https://doi.org/10.59674/pbk47

WITAMINA B12 – SUPLEMENTOWAĆ CZY NIE, OTO JEST PYTANIE

VITAMIN B12 – TO SUPPLEMENT OR NOT, THAT IS THE QUESTION

Hubert WĘCLEWSKI[1], Kacper FRĘŚKO[1], Maciej OWECKI[2]

[1]Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
[2]Zakład Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie: Witamina B12 to związek metaloorganiczny niezbędny dla zachowania homeostazy metabolicznej organizmu. Występuje w kilku formach, które różnią się między sobą rodzajem ligandu osiowego przyłączonego do atomu kobaltu. Syntetyzowana jest głównie przez mikroorganizmy bytujące w układzie pokarmowym przeżuwaczy. Z tego powodu mięso i mleko pochodzące od tych zwierząt stanowią główne źródło omawianej witaminy dla człowieka. Wchłanianie kobalaminy jest procesem wieloetapowym, a tylko jej 25% występuje w surowicy w postaci aktywnej. Znana nam rola witaminy B12 spełniana jest poprzez jej dwa główne metabolity: metylokobalaminę oraz adenozylokobalaminę, które są niezbędne dla funkcjonowania syntazy metioninowej czy mutazy metylomalonylo-CoA. Są to enzymy niezbędne dla prawidłowej syntezy DNA i optymalnego metabolizmu jednowęglowego. Udokumentowanych jest wiele przyczyn niedoboru witaminy B12, wśród których najważniejszymi wydają się niedostateczna podaż w diecie i zaburzenia wchłaniania. Niedobór kobalaminy objawia się głównie zaburzeniami ze strony układu krwiotwórczego i nerwowego. Na rynku dostępnych jest wiele form kobalaminy, które równoważnie możemy przyjmować w postaci doustnej jak i parenteralnej. Na podstawie pełnionej w organizmie funkcji witamina B12 podejrzewana jest o promowanie nowotworzenia, lecz aktualne dowody naukowe nie są wystarczające do potwierdzenia tej zależności.

Słowa kluczowe: witamina B12, zaburzenia wchłaniania, nowotwory

Summary: Vitamin B12 is an organometallic compound essential for the maintenance of metabolic homeostasis. It occurs in several forms, distinguished by the specific axial ligand coordinated to the cobalt atom. The vitamin is predominantly synthesized by microorganisms inhabiting the gastrointestinal tract of ruminants. Consequently, meat and dairy products derived from these animals constitute the primary dietary sources of this vitamin for humans. Cobalamin absorption is a multistep process, with only approximately 25% circulating in the serum in its biologically active form.

The known physiological role of Vitamin B12 is mediated by its two primary metabolites, methylcobalamin and adenosylocobalamin, which serve as essential cofactors for methionine synthase and methylmalonyl-CoA mutase, respectively. These enzymes are critical for proper DNA synthesis and optimal one-carbon metabolism. Numerous etiologies of Vitamin B12 deficiency have been documented, the most prominent of which appear to be dietary insufficiency and malabsorption disorders. Cobalamin deficiency manifests primarily through hematological and neurological abnormalities. Various commercial formulations of cobalamin are available, allowing for administration via both oral and parenteral routes. Given its physiological functions, Vitamin B12 has been hypothesized to promote carcinogenesis; however, current scientific evidence is insufficient to conclusively confirm this correlation.

Keywords: Vitamin B12, malabsorption, neoplasms

WSTĘP

Witamina B12 jest niezbędnym składnikiem odżywczym, pełniącym kluczową rolę w metabolizmie jednowęglowym, syntezie DNA, procesach metylacji oraz prawidłowym funkcjonowaniu układów: krwiotwórczego i nerwowego [1]. Prawidłowy poziom kobalaminy jest niezbędny do zachowania homeostazy metabolicznej, dlatego w przypadku niedoborów niezbędna jest jej suplementacja. Zmuszone są do tego najczęściej osoby z chorobami przewodu pokarmowego,osoby przyjmujące inhibitory pompy protonowej lub metforminę, a także weganie, osoby starsze czy ludzie niedożywieni z powodu niskiego statusu socjoekonomicznego [2]. W związku z niezaprzeczalną rolą kobalaminy wielu zdrowych ludzi decyduje się na jej codzienną suplementację, nie zwracając uwagi na brak wskazań do takiego działania. Wraz z rosnących zainteresowaniem, podejmowanych jest coraz więcej prac badających działania niepożądane witaminy B12. W ostatnich latach w literaturze pojawia się znaczna ilość prac podkreślających związek między podwyższonym stężeniem kobalaminy we krwi a obecnością w organizmie patologicznego rozrostu [3]. Praca powstała w celu przybliżenia aktualnego stanu wiedzy na temat niedoboru witaminy B12, jej suplementacji i możliwego związku z procesami nowotworowymi.

BUDOWA WITAMINY B12

Witamina B12 (kobalamina) to związek metaloorganiczny zawierający atom kobaltu, który osadzony jest wewnątrz pierścienia korynowego. Pierścień korynowy to układ czterech pierścieni pirolowych, co sugeruje pewne podobieństwo budowy kobalaminy do hemu czy chlorofilu [4]. Różnice strukturalne pomiędzy poszczególnymi formami witaminy B12 wynikają z rodzaju ligandu osiowego

