226. Powers H.J., *Riboflavin (vitamin B-2) and health*, Am. J. Clin. Nutr., 2003, 77, 1352–1360.
227. Said H.M., Ross A.C., *Riboflavin*, [w:] *Modern Nutrition in Health and Disease*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2012.
228. Merrill A.H. Jr., Lambeth J.D., Edmondson D.E., *Formation and mode of action of flavoproteins*, Ann. Rev. Nutr., 1981, 1, 281–317.
229. Ashoori M., Saedisomeolia A., *Riboflavin (vitamin B₂) and oxidative stress: a review*, Br. J. Nutr., 2014, 111, 11 1985–1991.

230. Wegrzyn A.B., Stolle S., Rienksma R.A. i wsp., *Cofactors revisited – Predicting the impact of flavoprotein-related diseases on a genome scale*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis., 2019, 1, 1865, 2, 360–370.
231. Yonezawa A, Inui K., *Novel riboflavin transporter family RFVT/ SLC52: identification, nomenclature, functional characterization and genetic diseases of RFVT/ SLC52*, Mol. Aspects. Med., 2013, 34, 693–701.
232. Console L., Tolomeo M., Colella M., *Reconstitution in Proteoliposomes of the Recombinant Human Riboflavin Transporter 2 (SLC52A2) Overexpressed in E. coli*, Int. J. Mol. Sci., 2019, 8, 20, 1) 4416.
233. Bian X., Gao W., Wang Y. i wsp., *Riboflavin deficiency affects lipid metabolism partly by reducing apolipoprotein B100 synthesis in rats*, J. Nutr. Biochem., 2019, 70, 75–81.
234. O’Callaghan B., Bosch A. M., Houlden H., *An update on the genetics, clinical presentation, and pathomechanisms of human riboflavin transporter deficiency*, J. Inherit. Metab. Dis., 2019, 42, 4, 598–607.
235. Sabui S., Subramanian V.S., Pham Q. i wsp., *Identification of transmembrane protein 237 as a novel interior with the intestinal riboflavin transporter-3 (RFVT-3): role in functionality and cell biology*, Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2019, 316, 6.
236. Subramanian V.S., Sabui S., Heskett C.W. i wsp., *Sodium Butyrate Enhances Intestinal Riboflavin Uptake via Induction of Expression of Riboflavin Transporter-3 (RFVT3)*, Dig. Dis. Sci., 2019, 64, 1, 84–92.
237. Górska-Warsewicz H., Rejman K., Laskowski W. i wsp., *Milk and Dairy Products and Their Nutritional Contribution to the Average Polish Diet*, Nutrients, 2019, 1, 11, 8.
238. Laskowski W., Górska-Warsewicz H., Rejman K. i wsp., *How Important are Cereals and Cereal Products in the Average Polish Diet?* Nutrients, 2019, 21, 11, 3, 679.
239. del Carmen Mondragón-Portocarrero A., Vázquez-Odériz L., Romero-Rodríguez M., *Development and Validation of an HPLC Method for the Determination of Thiamine and Riboflavin in Green Leafy Vegetables Using Clara-Diastase*, J. Food Sci., 2011, 76, 4, C639–C642.
240. Larretxi I., Txurruka I., Navarro V. i wsp., *Micronutrient Analysis of Gluten-Free Products: Their Low Content Is Not Involved in Gluten-Free Diet Imbalance in a Cohort of Celiac Children and Adolescent*, Foods, 2019, 7, 8, 8.
241. Scotter M.J., *Methods for the determination of European Union-permitted added natural colours in foods: a review*, Food Addit. Contam. Part A, Chem. Anal. Control. Expo. Risk. Assess., 2011, 28, 5, 527–596.
242. Merinas-Amo R., Martínez-Jurado M., Jurado-Güeto S. i wsp., *Biological Effects of Food Coloring in In Vivo and In Vitro Model Systems*, Foods, 2019, 24, 8, 5.
243. Faddy H.M., Fryk J.J., Watterson D. i wsp., *Riboflavin and ultraviolet light: impact on dengue virus infectivity*, Vox Sanguinis, 2016, 111, 3, 235–241.
244. Wrong O.M., Edmonds C.J., Chadwich W.S., *Vitamins, [w:] The Large Intestine: Its Role in Mammalian Nutrition and Homeostasis*, New York, Wiley, 1981, 157–166.
245. Terlikowska K.M., Dobrzycka B., Witkowska A. i wsp., *Ocena spożycia wybranych witamin i składników mineralnych wśród kobiet w wieku 40–73 lat w odniesieniu do ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego*, Bromat. Chem. Toksykol., 2013, 46, 1, 27–33.

246. Głodek E., Gil M., *Stopień realizacji norm żywieniowych u kobiet o różnej wartości wskaźnika wagowo-wzrostowego*, Bromat. Chem. Toksykol., 2013, 46, 2, 171–177.
247. Goluch-Koniuszy Z., Kołodziejki M., *Spożycie wybranych witamin z grupy B w badaniach polskich na przestrzeni lat 2004–2016*, Bromat. Chem. Toksykol., 2017, 50, 2, 89–98.
248. Szostak-Węgierek D. [red. nauk.], *Raport końcowy 2020. Projekt przeprowadzenie kompleksowych badań epidemiologicznych dotyczących sposobu żywienia i stanu odżywienia społeczeństwa polskiego ze szczególnym uwzględnieniem osób przebywających w jednostkach całodobowego pobytu wraz z identyfikacją czynników ryzyka zaburzeń odżywiania, ocena poziomu aktywności fizycznej, poziomu wiedzy żywieniowej oraz występowania nierówności w zdrowiu*. Narodowy Program Zdrowia na lata 2026–2020, dane Ministerstwa Zdrowia.
249. Soares M.J., Satyanarayana K., Bamji M.S. i wsp., *The effect of exercise on the riboflavin status of adult men*, Br. J. Nutr., 1993, 69, 541–551.
250. Tao L., Liu K., Chen S. i wsp., *Dietary Intake of Riboflavin and Unsaturated Fatty Acid Can Improve the Multi-Domain Cognitive Function in Middle-Aged and Elderly Populations: A 2-Year Prospective Cohort Study*, Front. Aging Neurosci., 2019, 29, 11, 226.
251. Johnson L.H., Boggs T.R., Beirao M.V., *Effect of phototherapy for neonatal jaundice on riboflavin dependent enzymes, glucose-6-phosphate dehydrogenase activity (G6PD) and reduced glutathione (GSH) content of blood*, Pediatric. Res., 1977, 11, 4, 445–445.
252. Said H.M., Hollander D., Khani R., *Uptake of riboflavin by intestinal basolateral membrane vesicles: A specialized carrier-mediated process*, Biochim. Biophys. Acta, 1993, 1148, 263–268.
253. Porter K.M., Ward M., Hughes C.F. i wsp., *Hyperglycemia and Metformin Use Are Associated With B Vitamin Deficiency and Cognitive Dysfunction in Older Adults*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 2019, 1, 104, 10, 4837–4847.
254. Pinto J., Huang Y.P., Rivlin R.S., *Mechanisms underlying the differential effects of ethanol on the bioavailability of riboflavin and flavin adenine dinucleotide*, J. Clinic. Invest., 1987, 2417, 79, 1343–1348.
255. McNulty H., Ward M., Hoey L. i wsp., *Addressing optimal folate and related B-vitamin status through the lifecycle: health impacts and challenges*, Proc. Nutr. Soc., 2019, 78, 3, 449–462.
256. Butler R.E., *Riboflavin Deficiency*, Medical Clinics of North America, 1943, 27, 2, 399–408.
257. DiBaise M., Tarleton S.M., *Hair, Nails, and Skin: Differentiating Cutaneous Manifestations of Micronutrient Deficiency*, Nutr. Clin. Pract., 2019, 34, 4, 490–503.
258. Lee J.H., Lee S.A., Kim H.D., *Periodontitis and intake of thiamine, riboflavin and niacin among Korean adults*, Community Dent. Oral Epidemiol., 2020, 48, 1–11.
259. Vahid F., Hekmatdoost A., Mirmajidi S. i wsp., *Association Between Index of Nutritional Quality and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The Role of Vitamin D and B Group*, Am. J. Med. Sci., 2019, 358, 3, 212–218.
260. Moore K., Hughes C.F., Hoey L. i wsp., *B-vitamins in Relation to Depression in Older Adults Over 60 Years of Age: The Trinity Ulster Department of Agriculture (TUDA) Cohort Study*, J. Am. Med. Dir. Assoc., 2019, 20, 5, 551–557.

261. Sheng L.T., Jiang Y.W., Pan X.F. i wsp., *Association between Dietary Intakes of B Vitamins in Midlife and Cognitive Impairment in Late-Life: the Singapore Chinese Health Study*, J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci., 2020, 75, 6, 1222-1227.
262. Whitfield K.C., da Silva L., Feldman F. i wsp., *Adequate vitamin B₁₂ and riboflavin status from menus alone in residential care facilities in the Lower Mainland, British Columbia*, Appl. Physiol. Nutr. Metab., 2019, 44, 4, 414-419.
263. Chen Y.S., Lee H.F., Tsai C.H. i wsp., *Effect of Vitamin B₂ supplementation on migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis*, Nutr. Neurosci., 2022, 25, 9, 1801-1812.
264. Zemleni J., Galloway J.R., McCormick D.B., *Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans*, Am. J. Clin. Nutr., 1996, 63, 54-66.
265. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for riboflavin*, EFSA Journal, 2017, 15, 8, 4919.
266. Morabia A., *Joseph Goldberger's research on the prevention of pellagra*, J. R. Soc. Med., 2008, 101, 11, 566-568.
267. Fu C.S., Swendseid M.E., Jacob R.A. i wsp., *Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: levels of erythrocyte niacin coenzymes and plasma tryptophan*, J. Nutr., 1989, 119, 12, 1949-1955.
268. Shibata K., Shimada H., Kondo T. i wsp., *Effects of feeding tryptophan-limiting diets on the conversion ratio of tryptophan to niacin in rats*, Biosci. Biotechnol. Biochem., 1996, 60, 1660-1666.
269. Kamanna V.S., Kashyap M.L. i wsp., *Mechanism of action of niacin*, Am. J. Cardiol., 2008, 101, 8A, 20B-26B.
270. Pyzhik T.N., *The role of niacin in regulating the pentosophosphate pathway and production of NADP-H in fatty tissue*, Vopr. Pitan., 1989, 5, 53-55.
271. Kiliańska Z.M., Żołnierczyk J., Węsierska-Gądek J., *Biologiczna aktywność polimerazy poli(ADP-rybozy)-I*, Postępy Hig. Med. Dosw., (online), 2010, 64, 344-363.
272. Makarov M.V., Trammell S.A.J., Migaud M.E., *The chemistry of the vitamin B₃ metabolome*, Biochem. Soc. Trans., 2019, 47, 1, 131-147.
273. Yang L., Li T., Zhao S. i wsp., *Niacin regulates apolipoprotein M expression via liver X receptor α* , Mol. Med. Rep., 2019, 20, 4, 3285-3291.
274. Mason J.B., Gibson N., Kodicek E. i wsp., *The chemical nature of bound nicotinic acid*, Biochem. J., 1971, 125 (4), 117-118.
275. Carter E.G., Carpenter K.J., *The bioavailability for humans of bound niacin from wheat bran*, Am. J. Clin. Nutr., 1982, 36, 855-861.
276. Woodford V.R., Barthwal J.O., *The effect of dietary deficiencies of tryptophan and niacin on catecholamine production in the rat*, Biochem. Cell Biol., 1964, 42, 6, 889-896.
277. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), *Inositol hexanicotinate (inositol hexaniacinate) as a source of niacin (vitamin B₃) added for nutritional purposes in food supplements*, EFSA Journal, 2009, 949, 1-20.
278. Hegedüs M., Pedersen B., Eggum B.O., *The influence of milling on the nutritive value of flour from cereal grains. 7. Vitamins and tryptophan*, Plant Foods Hum. Nutr., 1985, 35, 2, 175-180.