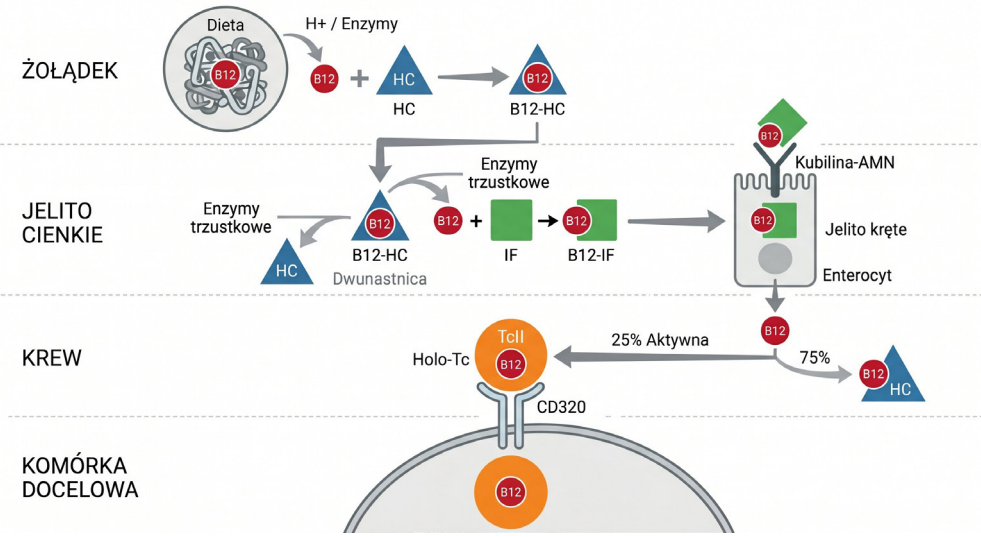
przyłączonego do atomu kobaltu. Postacie kobalaminy cechują się dzięki temu zmiennością stabilności chemicznej, sposobem oddziaływania z białkami oraz kierunkiem wykorzystania metabolicznego w komórce [5].

ŹRÓDŁA WITAMINY B12

Biosynteza witaminy B12 zachodzi u niektórych bakterii i archeonów – ani zwierzęta, ani rośliny nie posiadają własnych szlaków enzymatycznych umożliwiających jej wytwarzanie. W przypadku przeżuwaczy bakterie syntezujące kobalaminę bytują w przedżołądkach, gdzie produkują witaminę B12, która jest wchłaniana i magazynowana w tkankach zwierzęcia, zwłaszcza w wątrobie, mięśniach oraz wydzielana do mleka. W efekcie mięso i mleko zwierząt przeżuwających stanowią istotne naturalne źródło omawianej witaminy, podczas gdy produkty roślinne zasadniczo jej nie zawierają[6]. Dodatkowo cennym źródłem kobalaminy są tłuste ryby, w tym łosoś i tuńczyk. Wyróżniają się one brakiem utraty znaczącej liczby swoich wartości podczas obróbki termicznej np. gotowania [7].

WCHŁANIANIE WITAMINY B12

Wchłanianie witaminy B12 jest złożonym procesem uzależnionym od kilku białek transportowych oraz sprawności przewodu pokarmowego. Po spożyciu kobalamina uwalniana jest z kompleksów białkowych w żołądku dzięki obecności tam kwaśnego pH oraz enzymów proteolitycznych. Następnie wiąże się ona z haptokoryną celem uniknięcia degradacji w kwaśnym środowisku. W dalszym etapie po przejściu do dwunastnicy kompleks B12-haptokoryna ulega rozkładowi przez enzymy trzustkowe, co umożliwia związanie wolnej kobalaminy z czynnikiem wewnętrznym (ang. *Intrinsic Factor*, IF) [8]. Powstały kompleks wchłaniany jest w końcowym odcinku jelita krętego, gdzie jest internalizowany przez enterocyty na drodze endocytozy receptorowej z udziałem układu kubilina-amniolessyna[9]. Po wchłonięciu witamina B12 uwalniana jest wewnątrz komórek jelitowych i transportowana we krwi z transkobalaminą II do tkanek docelowych [10]. Co ciekawe, tylko 25% całkowitej witaminy B12 w osoczu jest związane z transkobalaminą (ang. *Transcobalamin*, Tc), podczas gdy reszta przenoszona jest przez haptokorynę. Kompleks witaminy B12 i Tc jest określany jako holotranskobalamina (ang. *Holotranscobalamin*, Holo-Tc) i jest to jedyna aktywna forma dostępna dla komórek, podczas gdy rola drugiego przytoczonego kompleksu nie jest jeszcze do końca poznana [9]. Holo-Tc wychwytywany jest poprzez receptor CD320, którego ekspresja zależy od stopnia aktywności proliferacji komórki [11].



RYCINA 1. Rycina ilustruje wieloetapowy proces przyswajania kobalaminy (B12) z pokarmu. W żołądku następuje uwolnienie B12 z białek pokarmowych i jej stabilizacja przez haptokorynę (ang. *Haptocorrin*, HC). W dwunastnicy po degradacji kompleksu kobalaminy z haptokoryną (ang. *B12-haptocorrin complex,* B12-HC), witamina wiąże się z czynnikiem wewnętrznym (ang. *Intrinsic Factor*, IF), co umożliwia jej receptorowy wychwyt w jelicie krętym przez kompleks kubilina-amniolessyna (ang. *cubilin-amnionless complex*, Kubilina-AMN). Po przejściu do krwiobiegu, kluczowym etapem dla bioaktywności witaminy jest jej związanie z transkobalaminą II (ang. *transcobalamin II*, TcII), tworząc holotranskobalaminę (ang. *Holotranscobalamin*, Holo-Tc), która jest wychwytywana przez komórki docelowe za pośrednictwem receptora CD320

FIGURE 1. The figure illustrates the multi-step process of cobalamin (B12) absorption from food. In the stomach, B12 is released from dietary proteins and stabilized by haptocorrin (HC). In the duodenum, following the degradation of the cobalamin-haptocorrin complex (B12-HC), the vitamin binds to intrinsic factor (IF), which enables its receptor-mediated uptake in the ileum by the cubilin-amnionless complex (Kubilina-AMN). Upon entering the bloodstream, a key step for the vitamin's bioactivity is its binding to transcobalamin II (TcII) to form holotranscobalamin (Holo-Tc), which is taken up by target cells via the CD320 receptor