279. Miglio C., Chiavaro E., Visconti A. i wsp., *Effects of different cooking methods on nutritional and physicochemical characteristics of selected vegetables*, J. Agric. Food Chem., 2008, 56, 1, 139–147.
280. Palawaththa S., Islam R.M., Illic D. i wsp., *Effect of maternal dietary niacin intake on congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis*, Eur. J. Nutr. 2022, 61, 3, 1133–1142.
281. Drood J.M., Zimetbaum, P.J., Frishman W.H., *Nicotinic Acid for the Treatment of Hyperlipoproteinemia*, J. Clin Pharmac., 1991, 31, 7, 641–650.
282. Zafir B., Jain M., *Lipid-lowering Therapies, Glucose Control and Incident Diabetes: Evidence, Mechanisms and Clinical Implications*, Cardiovasc. Drugs Ther., 2014, 28, 4, 361–377.
283. Ding Y., Li Y-W., Wen A-D., *Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized, controlled clinical trials*, Clin. Nutr. 2015, 34, 5, 838–844.
284. Goldie C., Taylor A.J., Nguyen P. i wsp., *Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials*, Heart, 2016, 102, 3, 198–203.
285. Florentin M., Liberopoulos E.N., Kei A. i wsp., *Pleiotropic effects of nicotinic acid: beyond high density lipoprotein cholesterol elevation*, Curr. Vasc. Pharmacol., 2011, 9, 4, 385–400.
286. Bays H.E., Rader D.J., *Does nicotinic acid (niacin) lower blood pressure?*, Int. J. Clin. Pract., 2009, 63, 1, 151–159.
287. Bays H.E., Maccubbin D., Meehan A.G. i wsp., *Blood pressure-lowering effects of extended-release niacin alone and extended-release niacin/laropiprant combination: a post hoc analysis of a 24-week, placebo-controlled trial in dyslipidemic patients*, Clin. Ther., 2009, 31, 1, 115–22.
288. Rad E.Y., Saboori S., Tammam J. i wsp., *The effect of niacin on inflammatory markers and adipokines: a systematic review and meta-analysis of interventional studies*. Eur. J. Nutr., 2024, 63, 6, 2011–2024.
289. Badawy Abdulla A-B., *Pellagra and Alcoholism: A Biochemical Perspective Alcohol and Alcoholism*, Int. J. Med. Coun. Alcoholism, 2014, 49, 3, 238–238.
290. Montserrat-de la Paz S., Naranjo M.C., Millan-Linares M.C. i wsp., *Mol Monounsaturated Fatty Acids in a High-Fat Diet and Niacin Protect from White Fat Dysfunction in the Metabolic Syndrome*, Nutr. Food Res., 2019, 63, 19, e1900425.
291. Fricker R.A., Green E.L., Jenkins S.I. i wsp., *The Influence of Nicotinamide on Health and Disease in the Central Nervous System*, Int. J. Tryptophan Res., 2018, 21, 11, 1178646918776658.
292. Dearing B.D., Lavie C.J., Lohmann T.P. i wsp., *Niacin-Induced Clotting Factor Synthesis Deficiency With Coagulopathy*, Arch. Int. Med., 1992, 152, 4, 861–863.
293. Portale S., Sculati M., Stanford F.C. i wsp., *Pellagra and anorexia nervosa: a case report*, Eat Weight Disord., 2019, 10.1007/s40519-019-00781-x.
294. Rivadeneira A., Moyer P, Saliccioli J.D., *Pellagra in the USA: unusual manifestations of a rare entity*, BMJ Case Rep., 2019, 30, 12, 9.
295. Freese, R., Lysne, V., *Niacin (Vitamin B₃)*. In Nordic Nutrition Recommendations. Nordic Council of Ministers, 2023.

296. Wan P., Moat S., Anstey A., *Pellagra: a review with emphasis on photosensitivity*, Br. J. Dermatol., 2011, 164, 6, 1188–1200.
297. Pancar Y.E. Sen S., Aydin F. i wsp., *Phenobarbital-induced pellagra resulted in death, Cutaneous and Ocular Toxicology*, Cutan. Ocul. Toxicol., 2014, 33, 1, 76–78.
298. Prousky J.E., *Pellagra May Be a Rare Secondary Complication of Anorexia Nervosa: A Systematic Review of the Literature*, Altern. Med. Rev., 2003, 8, 2, 180–185.
299. Symula D., Shedlovsky A., Guillery E. i wsp., *A candidate mouse model for Hartnup Disorder deficient in neutral amino acid transport*, Mamm. Genome, 1997, 8, 2, 102–107.
300. Jacob R.A., *Niacin*. [w:] *Present knowledge in Nutrition* [red.] B.A. Bowman, R.M. Russel, ILSI, Washington, 2006.
301. Sebrell W.H., Butler R.E., *A reaction to the oral administration of nicotinic acid*, JAMA, 1938, 111, 25, 2286–2287.
302. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for niacin*, EFSA Journal, 2014, 12, 7, 3759, 1–42.
303. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for pantothenic acid*, EFSA Journal, 2014, 12, 2, 3581, 1–25.
304. Trumbo P., *Pantothenic Acid*, [w:] *Modern Nutrition in Health and Disease. 11th Edition*, [red.] A.C. Ross, B. Caballero, R.J. Cousins i wsp., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2014, 351–357.
305. Linus Pauling Institute Oregon State University, *Pantothenic acid*, lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamin/pa (dostęp z dnia 3.12.2012).
306. Gheita A.A., Gheita T.A., Kenawy S.A., *The potential role of B₅: A stitch in time and switch in cytokine*, Phytother. Res., 2020, 34, 2, 306–314.
307. Miallot R., Millet V., Galland F. i wsp., *The vitamin B₅/coenzyme A axis: A target for immunomodulation?*, Eur. J. Immunol., 2023, 53, 10, e2350435.
308. CIQUAL. *A table for the nutritional composition of foods*. www.anese.fr.
309. Sweetman L., *Pantothenic acid*, [w:] *Encyclopedia of Dietary Supplements*, [red.] P.M. Coates, J.M. Betz, M.R. Blackman i wsp., 2nd ed., Informa Healthcare London and New York, 2010, 604–611.
310. Hayflick S.J., *Defective pantothenate metabolism and neurodegeneration*, Biochem. Soc. Trans., 2014, 42, 1063–1068.
311. Gregory A., Hayflick S.J., *Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration*, [w:] *Gene Reviews*, [red.] M.P. Adam, H.H. Ardinger, R.A. Pagon i wsp., WA: University of Washington, Seattle; 2017.
312. Xu J., Patassini S., Begley P. i wsp., *Cerebral deficiency of vitamin B₅ (d-pantothenic acid; pantothenate) as a potentially – reversible cause of neurodegeneration and dementia in sporadic Alzheimer’s disease*. Biochem. Biophys. Res. Commun., 2020, 527, 3, 676–681.
313. Rumberger J.A., Napolitano J., Azumano I. i wsp., *Pantethine, a derivative of vitamin B(5) used as a nutritional supplement, favorably alters low-density lipoprotein cholesterol metabolism in low- to moderate-cardiovascular risk North American subjects: a triple-blinded placebo and diet-controlled investigation*, Nutr. Res., 2011, 31, 608–15.

314. Evans M., Rumberger J.A., Azumano I. i wsp., *Pantethine, a derivative of vitamin B₅, favorably alters total, LDL and non-HDL cholesterol in low to moderate cardiovascular risk subjects eligible for statin therapy: a triple-blinded placebo and diet-controlled investigation*, Vasc. Health Risk. Manag., 2014, 10, 89–100.
315. Chen Y.Q., Zhao S.P., Zhao Y.H., *Efficacy and tolerability of coenzyme A vs pantethine for the treatment of patients with hyperlipidemia: A randomized, double-blind, multicenter study*, J. Clin. Lipidol., 2015, 9, 692–697.
316. Patassini S., Begley P., Xu J. i wsp., *Cerebral Vitamin B₅ (D-Pantothenic Acid) Deficiency as a Potential Cause of Metabolic Perturbation and Neurodegeneration in Huntington's Disease*, Metabolites, 2019, 9, 6, 113.
317. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN) *Nomenclature for Vitamins B-6 and Related Compounds – Recommendations 1973*, Biochemistry, 1974, 13, 5, 1056–1058.
318. Gregory J.F. 3rd, *Bioavailability of vitamin B₆*, Eur. J. Clin. Nutr., 1997, 51 (Suppl. 1), 143–148.
319. Andon M.B., Reynolds R.D., Moser-Veillon P.B. i wsp., *Dietary intake of total and glycosylated vitamin B-6 and the vitamin B-6 nutritional status of unsupplemented lactating women and their infants*, Am. J. Clin. Nutr., 1989, 50, 1050–1058.
320. Horwitt M.K., Harper A.E., Henderson L.M., *Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents*, Am. J. Clin. Nutr., 1981, 34, 3, 423–427.
321. Sato D., Shiba T., Yunoto Sh. i wsp., *Structural and mechanistic insights into homocysteine degradation by a mutant of methionine γ -lyase based on substrate-assisted catalysis*, Protein Sci., 2017, 26, 6, 1224–1230.
322. Jang Y.M., Kim D.W., Kang T.C. i wsp., *Human Pyridoxal Phosphatase. Molecular Cloning, Functional Expression, And Tissue Distributio.*, J. Biol. Chem., 2003, 278, 50040–50046.
323. Chi W., Iyengar A.S.R., Albersen M. i wsp., *Pyridox (am) ine 5'-phosphate oxidase deficiency induces seizures in Drosophila melanogaster*, Hum. Mol. Genet., 2019, 15, 28, 18, 3126–3136.
324. Eisenstein A.B., *Relationship of vitamin B₆ to gluconeogenic action of cortisol*, Endocrinology, 1960, 67, 1, 97–101.
325. Oka T., *Modulation of gene expression by vitamin B₆*, Nutr. Res. Rev., 2001, 14, 2, 257–266.
326. Theofylaktopoulou D., Ulvik A., Midttun Ø. i wsp., *Vitamins B₂ and B₆ as determinants of kynurenines and related markers of interferon- γ -mediated immune activation in the community-based Hordaland Health Study*, Br. J. Nutr., 2014, 112, 7, 1065–1072.
327. Ford F., *Premenstrual syndrome: nutritional aspects*, [w:] *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, [red.] B. Caballero, P. Finglas, F. Toldra, 2nd Edition, Academic Press, 2003, 4760–4765.
328. Leonard S.W., Hardin K., Leklem J.E., *Vitamin B-6 Content of Spices*, J. Food Compos. Anal., 2001, 14, 163–167.
329. Riccio F., Mennella C., Fogliano V., *Effect of cooking on the concentration of Vitamins B in fortified meat products*, J. Pharm. Biomed. Anal., 2006, 41, 5, 1592–1595.

330. Saccani G., Trifiro A., Cortesi A. i wsp., *Effects of production technology and storage conditions on the content of water-soluble vitamins in tomato purees*, Ind. Conserve, 2001, 76, 107–118.
331. Bjørke-Monsen, A.-L., Ueland, P.M., *Vitamin B₆*. In Nordic Nutrition Recommendations, Nordic Council of Ministers, 2023.
332. Yaman M., Mizrak Ö.-F., *Determination and evaluation of in vitro bioaccessibility of the pyridoxal, pyridoxine, and pyridoxamine forms of vitamin B₆ in cereal-based baby foods*, Food Chem., 2019, 15, 298.
333. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), *Opinion Sciences Dietary Reference Values for vitamin B₆*, EFSA Journal 2016, 14, 6, 4485, 1–79.
334. Nakano H., McMahon L.G., Gregory J.F. 3rd, *Pyridoxine-5'-beta-D-glucoside exhibits incomplete bioavailability as a source of vitamin B-6 and partially inhibits the utilization of co-ingested pyridoxine in humans*, J. Nutr., 1997, 127, 8, 1508–1513.
335. Vermaak W.J., Ubbink J.B., Barnard H.C. i wsp., *Vitamin B-6 nutrition status and cigarette smoking*, Am. J. Clin. Nutr., 1990, 51, 6, 1058–1061.
336. Cravo M.L., Glória L.M., 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, 2, 220–224.
337. Pellock J.M., Howell J., Kendig E.L. i wsp., *Pyridoxine Deficiency in Children Treated with Isoniazid*, Chest, 1985, 87, 5, 658–661.
338. Merrill A.H., Henderson M., *Diseases associated with defects in vitamin B₆ metabolism or utilization*, Ann. Rev. Nutr., 1987, 7, 137–156.
339. Borschel M.W., *Vitamin B₆ in infancy: requirements and current feeding practices*, [w:] *Vitamin B-6 Metabolism in Pregnancy, Lactation and Infancy*, [red.] D.J. Raiten, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 1995, 109–124.
340. Fairfield K.M., Fletcher R.H., *Vitamins for Chronic Disease Prevention in Adults: Scientific Review*, J. Am. Med. Assoc., 2002, 287, 23, 3116–3126.
341. Weinstein S.J., Stolzenberg-Solomon R., Pietinen P. i wsp., *Dietary factors of one-carbon metabolism and prostate cancer risk*, Am. J. Clin. Nutr., 2006, 84, 4, 929–935.
342. Dakshinamurti K., Paulose C.S., Viswanathan M. i wsp., *Neurobiology of pyridoxine*, Ann. N.Y. Acad. Sci., 1990, 585, 128–144.
343. Wallace T.C., Frankenfeld C.L., Frei B. i wsp., *Multivitamin/Multimineral Supplement Use is Associated with Increased Micronutrient Intakes and Biomarkers and Decreased Prevalence of Inadequacies and Deficiencies in Middle-Aged and Older Adults in the United States*, J. Nutr. Gerontol. Geriatr., 2019, 38, 4, 307–328.
344. Glossmann H.H., Lutz O.M.D., *Metformin and Aging: A Review*, Gerontology, 2019, 13, 1–10.
345. Kassab S., Begley P., Church S.J. i wsp., *Cognitive dysfunction in diabetic rats is prevented by pyridoxamine treatment. A multidisciplinary investigation*, Mol. Metab., 2019, 28, 107–119.
346. Rangel S.R., da Silva Pereira N.G.E., Ilaquita Flores E.E. i wsp., *High-fat diet-induced kidney alterations in rats with metabolic syndrome: endothelial dysfunction and decreased antioxidant defense*, Diabetes Metab. Syndr. Obes., 2019, 6, 12, 1773–1781.