ZNACZENIE WITAMINY B12

Metabolizm witaminy B12 polega na jej konwersji do dwóch form, które są niezbędne dla specyficznych enzymów ludzkiego metabolizmu. Metylokobalamina (ang. *Methylcobalamin*, MeCbl) i adenozylokobalamina (ang. *Adenosylcobalamin*, AdoCbl) są koenzymami odpowiednio dla syntazy metioninowej i mutazy metylomalonylo-CoA [5]. Syntaza metioninowa odpowiada za przekształcanie homocysteiny do metioniny, co warunkuje dostępność metioniny i jej pochod-

nych w reakcjach metylacji DNA i białek [12]. Dodatkowo syntaza umożliwia regenerację tetrahydrofolianu z 5-metylotetrahydrofolianu, co ma znaczenie dla metabolizmu jednowęglowego. Tetrahydrofolian jest bezpośrednim donorem grup jednowęglowych w reakcji syntezy deoksytymidylanu (ang. *Deoxythymidylate*, dTMP), którego obecność warunkuje prawidłową replikację DNA [13]. Najbardziej zależne od tej funkcji są szybko dzielące się komórki, takie jak komórki: macierzyste, mięśni gładkich, śródbłonka czy fibroblasty [14]. Ponadto dzięki warunkowaniu prawidłowych procesów metabolizmu jędnowęglowego oraz metylacji, witamina B12 jest niezbędna do syntezy serotoniny czy dopaminy, czyli neuroprzekaźników, które mają fundamentalne znaczenie dla regulacji nastroju i zachowania [15]. Mutaza metylomalonylo-CoA to z kolei mitochondrialny enzym katalizujący przemianę L-metylomalonylo-CoA do sukcynylo-CoA, co łączy metabolizm B12 z metabolizmem kwasów tłuszczowych i aminokwasów rozgałęzionych [16]. Prawidłowa funkcja tego enzymu zapobiega zatem kumulacji w organizmie kwasu metylomalonowego (ang. *Methylmalonic acid*, MMA). Jest to niezbędne, ponieważ mózgowa retencja MMA zakłóca homeostazę energii mitochondrialnej, zaostrza stres oksydacyjny, wyzwala zapalenie i ekscytotoksyczność, wspólnie napędzając śmierć neuronów i dysfunkcje OUN [17].

CZYNNIKI RYZYKA I PRZYCZYNY NIEDOBORU WITAMINY B12

Do rozwinięcia niedoboru witaminy B12 przyczynia się wiele czynników, które dzieli się na modyfikowalne, niemodyfikowalne, chorobowe i nie chorobowe. Pierwszą grupą ryzyka są osoby przestrzegające diet eliminacyjnych takich jak na przykład dieta wegańska i wegetariańska. Stosowanie takich diet wiąże się z ograniczeniem podaży witaminy B12 zawartej w pokarmie, przez co zapasy kobalaminy zawartej w ustroju ulegają stopniowemu zubożeniu [18,19]. Niedostateczną podaż witaminy B12 obserwuje się również w biedniejszych krajach, ze względu na nieadekwatną dostępność produktów zwierzęcych [20]. By zapobiec spadkowi stężenia kobalaminy poniżej optymalnego poziomu, osoby stosujące dietę roślinną zobowiązane są do ciągłej suplementacji tej witaminy [19]. Warto zauważyć, że dzieci kobiet przestrzegających diety wegańskiej są narażone na poważny wrodzony niedobór witaminy B12 [20]. Oprócz niedostatecznej ilości kobalaminy w diecie jej niedobór jest również powodowany przez różnego rodzaju zaburzenia absorpcji, transportu i metabolizmu [21]. W kolejnej grupie ryzyka znajdują się pacjenci przyjmujący niektóre leki [18]. Jednym z farmaceutyków, które zwiększają ryzyko rozwinięcia niedoboru kobalaminy jest metformina. Istnieje kilka sugerowanych mechanizmów interferencji metforminy z absorpcją witaminy

B12. Pierwsza koncepcja mówi o wiązaniu kompleksu czynnika wewnętrznego i witaminy B12 przez przerośniętą florę bakteryjną. Innym sugerowanym mechanizmem mogącym zaburzać wchłanianie kobalaminy jest ingerencja metforminy w motorykę przewodu pokarmowego. Obecnie najbardziej akceptowanym wytłumaczeniem jest jednak antagonizm metforminy wobec jonów wapnia, od których zależny jest proces wiązania się kompleksu B12-czynnik wewnętrzny z receptorem kubilinowym w jelicie krętym [18,22]. Do innych leków, których stosowanie może wiązać się z niedoborem witaminy B12 należą niesteroidowe leki przeciwzapalne, sole litu, inhibitory pompy protonowej i antagoniści receptora histaminowego h2, dlatego w ich przypadku zaleca się stosowanie najmniejszych skutecznych dawek [18,23,24]. Grupą pacjentów szczególnie zagrożonych niedoborem wyżej wymienionej witaminy są osoby starsze, co jest związane ze zwiększoną częstością występowania zaburzeń wchłaniania spowodowanych między innymi zanikowym zapaleniem błony śluzowej żołądka, a także chorobami autoimmunizacyjnymi takimi jak anemia złośliwa [18,25,26]. Dodatkowo warto zauważyć, że zakażenie *Helicobacter pylori* występuje znacznie częściej wśród starszych pacjentów, u których stężenie kobalaminy zmierzone w surowicy jest niższe niż ٢٠٠ pg/mL, co sugeruje, że obecność tej bakterii może sprzyjać rozwojowi niedoboru witaminy B12 [27]. Do kolejnej grupy ryzyka niedoboru witaminy B12 należą osoby po niektórych zabiegach chirurgicznych takich jak resekcja jelita cienkiego i operacje bariatryczne [18,24,26,28]. Pacjenci po rękawowej resekcji żołądka charakteryzują się zmniejszonym wydzielaniem czynnika wewnętrznego, obniżoną sekrecją kwasu solnego i upośledzonym trawieniem mechanicznym, przez co uwalnianie i wchłanianie witaminy B12 zawartej w pokarmie staje się znacznie upośledzone. Achlorhydria prowadzi do upośledzenia uwalniania witaminy B12 związanej z białkami w pokarmie oraz prowadzi do nietolerancji takich produktów jak mleko i mięso, przez co zmniejsza się ilość kobalaminy pobieranej z pokarmem. Istotnym mechanizmem jest również obniżenie wydzielania greliny, co skutkuje zmniejszeniem apetytu i mniejszą dostępnością substancji odżywczych. Ponad jedna trzecia pacjentów nieotrzymujących suplementacji witaminy B12 po zabiegach takich jak wyłączenie żołądkowe typu Roux-en-Y rozwija jej pooperacyjny niedobór. Warto zauważyć, że operacje czysto ograniczające takie jak przewiązanie żołądka opaską regulowaną nie prowadzą do rozwoju znacznego niedoboru kobalaminy[28]. Do innych czynników ryzyka zalicza się też płeć żeńską, ciążę, zażywanie narkotyków w celach rozrywkowych, zastoinową niewydolność serca, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, astmę, demencję, refluks żołądkowo-przełykowy, krwawienia, zapalenia żołądka, choroby zapalne jelit, depresję, chorobę afektywną dwubiegunową, schizofrenię, anemię i wcześniactwo [18,24,26].