347. Lai J., Guo M., Wang D. i wsp., *Association Between Vitamin B₆ and the Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies*, Nutr. Cancer. 2023, 75, 5, 1281–1294.
348. Kulkantrakorn K., *Pyridoxine-induced sensory ataxic neuropathy and neuropathy: revisited*, Neurol. Sci., 2014, 35, 11, 1827–1830.
349. Blomhoff R., Andersen R., Arnesen E.K. i wsp., *German Nutrition Society (DGE). Revised D-A-CH Reference Values for the Intake of Vitamin B₆*, Ann. Nutr. Metab., 2020, 76, 4, 213–222.
350. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for biotin*, EFSA Journal, 2014, 12, 2, 3580, 1–24.
351. León-Del-Río A., *Biotin in metabolism, gene expression, and human disease*, J. Inherit. Metab. Dis., 2019, 42, 4, 647–654.
352. Zemleni J., Mock D.M., *Biotin biochemistry and human requirements*, J. Nutrit. Biochem., 1999, 10, 128–138.
353. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline, *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*, National Academies Press, Washington D.C., 1998.
354. Said H.M., *Biotin: biochemical, physiological and clinical aspects*, Subcell Biochem., 2012, 56, 1–19.
355. Zemleni J., Wijeratne S.S.K., Kuroishi T., *Biotin*, [w:] *Present Knowledge in Nutrition*, [red.] J.W. Erdman Jr., I.A. MacDonald, S.H. Zeisel, 10th Edition, Wiley-Blackwell, Washington D.C., 2012, 359–374.
356. Zemleni J., Teixeira D. C., Kuroishi T. i wsp., *Biotin requirements for DNA damage prevention*, Mutat. Res., 2012, 773, 58–60.
357. Berger M.M., Shenkin A., Schweinlin A. i wsp., *ESPEN micronutrient guideline*, Clin. Nutr., 2022, 41, 6, 1357–1424. Erratum in: Clin. Nutr. 2024, 43, 4, 1024.
358. SCF (Scientific Committee on Food), *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of biotin*, SCF/CS/NUT/UPPLEV/55 Final, 2001, 1–12.
359. Srinivasan P., Kapadia R., Biswas A. i wsp., *Chronic alcohol exposure inhibits biotin uptake by pancreatic acinar cells: possible involvement of epigenetic mechanisms*, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2014, 1, 307, 9, G941–949.
360. Yang Y., Yang J.Y., Chen X.J., *Biotinidase deficiency characterized by skin and hair findings*, Clin. Dermatol., 2020, 38, 4, 477–483.
361. Kannan B., Navamani H.K., Jayaseelan V.P. i wsp., *Rare Biotinidase Deficiency in the Pediatrics Population: Genotype-Phenotype Analysis*, J. Pediatr. Genet., 2022, 12, 1, 1–15.
362. Wolf B. *Biotinidase Deficiency*, [w:] GeneReviews®, [red.] M.P. Adam, J. Feldman, G.M. Mirzaa i wsp., University of Washington, Seattle; 1993–2024. 2000 Mar 24 [Updated 2023 May 25] [Internet].
363. Chessa M.A., Iorizzo M., Richert B. i wsp., *Pathogenesis, Clinical Signs and Treatment Recommendations in Brittle Nails: A Review*, Dermatol Ther (Heidelb), 2020, 10, 1, 15–27.

364. Nosewicz J., Spaccarelli N., Roberts K.M. i wsp., *The epidemiology, impact, and diagnosis of micronutrient nutritional dermatoses. Part 2: B-complex vitamins*, J. Am. Acad. Dermatol., 2022, 86, 2, 281–292.
365. Combs G.F. Jr., *Biotin*. [w:] *Vitamins: basic aspects of nutrition and health*. [red.] G.F. Combs Jr., 3rd Edition, Elsevier Academic Press; Burlington, M.A., USA, 2008, 331–344.
366. Mock D.M., *Biotin*, [w:] *Contemporary nutrition in health and disease*, [red.], A.C. Ross, B. Caballero, R.J. Cousins i wsp., Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 390–398.
367. James A., Stalan J., Kuzhively J., *Biotin induced biochemical hyperthyroidism: a case report and review of the literature*, J. Med. Case Rep., 2023, 17, 1, 266.
368. Balzer A.H.A., Whitehurst C.B., *An Analysis of the Biotin-(Strept)avidin System in Immunoassays: Interference and Mitigation Strategies*, Curr. Issues Mol. Biol., 2023, 45, 11, 8733–8754.
369. Batista M.C., Ferreira C.E.S., Faulhaber A.C.L. i wsp., *Biotin interference in immunoassays mimicking subclinical Graves' disease and hyperestrogenism: a case series*, Clin. Chem. Lab. Med., 2017, 55, 6, e99–e103.
370. Jenkins Colon P., Greene D.N., *Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and in vitro immunoassay interference*, Int. J. Pharmacokinet., 2017, 2, 4, 247–256.
371. Piketty M.L., Prie D., Sedel F. i wsp., *High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference*, Clin. Chem. Lab. Med., 2017, 55, 6, 817–825.
372. Piketty M.L., Polak M., Flechtner I. i wsp., *False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences*, Clin. Chem. Lab. Med., 2017, 55, 6, 780–788.
373. Willeman T., Casez O., Faure P., *Biotin in multiple sclerosis and false biological hyperthyroidism: Mind the interference*, Rev. Neurol. (Paris), 2017, 173, 3, 173–174.
374. Arya V.B., Ajzensztejn M., Appleby G. i wsp., *High-dose biotin in infants mimics biochemical hyperthyroidism with some commercial assays*, Clin. Endocrinol. (Oxf), 2018, 88, 3, 507–510.
375. Gifford J.L., Sadrzadeh S., Naugler C., *Biotin interference: Underrecognized patient safety risk in laboratory testing*, Can. Fam. Physician., 2018, 64, 5, 370.
376. Grimsey P., Frey N., Bendig G. i wsp., *Biotin Interference in Clinical Immunoassays. MINI-REVIEW*, 2018, 941–951, JALM 941.
377. Mattman A., Potter M., *Approach to the interpretation of unexpected laboratory results arising in the care of patients with inborn errors of metabolism (IEM)*, Rev. Endocr. Metab. Disord., 2018, 19, 1, 5–12.
378. Trambas C., Lu Z., Yen T. i wsp., *Depletion of biotin using streptavidin-coated microparticles: a validated solution to the problem of biotin interference in streptavidin-biotin immunoassays*, Ann. Clin. Biochem., 2018, 55, 2, 216–226.
379. Ostrowska M., Bartoszewicz Z., Bednarczuk T. i wsp., *The effect of biotin interference on the results of blood hormone assays*, Endokrynologia Polska, 2019, 70, 1, 1–20.
380. US Food and Drug Administration. *The FDA warns that biotin may interfere with lab tests: FDA safety communication*. <https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm586505.htm>.

381. Sikorski Z., *Chemia żywności. T.3 Odżywcze i zdrowotne właściwości składników żywności*, WNT, Warszawa, 2012.
382. Czeczot H., *Kwas foliowy w fizjologii i patologii*, Postępy Hig. Med. Dośw., 2008, 62, 405–419.
383. Banyś K., Knopczyk M., Bobrowska-Korczak B., *Znaczenie kwasu foliowego dla zdrowia organizmu człowieka*. Farmacja Polska, 2020, 76(2), 79–87.
384. Bošković A., Ćuk A., Mandrapa V. i wsp. *Association of MTHFR polymorphism, folic acid and vitamin B₁₂ with serum homocysteine levels in pregnant women*, Biomol. Biomed., 2024, 24(1), 138–143.
385. Thabet R.H., Alessa R.E., Al-Smadi, Z.K. i wsp. *Folic acid: friend or foe in cancer therapy*, J. Int. Med. Res., 2024, 52, 1, 3000605231223064.
386. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate*, EFSA Journal, 2014, 12, 11, 3893, 1–59.
387. Pattisapu J.V., Manda V.V., Kottakki M.N. i wsp. *Folic acid-fortified iodized salt and serum folate levels in reproductive-aged women of rural India: a nonrandomized controlled trial*, JAMA Netw. Open., 2024, 7, 3, e241777.
388. Marchetta C.M., Devine O.J., Crider K.S. i wsp. *Assessing the association between natural food folate intake and blood folate concentrations: a systematic review and bayesian meta-analysis of trials and observational studies*, Nutrients, 2015, 7(4), 2663–86.
389. Bailey S.W., Ayling J.E., *The pharmacokinetic advantage of 5-methyltetrahydrofolate for minimization of the risk for birth defects*, Sci. Rep., 2018, 8, 1, 4096.
390. *Zapobieganie wrodzonym wadom cewy nerwowej*, [red.] Z. Brzeziński, IMiDz, Warszawa, 1998.
391. De-Regil L.M., Pena-Rosas J.P., Fernandez-Gaxiola A.C. i wsp., *Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects*, Cochrane Database Syst. Rev., 2015, 12, CD007950.
392. Wang A., Fothergill A., Yeung L.F. i wsp. *Update on the impact of voluntary folic acid fortification of corn masa flour on red blood cell folate concentrations – national health and nutrition examination survey, 2011- March 2020*. Birth Defects Res., 2024, 116, 3, e2321.
393. Khoshnood B., Loane M., de Walle H. i wsp., *Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study*, BMJ, 2015, 351.
394. Viswanathan M., Urrutia R.P., Hudson K.N. i wsp. *Folic acid supplementation to prevent neural tube defects: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force*, JAMA, 2023, 330, 5, 460–466.
395. Huang X., Fan Y., Han X. i wsp., *Association between serum vitamin levels and depression in U.S. adults 20 years or older based on National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006*, Int. J. Environ. Res. Public Health, 2018, 15, 6.
396. Abdelmaksoud A., Vojvodic A., Ayhan E. i wsp., *Depression, isotretinoin, and folic acid: A practical review*, Dermatol. Ther., 2019, 32, 6, e13104.
397. Morris M.S., Jacques P.F., Rosenberg I.H. i wsp. *Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors*, Am. J. Clin. Nutr., 2010, 91, 6, 1733–44.

398. Fardous A.M., Heydari A.R., *Uncovering the hidden dangers and molecular mechanisms of excess folate: a narrative review*, *Nutrients*, 2023, 15, 21, 4699.
399. Green R., *Cobalamins*, [w:] *Encyclopedia of Human Nutrition*, [red.] L.H. Allen, A. Prentice, Academic Press, Amsterdam, The Netherlands, 2012, 401–406.
400. Kośmider A., Czaczyk K., *Witamina B₁₂ – Budowa, Biosynteza, Funkcje i Metody Oznaczania*, *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*, 2010, 5 (72), 17–32.
401. Ostrowski W., *Wyjaśnienie budowy witaminy B₁₂*, *Postępy Biochemii*, 1956, 2, 4, 515–523.
402. Kräutler B., *Antivitamins B₁₂ – A Structure – and Reactivity-Based Concept*, *Chemistry*, 2015, 21, 32, 11280–11287.
403. Ruetz M., Gherasim C., Gruber K. i wsp., *Access to organometallic arylcobaltcorrins through radical synthesis: 4-ethylphenylcobalamin, a potential “antivitamin B(12)”*, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2013, 52, 9, 2606–2610.
404. Ludwig M. L., Matthews R. G., *Structure-based perspectives on B₁₂- dependent enzymes*, *Ann. Rev. Biochem.*, 1997, 66, 269–313.
405. Matthews R. G., Sheppard C., Goulding C., *Methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase: biochemistry and molecular biology*, *Eur. J. Pediatrics.*, 1998, 157, Suppl. 2, 54–59.
406. Winczewska-Wiktor A., Malendowicz-Major B., Steinborn B., *Rola homocysteiny w fizjologicznym rozwoju i patofizjologii zaburzeń układu nerwowego u dzieci*, *Neurol. Dziec.*, 2012, 21, 42, 11–21.
407. Krackzkowska S., Suchocka Z., Pachecka J., *Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jako wskaźnik zagrożenia zdrowia*, *Biul. Wydz. Farm. AMW*, 2005, 3.
408. Scott J.M., *Folate and vitamin B₁₂*, *Proc. Nutr. Soc.*, 1999, 58, 441–448.
409. Frey P.A., Hegeman A.D., *Enzymatic reaction Mechanism*, Oxford University Press, New York, 2007.
410. Banerjee R., Chowdhury S., *Methylmalonyl-CoA Mutase*, [w:] *Chemistry and Biochemistry of B₁₂*, [red.] R. Banerjee, Wiley, New York, 1993, 707–730.
411. Tang L.-H., Chokshi H., Hu C.-B. i wsp., *The Intrinsic Factor (IF)-Cobalamin Receptor Binding Site Is Located in the Amino-terminal Portion of IF*, *J. Biolog. Chem.*, 1992, 267, 32, 22982–22986.
412. Rauma A.L., Torronen R., Hanninen O. i wsp., *Vitamin B-12 status of long-term adherents of a strict uncooked vegan diet (“living food diet”) is compromised*, *J. Nutr.*, 1995, 125, 10, 2511–2515.
413. Nakosa M., Pepelanovaa I., Beutela S. i wsp., *Isolation and analysis of vitamin B₁₂ from plant samples*, *Food Chem.*, 2017, 216, 1, 301–308.
414. Watanabe F., Yabuta Y., Tanioka Y. i wsp., *Biologically active vitamin B₁₂ compounds in foods for preventing deficiency among vegetarians and elderly subjects*, *J. Agric. Food Chem.*, 2013, 17, 61, 28,6769–6775.
415. Herbert V., Drivas G., *Spirulina and Vitamin B₁₂*, *JAMA*, 1982, 248, 23, 3096–3097.
416. Lorenz T., *Spirulina Pacifica as a Source of Cobalamin Vitamin B₁₂*, 1999, <https://www.cyanotech.com/pdfs/spirulina/spbul52.PDF>.
417. Watanabe F.H., Katsura S., Takenaka T. i wsp., *Pseudovitamin B₁₂ is the predominant cobamide of an algal health food, spirulina tablets*, *J. Agric. Food Chem.*, 1999, 47, 11, 4736–4741.