SKUTKI I OBJAWY NIEDOBORU B12

Objawy kliniczne niedoboru witaminy B12 zazwyczaj zaczynają się łagodnie i stopniowo narastają, dodatkowo można je podzielić na trzy grupy – hematologiczne, neurologiczne i neuropsychiatryczne [18]. Wśród objawów hematologicznych charakterystyczne są obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi, hipersegmentacja jąder neutrofili, neutropenia, trombocytopenia i zwiększona średnia objętość krwinki czerwonej (ang. *mean corpuscular volume,* MCV) [29]. Anemii w przebiegu niedoboru kobalaminy może towarzyszyć uczucie zmęczenia, słabości i bladość powłok skórnych [20]. Przy podejrzeniu niedoboru witaminy B12 należy pamiętać o tym, że suplementacja witaminy B9 może maskować objawy ze strony układu krwiotwórczego [30]. Do objawów neurologicznych zalicza się między innymi parestezje, ataksję, utratę propriocepcji i czucia wibracji, występowanie odruchów patologicznych, nietrzymanie moczu i stolca, impotencję, zanik nerwu wzrokowego, hipotensję ortostatyczną, zaburzenia erekcji i degenerację rdzenia kręgowego [31]. Wśród objawów neuropsychiatrycznych wyróżnia się upośledzenie funkcji poznawczych, majaczenie, demencję, depresję, manię, halucynacje, złudzenia i zmiany osobowości [31]. Warto zwrócić uwagę na to, że objawy neurologiczne i neuropsychiatryczne często wyprzedzają pojawienie się objawów hematologicznych [31]. Do laboratoryjnych objawów niedoboru witaminy B12 zalicza się wzrost stężenia homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego w osoczu, a także obniżenia stężenia kobalaminy w surowicy [20]. Do innych objawów niedoboru witaminy B12 należą przedwczesne siwienie włosów, hiperpigmentacja skóry, czy zapalenie języka. Często w niedoborze witaminy B12 występują również dyskomfort brzuszny, jadłowstręt psychiczny i utrata wagi [20]. Należy zwrócić uwagę na to, że w przypadku nierozpoznania niedoboru witaminy B12 i braku odpowiednio wczesnego leczenia, uszkodzenia układu nerwowego mogą stać się nieodwracalne [20,32]. Pamiętać trzeba również o tym, że obraz kliniczny pacjenta z niedoborem witaminy B12 może przypominać chorobę Alzheimera, a także może nakładać się na inne schorzenia hematologiczne takie jak niedobór żelaza, talasemie lub białaczkę [20].

FORMY WITAMINY B12 DOSTĘPNE NA RYNKU, DAWKOWANIE I DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

By uniknąć niedoboru witaminy B12, powszechnie zaleca się regularne spożywanie pokarmów bogatych w tę substancję, takich jak mięso, jajka, mleko, nabiał i inne produkty wzbogacane tą witaminą. Zalecenie te szczególnie dotyczy osób

narażonych na jej niedobór, takich jak dzieci w wieku przedszkolnym, kobiety ciężarne i karmiące piersią [32]. Na rynku dostępne są cztery formy witaminy B12, czyli naturalnie występujące metylokobalamina, adenozylokobalamina i hydroksykobalamina, oraz syntetyczna cyjanokobalamina dodawana często do artykułów spożywczych w celu podniesienia ich zawartości kobalaminy [33]. W badaniach nie wykazano przewagi w stosowaniu preparatów metylokobalaminy i adenozylokobalaminy nad cyjanokobalaminą i hydroksykobalaminą [32]. Dla większości populacji wszystkie formy witaminy B12 wykazują podobną biodostępność i skuteczność, dlatego wybór konkretnej może być podyktowany aktualnymi cenami dostępnych preparatów [33]. Celem suplementacji kobalaminy jest uniknięcie rozwoju niedoboru witaminy B12, co szczególnie odnosi się do osób z predyspozycjami do jego rozwinięcia, a w przypadku już rozwiniętego niedoboru suplementacja ma na celu wyrównanie towarzyszących zaburzeń i odnowę zapasów ustrojowych[32]. Istnieją różne schematy terapii niedoboru witaminy B12. Jednym z takich schematów jest podawanie 1000 µg hydroksykobalaminy domięśniowo trzy razy w tygodniu przez dwa tygodnie w przypadku braku objawów neurologicznych. W przypadku z towarzyszącymi objawami neurologicznymi zaleca się podanie ١٠٠٠ µg hydroksykobalaminy domięśniowo co drugi dzień aż do stabilizacji stanu pacjenta. Leczenie podtrzymujące polega na podaniu 1000 µg hydroksykobalaminy domięśniowo co 3 miesiące w przypadku braku objawów neurologicznych i co 2 miesiące w przypadku z objawami neurologicznymi[34]. Inny schemat zakłada podawanie preparatu witaminy B12 drogą doustną w ilości 1 mg dziennie przez miesiąc, a następnie 125 do 250 µg dziennie jako dawka podtrzymująca u pacjentów, których niedobór jest związany z niedostateczną podażą. W przypadku pacjentów z niedoborem wywołanym zaburzeniami wchłaniania zalecana dzienna dawka doustna wynosi 1 mg bezterminowo [25]. Uważa się, że wysokie dawki preparatów doustnych są dobrą alternatywą dla podania parenteralnego [32]. Podczas stosowania wysokich dawek doustnych witaminy B12, mała porcja ulega wchłonięciu na drodze niezależnej od czynnika wewnętrznego, co pozwala na zaspokojenie dziennego zapotrzebowania, nawet w przypadku gdy absorpcja za pośrednictwem czynnika wewnętrznego jest upośledzona [34]. W jednym z badań klinicznych porównujących podanie doustne i podjęzykowe nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektach leczenia [35]. Wyniki niedawnej metaanalizy porównującej domięśniową, doustną i podjęzykową drogę podania nie wykazały istotnych różnic między nimi w leczeniu niedoboru witaminy B12 [36]. Przyjmuje się, że w terapii objawowego niedoboru witaminy B12, suplementacja doustna jest równie skuteczną formą leczenia co suplementacja parenteralna. Dodatkowym atutem suplementacji doustnej jest zmniejszenie dyskomfortu pacjenta przez uniknięcie niepotrzebnych iniekcji [37]. Uważa się, że witamina B12 nie posiada maksymalnej bezpiecznej dawki, przez co nie należy obawiać się jej przedawkowania [32]. Preparaty witaminy B12 są zazwyczaj do-

brze tolerowane, lecz czasami podaniu ich towarzyszyć mogą działania niepożądane takie jak świąd, wysypka, zmiany trądzikopodobne, pokrzywka, gorączka, uderzenia gorąca, dreszcze, nudności, wymioty, biegunka, bezsenność, bóle głowy i ból w miejscu wstrzyknięcia. Bardzo rzadko działaniem niepożądanym podania preparatu witaminy B12 drogą parenteralną może być potencjalnie groźna reakcja anafilaktyczna związana z nadwrażliwością na kobalt lub inne składniki preparatu, dlatego podając lek parenteralnie, należy zachować czujność [34,38].

B12 A MECHANIZM NOWOTWORZENIA

Już dekadę temu zauważono powiązania między wysokim poziomem witaminy B12 a nowotworami. Wyniki jednego z badań z 2013 roku wskazywały, że ryzyko zachorowania na raka wzrastało wraz z wyższym poziomem kobalaminy u osób nieprzyjmujących jej preparatów [39]. W ostatnich latach naukowcy starali się zrozumieć zarówno wspomniane powiązanie, jak i dowiedzieć się, czy suplementacja witaminy B12 może zwiększać ryzyko nowotworzenia. Wysoki poziom witaminy B12 jest potencjalnie istotny dla rozwoju nowotworu. Kobalamina, będąc kofaktorem syntazy metioninowej, bierze udział w tworzeniu metioniny – aminokwasu niezbędnego dla komórek nowotworowych. Dzielą się one zdecydowanie częściej i szybciej niż prawidłowe komórki, stąd wykazują zwiększone zapotrzebowanie na metioninę, aby zapewnić syntezę białek i sprawność procesów metylacji. Ponadto wewnątrzkomórkowa synteza zasad purynowych jest niezbędna w raku aby zapewnić replikację DNA. Przyczyniając się do syntezy adenozyny poprzez S-Adenozylohomocysteinę (ang. *S-adenosylhomocysteine*, SAH), cykl jednowęglowy, a zatem zależna od kobalaminy syntaza metioninowa, bierze udział w syntezie zasad purynowych[40]. Pomimo braku bezpośrednich dowodów, naukowcy w ostatnich latach sugerują, że nadmiar witaminy B12 może promować nowotworzenie poprzez zwiększenie proliferacji i modulowanie metabolizmu komórek nowotworowych. Metylacja za pośrednictwem S-adenozylometioniny (ang. *S-adenosylmethionine*, SAM) może być znacząca dla regulacji ekspresji genów, stabilności genomowej i modyfikacji epigenetycznych, które wpływają na postęp raka [41]. Potwierdzeniem zwiększonego zapotrzebowania komórek nowotworowych na witaminę B12 jest zwiększona ekspresja receptora CD320. Wykazano, że jest on nadmiernie wyrażany w wielu nowotworach, w tym białaczkach, chłoniakach, czerniakach, raku piersi, jajnika, płuc, kości, tarczycy, okrężnicy, prostaty, wątroby, jąder i mózgu. CD320 umożliwia wychwyt i wykorzystanie aktywnej formy kobalaminy. Jego znaczenie jest na tyle duże, że rozważana jest nawet terapia celowana nowotworów wykorzystująca jego nadekspresję [42]. Dodatkowo interesujący wydaje się wpływ kobalaminy na szlaki onkogenne. Jedna z prac na modelach biologicznych wskazuje, że wysoki poziom wita-

miny B12 wynikający z podaży dietetycznej moduluje aktywność szlaku RAS/MAPK poprzez metabolizm jednowęglowy. Dostępność kobalaminy wpływa na regulację genów docelowych RAS/MAPK oraz decyzje komórkowe dotyczące proliferacji czy różnicowania. Powyższe obserwacje sugerują rolę witaminy B12 jako metabolicznego modulatora siły sygnału onkogennego [43].