418. Kumudha S.S., Kumar M.S., Thakur G.A. i wsp., *Purification, identification, and characterization of methylcobalamin from Spirulina platensis*, J. Agric. Food Chem., 2010, 58, 18, 9925–9930.
419. Watanabe F., *Vitamin B₁₂ sources and bioavailability*, Exp. Biol. Med. (Maywood), 2007, 232, 10, 1266–1274
420. Dagnelie P.C., van Staveren W.A., van den Berg H., *Vitamin B-12 from algae appears not to be bioavailable*, Am. J. Clin. Nutr., 1991, 53, 3, 695–697.
421. Melina V., Craig W., Levin S., *Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets*, J. Acad. Nutr. Diet., 2016, 116, 12, 1970–1980.
422. Allen L.H., *Bioavailability of vitamin B₁₂*, Int. J. Vitam. Nutr. Res., 2010, 80, 4–5, 330–335.
423. Russell R.M., Baik H., Kehayias J.J., *Older men and women efficiently absorb vitamin B-12 from milk and fortified bread*, J. Nutr., 2001, 131, 2, 291–293.
424. Rashid S, Meier V, Patrick H., *Review of Vitamin B₁₂ deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent*, Eur. J. Haematol., 2021, 106, 4, 450–455.
425. Jensen C.F., *Vitamin B₁₂ levels in children and adolescents on plant-based diets: a systematic review and meta-analysis*, Nutr. Rev., 2023, 81, 8, 951–966.
426. Reizenstein P., Ek G., Matthews C.M., *Vitamin B₁₂ kinetics in man. Implications on total-body-B₁₂-determinations, human requirements, and normal and pathological cellular B₁₂ uptake*, Phys. Med. Biol., 1966, 11, 2, 295–306.
427. Adams J.F., *Correlation of serum and urine vitamin B₁₂*, Br. Med. J., 1970, 1, 5689, 138–139.
428. Chandra-Hioe M.V., Lee C., Arcot J., *What is the cobalamin status among vegetarians and vegans in Australia?*, Int. J. Food Sci. Nutr., 2019, 70, 7, 875–886.
429. Serrano J., Gibril F., Yu F. i wsp., *Gastric antisecretory drug-induced achlorhydria causes decreases in serum vitamin B₁₂ levels in patients with zollinger-ellison syndrome (ZES): A prospective study*, Gastroenterology, 1998, 114, Suppl. 1, A282
430. Ruscin J.M., Page R.L. 2nd, Valuck R.J., *Vitamin B₁₂ Deficiency Associated with Histamine 2-Receptor Antagonists and a Proton-Pump Inhibitor*, Ann. Pharmacother. 2002, 36, 5, 812–816
431. Calvo Romero J.M., Ramiro Lozano J.M., *Vitamin B₁₂ in type 2 diabetic patients treated with metformin*, Endocrinol. Nutr., 2012, 59, 8, 487–490.
432. Mazokopakis E.E., Starakis I.K., *Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B₁₂ (Cbl) deficiency*, Diabetes Res. Clin. Pract., 2012, 97, 3, 359–367.
433. Yang X., Hu R., Zhu Y. i wsp., *Meta-analysis of Serum Vitamin B₁₂ Levels and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes*, Arch Med Res., 2023, 54, 1, 64–73.
434. Bozian R.C., Ferguson J.L., Heyssel R.M. 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.
435. Amin S., Spinks T., Ranicar A. i wsp., *Long-term clearance of [57Co]cyanocobalamin in vegans and pernicious anaemia*, Clin. Sci., 1980, 58, 101–103.
436. Chanarin I., *The megaloblastic anaemias*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK, 1969.

437. Carmel R., *Megaloblastic anemias: disorders of impaired DNA synthesis*, [w:] *Win-trobe's Clinical Hematology*, [red.] J.P. Greer i wsp., 12th edition, Lippincott Wil-liams & Wilkins, Philadelphia, MS, USA, 2009, 1143–1172.
438. Birn H., *The kidney in vitamin B₁₂ and folate homeostasis: characterization of re-ceptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins*, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2006, 291, 1, 22–36.
439. Jammal M., Deneuville T., Mario N. i wsp., *Concentration plasmatique élevée de la vitamine B₁₂: un indicateur des maladies hépatiques ou tumorales*, *Rev. Méd. Inter-ne*, 2013, 34, 6, 337–341.
440. Sviri S., Khalaila R., Daher S. i wsp., *Increased Vitamin B₁₂ levels are associated with mortality in critically ill medical patients*, *Clin. Nutr.*, 2012, 31, 1, 53–59.
441. Arendt J.F.B., Pedersen L., Nexø E. i wsp., *Elevated plasma vitamin B₁₂ levels as a marker for cancer: A population-based cohort study*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2013, 105, 1799–1805.
442. Gavars D., Perminov D., Tauckels E. i wsp., *Association of elevated vitamin B₁₂ with oncohematological diseases in a cohort of 79,524 patients from Latvia*, *Exp. Oncol.*, 2019, 41, 4, 357–362.
443. Urbanski G., Hamel J-F., Prouveur B. i wsp., *Strength of the Association of Elevated Vitamin B₁₂ and Solid Cancers: An Adjusted Case-Control Study*, *J. Clin. Med.* 2020, 9, 474.
444. Ebbing M., Bonna K.H., Nygard O. i wsp., *Cancer incidence and mortality after tre-atment with folic acid and vitamin B₁₂*, *JAMA*, 2009, 302, 19, 2119–2126.
445. Brasky T.M., White E., Chen C.L., *Long-Term, Supplemental, One-Carbon Meta-bolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort*, *J. Clin. Oncol.*, 2017, 35, 30, 3440–3448.
446. Fanidi A., Carreras-Torres R., Larose T.L. i wsp., *Is high vitamin B₁₂ status a cause of lung cancer?*, *Int. J. Cancer*, 2019, 15, 145, 6, 1499–1503.
447. Schroder T.H., Tan A., Mattman A. i wsp., *Reference intervals for serum total vita-min B₁₂ and holotranscobalamin concentrations and their change points with me-thylmalonic acid concentration to assess vitamin B₁₂ status during early and mid-pregnancy*, *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2019, 25, 57, 11, 1790–1798.
448. Markun S., Gravestock I., Jäger L. i wsp., *Effects of Vitamin B₁₂ Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression*, *Nutrients*, 2021, 13, 3, 923.
449. Wu Y., Zhang L., Li S., Zhang D., *Associations of dietary vitamin B₁₂, vitamin B₆, vitamin B₉, and vitamin B₁₂ with the risk of depression: a systematic review and me-ta-analysis*, *Nutr. Rev.*, 2022, 80, 3, 351–366.
450. Zhou J., Sun Y., Ji M. i wsp., *Association of Vitamin B Status with Risk of Dementia in Cohort Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *J. Am. Med. Dir Assoc.*, 2022, 23, 11, 1826.e21–1826.e35.
451. Wang Z., Zhu W., Xing Y. i wsp., *B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis*, *Nutr. Rev.*, 2022, 80, 4, 931–949.
452. Chang B., Wang Z., Xu T. i wsp., *Effectiveness of vitamin-B supplements on cognition in older adults: A meta-analysis*, *Geriatr. Nurs.*, 2023, 51, 143–149.