CZY WITAMINA B12 POWODUJE NOWOTWÓR?

Chociaż powyższe mechanizmy mogłyby wskazywać na przyczynowość suplementacji witaminy B12 w kontekście promowania nowotworzenia, ilość prac na ten temat jest uboga. Znalezione przez nas zostały jedynie dwie publikacje sugerujące korelację pomiędzy suplementacją witaminy B12 a zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka czy śmiertelnością z powodu nowotworu. W 2019 roku naukowcy zauważyli niewielki wzrost ryzyka zachorowania na nowotwór u starszych osób charakteryzujących się podwyższonym poziomem homocysteiny i przyjmujących kompozycję witaminy B12 i kwasu foliowego. Największym prawdopodobieństwem w tym badaniu odznaczyła się szansa na zachorowanie na raka jelita grubego [44]. Z kolei w badaniu w populacji norweskiej, u chorych na chorobę niedokrwienną serca poddawanym terapii złożonej z witaminy B12 i kwasu foliowego zauważono wyższą śmiertelność oraz wyższą zachorowalność na nowotwory w porównaniu z chorymi nieotrzymującymi tych witamin [45]. Należy jednak podkreślić, że powyższe badania mogą być obarczone licznymi błędami. W pierwszej przytoczonej pracy, naukowcy przekazali, że różnica statystyczna między grupą badaną a kontrolną była niewielka, natomiast w drugim cytowanym badaniu najczęściej rozpoznawanym nowotworem był rak płuc. Wśród chorych stanowiących grupę badaną znajdowały się osoby będące aktywnymi palaczami lub stosowali używkę w przeszłości [44,45]. Tak mała ilość rzetelnych dowodów sprawia, że nie możemy stwierdzić, że witamina B12 powoduje raka. Możemy z kolei przekazać dowody, że podwyższone stężenie witaminy B12 w surowicy koreluje z obecnością nowotworów. Przegląd systematyczny z 2024 roku wskazuje, że pacjenci z rozpoznaną chorobą nowotworową często mają wyższe stężenia B12, co budzi pytania o potencjalne wykorzystanie tej zależności jako markera klinicznego [3]. W kilku dużych kohortach stwierdzono, że podwyższone poziomy omawianej witaminy wiążą się ze zwiększonym krótkoterminowym ryzykiem rozpoznania nowotworu z największym ryzykiem w pierwszym roku obserwacji po oznaczeniu podwyższonego poziomu witaminy B12 [46]. Najsilniejsza i najlepiej przebadana asocjacja dotyczy raka wątroby, co z pewnością w może wiązać się z rolą tego narządu jako magazynu witaminy B12. W badaniach wykazano zwiększone stężenie kobalaminy w takich nowotworach, jak np. nowotwory trzustki, jelita grubego, płuc i prostaty [46,47]. W niektórych

analizach obserwowano także związek z nowotworami hematologicznymi, gdzie zjawisko mogło wynikać z nadprodukcji białka wiążącego B12 przez proliferujące komórki czy odpowiedzi immunologicznej [48]. Należy podkreślić istnienie analiz wykluczających wpływ innych znanych przyczyn hiperkobalaminemii takich jak uszkodzenia wątroby na obserwowane zjawisko [47]. Pragniemy zaznaczyć, że wszystkie z przytaczanych do tej pory badań mogą zawierać większe lub mniejsze błędy metodologiczne. Nie zawsze uwzględniane były na przykład różne stadia nowotworów i związek ich wszystkich z podwyższonymi poziomami kobalaminy. Problemem było także ujednolicenie progu, powyżej którego można było mówić o podwyższonym poziomie omawianej witaminy. Specyficzność zjawiska, a w zasadzie jej brak, również stanowi przeszkodę, ponieważ wszystkie uszkodzenia komórek i tkanek wywołane przez nowotwór mogą prowadzić do podwyższonego stężenia witaminy B12 w surowicy. Nie należy dodatkowo zapominać o istnieniu wielu badań pokazujących niespójne powiązania lub ich brak między podwyższonym poziomem kobalaminy a nowotworami [49]. Liczne dane z randomizowanych badań kontrolnych i metaanaliz nie potwierdzają tezy, że suplementacja witaminy B12 przyczynia się do nowotworzenia. W metaanalizie zrzeszającej 18 badań klinicznych podkreślono brak istotnej różnicy między suplementacją witaminy B12 a placebo pod względem wpływu na względne ryzyko zachorowania na nowotwory, zgony z powodu raka oraz całkowitą śmiertelność [50]. Podobnie w dużym badaniu klinicznym Hankey i wsp. nie stwierdzono zwiększonej częstości występowania nowotworów w grupie otrzymującej witaminy B względem placebo [51]. Istnieje także wiele prac sprawdzających związek witaminy B12 bezpośrednio z nowotworami specyficznych narządów. Jednoznacznie podkreślają one brak wpływu suplementacji witaminy B12 na ryzyko zachorowania na raka trzustki, piersi, przełyku czy żołądka [52,53,54]. Niektórzy naukowcy wysuwają wręcz przeciwną tezę, sugerując związek między niższym poziomem witaminy B12 a wyższym ryzykiem raka żołądka. Miranti i wsp. opublikowali dane obserwacyjne, z których wyróżnili prawie sześciokrotnie większe ryzyko zachorowania na raka żołądka u palących mężczyzn z niskim poziomem witaminy B12 w porównaniu z badanymi o poziomie powyżej wartości granicznej przyjętej w badaniu [55]. Na podstawie powyższych dowodów, należy podkreślić, że leczenie czy suplementacja witaminą B12 w razie zaistnienia medycznej potrzeby nie stanowią czynnika ryzyka raka.

PODSUMOWANIE

Reasumując, witamina B12 pełni kluczową rolę w metabolizmie jednowęglowym, syntezie DNA i funkcjonowaniu układów krwiotwórczego i nerwowego. Złożony proces wchłaniania oraz brak endogennej syntezy u ludzi sprawiają, że

na niedobory szczególnie narażeni są weganie, osoby starsze, pacjenci po zabiegach bariatrycznych oraz przyjmujący leki takie jak metformina czy inhibitory pompy protonowej. Niedobór witaminy B12 manifestuje się objawami hematologicznymi, neurologicznymi i psychiatrycznymi, przy czym uszkodzenia układu nerwowego mogą być nieodwracalne. W terapii niedoborów wykazano porównywalną skuteczność suplementacji doustnej i parenteralnej. Choć mechanizmy molekularne wskazują na zwiększone zapotrzebowanie komórek nowotworowych na kobalaminę, dowody na rakotwórczy wpływ samej substancji są słabe i niejednoznaczne. Zdecydowanie silniejsza jest korelacja wskazująca, że podwyższone stężenie witaminy B12 w surowicy jest często markerem toczącego się procesu nowotworowego, a nie jego przyczyną. Przyszłe badania powinny przede wszystkim jednoznacznie rozstrzygnąć, czy wysokie stężenie witaminy B12 jest czynnikiem promującym kancerogenezę, czy jedynie markerem toczącego się procesu chorobowego. Niezbędne jest również zgłębienie potencjału receptora CD320 jako celu w terapiach przeciwnowotworowych oraz dokładniejsze poznanie molekularnych szlaków łączących metabolizm kobalaminy z proliferacją komórek nowotworowych. Należy zaznaczyć, że w razie wystąpienia potrzeby suplementacji witaminy B12, ryzyko rozwoju nowotworu lub aktywna choroba nowotworowa nie są przeciwwskazaniem do jej włączenia.

LITERATURA

[1] O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010;2(3):299-316. doi:10.3390/nu2030299

[2] Halczuk K, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT, Karmańska A, Cieślak M. Vitamin B12-Multifaceted In Vivo Functions and In Vitro Applications. *Nutrients*. 2023;15(12):2734. doi:10.3390/nu15122734

[3] Amado-Garzon SB, Molina-Pimienta L, Vejarano-Pombo A, Vélez-Bonilla M, Moreno-Chaparro J, Buitrago-Lopez A. Elevated Vitamin B12, Risk of Cancer, and Mortality: A Systematic Review. *Cancer Invest*. 2024;42(6):515-526. doi:10.1080/07357907.2024.2366907

[4] Moravcová M, Siatka T, Krčmová LK, Matoušová K, Mladěnka P, OEMONOM. Biological properties of vitamin B12. *Nutr Res Rev*. 2025;38(1):338-370. doi:10.1017/S0954422424000210

[5] Obeid R, Fedosov SN, Nexo E. Cobalamin coenzyme forms are not likely to be superior to cyano- and hydroxyl-cobalamin in prevention or treatment of cobalamin deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2015;59(7):1364-1372. doi:10.1002/mnfr.201500019

[6] Watanabe F, Bito T. Vitamin B12 sources and microbial interaction. *Exp Biol Med Maywood NJ*. 2018;243(2):148-158. doi:10.1177/1535370217746612

[7] Pustelnik E, Pikora K, Hartman MZ, Kurzeja M, Czuwara J, Łaguna P. Multifaceted Clinical Spectrum of Vitamin B12 Deficiency – a Case Report and Literature Review. *J Blood Med*. 2025;16:391-411. doi:10.2147/JBM.S524466

[8] Guéant JL, Guéant-Rodriguez RM, Alpers DH. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Vitam Horm*. 2022;119:241-274. doi:10.1016/bs.vh.2022.01.016

[9] Mucha P, Kus F, Cysewski D, Smolenski RT, Tomczyk M. Vitamin B12 Metabolism: A Network of Multi-Protein Mediated Processes. *Int J Mol Sci*. 2024;25(15):8021. doi:10.3390/ijms25158021

[10] Nexo E, Hoffmann-Lücke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(1):359S-365S. doi:10.3945/ajcn.111.013458