453. Li S., Guo Y., Men J. i wsp., *The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis*. BMC Geriatr., 2021, 21, 1, 367.
454. Batista K.S., Cintra V.M., Lucena P.A.F. i wsp., *The role of vitamin B₁₂ in viral infections: a comprehensive review of its relationship with the muscle-gut-brain axis and implications for SARS-CoV-2 infection*, Nutr. Rev., 2022, 80, 3, 561–578.
455. Wang B., Sahyoun N.R., Shao K. i wsp., *Assessment of the Dose-Response Relationship Between Folate Exposure and Cognitive Impairment: Synthesizing Data from Documented Studies*, Risk Anal., 2020, 40, 2, 276–293
456. Vanta O.M., Tohanean N., Pinte S. i wsp., *Large-Fiber Neuropathy in Parkinson's Disease: Clinical, Biological, and Electroneurographic Assessment of a Romanian Cohort*, J. Clin. Med., 2019, 24, 8, 10, 1533.
457. Weikert C., Dierkes J., Hoffmann K. i wsp., *B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German cohort*, Stroke, 2007, 38, 11, 2912–2918.
458. Malouf R., Grimley Evans J., *Folic acid with or without vitamin B₁₂ for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people*, Cochrane Database Syst. Rev., 2008, 8, 4, CD004514
459. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin (vitamin B₁₂)*, EFSA Journal, 2015, 13, 7, 4150, 1–64.
460. D-A-CH (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährung), *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 2. Auflage/4. aktualisierte Ausgabe*, DGE, Bonn, Germany, 2018.
461. National Institutes of Health (NIH), *Office of Dietary Supplements, Choline, Fact Sheet for Health Professionals*, <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Choline-HealthProfessional/>, uaktualnienie 2.06.2022 r
462. Ueland P.M., *Choline and betaine in health and disease*, J. Inherit. Metab. Dis., 2011, 34, 1, 3–15.
463. Linus Pauling Institute, Micronutrient Information Center, *Choline*, Oregon State University, 2024, <https://lpi.oregonstate.edu/mic/other-nutrients/choline#de-novo-synthesis>.
464. Zeisel S.H., Corbin K.D., *Choline*, [w:] *Present Knowledge in Nutrition*. 10th [red.] Erdman J.W., Macdonald I.A., Zeisel S.H., Washington, DC: Wiley-Blackwell; 2012, 405–418.
465. Zeisel S.H. *Choline*, [w:] *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th [red.] Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J. i wsp., Lippincott Williams & Wilkins; 2014, 416–426.
466. Zeisel S.H., Klatt K.C., Caudill M.A., *Choline*, Adv. Nutr., 2018, 9, 58–60.
467. Vance D.E., Li Z.Y., Jacobs R.L., *Hepatic phosphatidylethanolamine N-methyltransferase, unexpected roles in animal biochemistry and physiology*, J. of Biol. Chem., 2007, 282, 33237–33241.
468. Fischer L.M. da Costa K.A., Kwocj L. i wsp., *Sex and menopausal status influence human dietary requirements for the nutrient choline*, Am. J. of Clin. Nutr., 2007, 85, 1275–1285.

469. Caudill M.A., Strupp B.J., Muscalu L. i wsp., *Maternal choline supplementation during the third trimester of pregnancy improves infant information processing speed: a randomized, double-blind, controlled feeding study*, *FASEB J* 2018, 32, 2172–2180.
470. Strupp B.E. Powers B., Velazquez R. i wsp., *Maternal choline supplementation: a potential prenatal treatment for Down syndrome and Alzheimer's disease*, *Curr. Alzheimer Res.*, 2015, 13, 97–106.
471. Caudill M.A., *Pre-and postnatal health: evidence of increased choline needs*, *J. Am. Diet. Assoc.*, 2010, 110, 1198–1206.
472. Aguree S., Zolnoori M., Atwood T.P. i wsp., *Association between choline supplementation and Alzheimer's disease risk: a systematic review protocol*, *Front. Aging Neurosci.*, 2023, 15, 1242853.
473. Biswas S., Giri S., *Importance of Choline as Essential Nutrient and Its Role in Prevention of Various Toxicities*, *Prague Medical Report*, 2015, 116, 1, 5–15.
474. USDA (US Department of Agriculture), *Food Data Central*, <https://fdc.nal.usda.gov/>.
475. Joseph M., *40 Foods High in Choline*, August 16, 2024 <https://www.nutritionadvances.com/foods-high-in-choline/>.
476. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), *Scientific opinion on Dietary Reference Values for choline*, *EFSA Journal*, 2016, 14, 8, 4484, 1–70.
477. Blomhoff R., Andersen R., Arnesen E.K. i wsp., *Nordic Nutrition Recommendations*, Nordic Council of Ministers, 2023.
478. Jieru P., Zhang S., Cai L. i wsp., *Dietary choline intake and health outcomes in U.S. adults: exploring the impact on cardiovascular disease, cancer prevalence, and all-cause mortality*, *J. Health, Popul. Nutr.*, 2024, 43, 59.
479. Wallace T.C., Fulgoni V.L., *3rd. Assessment of Total Choline Intakes in the United States*, *J. Am. Coll. Nutr.*, 2016, 35, 108–112.
480. Cho C.E., Aardema N.D.J., Bunnell M.L. i wsp., *Effect of Choline Forms and Gut Microbiota Composition on Trimethylamine-N-Oxide Response in Healthy Men*, *Nutrients*, 2020, 12, 8.
481. Canyelles M., Borràs C., Rotllan N. i wsp., *Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease?*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24, 3, 1940.
482. Majewska K., Szulińska M., Michałowska J. i wsp., *Flora bakteryjna przewodu pokarmowego a choroby układu sercowo-naczyniowego*, *For. Zab. Metab.*, 2017, 8, 1, 1–6.
483. Roncal C., Martinez-Aguilar E., Orbe J. i wsp., *Trimethylamine-N-Oxide (TMAO) predicts cardiovascular mortality in peripheral artery disease*, *Sci. Rep.*, 2019, 9, 1, 15580.
484. Hussain M.A., Geisel J., Obeid R., *The role of choline in prostate cancer*, *Clin. Biochem.*, 2012, 45, 18, 1548–1553.
485. Xu X., Ying H., Huang L. i wsp., *Dietary choline intake and colorectal cancer: a cross-sectional study of 2005–2018 NHANES cycles*, *Front. Nutr.*, 2024, 11, 1352535.

486. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary Guidelines for Americans, 2020–2025*. 9th Edition. December 2020, <http://www.dietaryguidelines.gov/>.
487. National Health and Medical Research Council, Australian Government Department of Health and Ageing, New Zealand Ministry of Health. Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand. Canberra *National Health and Medical Research Council*; 2006. Version 1.2. Updated September 2017, <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nutrient-reference-dietary-intakes.pdf>.