[11] Gick GG, Arora K, Sequeira JM, Nakayama Y, Lai SC, Quadros EV. Cellular uptake of vitamin B12: Role and fate of TCblR/CD320, the transcobalamin receptor. *Exp Cell Res*. 2020;396(1):112256. doi:10.1016/j.yexcr.2020.112256
[12] Kräutler B. Biochemistry of B12-cofactors in human metabolism. *Subcell Biochem*. 2012;56:323-346. doi:10.1007/978-94-007-2199-9_17
[13] Palmer AM, Kamynina E, Field MS, Stover PJ. Folate rescues vitamin B12 depletion-induced inhibition of nuclear thymidylate biosynthesis and genome instability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(20):E4095-E4102. doi:10.1073/pnas.1619582114
[14] Castillo LF, Pelletier CM, Heyden KE, Field MS. New Insights into Folate-Vitamin B12 Interactions. *Annu Rev Nutr*. 2025;45(1):23-39. doi:10.1146/annurev-nutr-120524-043056
[15] Wang S, Zhang X, Ding Y, et al. From OCD Symptoms to Sleep Disorders: The Crucial Role of Vitamin B12. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2024;20:2193-2201. doi:10.2147/NDT.S489021
[16] Takahashi-Iñiguez T, García-Hernandez E, Arreguín-Espinosa R, Flores ME. Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(6):423-437. doi:10.1631/jzus.B1100329
[17] Du M, Li M, Wu S, Wu X, Chen Y, Zhu C. Metabolic toxicity and neurological dysfunction in methylmalonic acidemia: from mechanisms to therapeutics. *Mol Med Camb Mass*. 2025;31(1):333. doi:10.1186/s10020-025-01395-z
[18] Abuyaman O, Abdelfattah A, Shehadeh-Tout F, Deeb AA, Hatmal MM. Vitamin B12 insufficiency and deficiency: a review of nondisease risk factors. *Scand J Clin Lab Invest*. 2023;83(8):533-539. doi:10.1080/00365513.2023.2297357
[19] Storz MA, Huber R, Hannibal L. Impact of vitamin B12 supplement intake cessation on vitamin B12 status in a healthy vegan: A close interval monitoring case study. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2024;125:112498. doi:10.1016/j.nut.2024.112498
[20] Green R. Causes and Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency at the Bookends of Life, From Infancy to Old Age. *Food Nutr Bull*. 2024;45(1_suppl):S5-S9. doi:10.1177/03795721241252503
[21] Watkins D, Rosenblatt DS. Inherited defects of cobalamin metabolism. *Vitam Horm*. 2022;119:355-376. doi:10.1016/bs.vh.2022.01.010
[22] Al Zoubi MS, Al Kreasha R, Aqel S, Saeed A, Al-Qudimat AR, Al-Zoubi RM. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A narrative review. *Ir J Med Sci*. 2024;193(4):1827-1835. doi:10.1007/s11845-024-03634-4
[23] Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA*. 2013;310(22):2435-2442. doi:10.1001/jama.2013.280490
[24] Lane A, Lau L, Alhannat C, et al. Risk Factors and Comorbidities Associated With Vitamin B12 Deficiency in an Adult Population. *J Prim Care Community Health*. 2025;16:21501319251360498. doi:10.1177/21501319251360498
[25] Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. 2015;21(2):155-164. doi:10.12809/hkmj144383
[26] Jajoo SS, Zamwar UM, Nagrale P. Etiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Cobalamin (Vitamin B12) Deficiency. *Cureus*. 2024;16(1):e52153. doi:10.7759/cureus.52153
[27] Kalkan Ç, Karakaya F, Tüzün A, Gençtürk ZB, Soykan I. Factors related to low serum vitamin B12 levels in elderly patients with non-atrophic gastritis in contrast to patients with normal vitamin B12 levels. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(6):686-692. doi:10.1111/ggi.12537
[28] Mohapatra S, Gangadharan K, Pitchumoni CS. Malnutrition in obesity before and after bariatric surgery. *Dis--Mon DM*. 2020;66(2):100866. doi:10.1016/j.disamonth.2019.06.008
[29] Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368(2):149-160. doi:10.1056/NEJMcp1113996
[30] van Gool JD, Hirche H, Lax H, De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2018;80:73-84. doi:10.1016/j.reprotox.2018.05.004
[31] Lachner C, Steinle NI, Regenold WT. The neuropsychiatry of vitamin B12 deficiency in elderly patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(1):5-15. doi:10.1176/appi.neuropsych.11020052

[32] Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primer*. 2017;3:17040. doi:10.1038/nrdp.2017.40
[33] Paul C, Brady DM. Comparative Bioavailability and Utilization of Particular Forms of B12 Supplements With Potential to Mitigate B12-related Genetic Polymorphisms. *Integr Med Encinitas Calif*. 2017;16(1):42-49.
[34] Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014;166(4):496-513. doi:10.1111/bjh.12959
[35] Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, Garty M. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56(6):635-638. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01907.x
[36] Abdelwahab OA, Abdelaziz A, Diab S, et al. Efficacy of different routes of vitamin B12 supplementation for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: A systematic review and network meta-analysis. *Ir J Med Sci*. 2024;193(3):1621-1639. doi:10.1007/s11845-023-03602-4
[37] Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD004655. doi:10.1002/14651858.CD004655.pub2
[38] Wajih Ullah M, Amray A, Qaseem A, Siddiqui T, Naeem T. Anaphylactic Reaction to Cyanocobalamin: A Case Report. *Cureus*. 2018;10(5):e2582. doi:10.7759/cureus.2582
[39] Arendt JFB, Pedersen L, Nexo E, Sørensen HT. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(23):1799-1805. doi:10.1093/jnci/djt315
[40] Lacombe V, Lenaers G, Urbanski G. Diagnostic and Therapeutic Perspectives Associated to Cobalamin-Dependent Metabolism and Transcobalamins' Synthesis in Solid Cancers. *Nutrients*. 2022;14(10):2058. doi:10.3390/nu14102058
[41] Frost Z, Bakhit S, Amaefuna CN, Powers RV, Ramana KV. Recent Advances on the Role of B Vitamins in Cancer Prevention and Progression. *Int J Mol Sci*. 2025;26(5):1967. doi:10.3390/ijms26051967
[42] Tolymbekova A, Lezina L. CD320 Receptor and Vitamin B12 as Potential Targets for Anti-Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2025;26(12):5652. doi:10.3390/ijms26125652
[43] Laranjeira AC, Berger S, Kohlbrenner T, Greter NR, Hajnal A. Nutritional vitamin B12 regulates RAS/MAPK-mediated cell fate decisions through one-carbon metabolism. *Nat Commun*. 2024;15(1):8178. doi:10.1038/s41467-024-52556-3
[44] Oliai Araghi S, Kiefte-de Jong JC, van Dijk SC, et al. Folic Acid and Vitamin B12 Supplementation and the Risk of Cancer: Long-term Follow-up of the B Vitamins for the Prevention of Osteoporotic Fractures (B-PROOF) Trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2019;28(2):275-282. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-1198
[45] Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O, et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA*. 2009;302(19):2119-2126. doi:10.1001/jama.2009.1622
[46] Arendt JFH, Sørensen HT, Horsfall LJ, Petersen I. Elevated Vitamin B12 Levels and Cancer Risk in UK Primary Care: A THIN Database Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2019;28(4):814-821. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-1136
[47] Urbanski G, Hamel JF, Prouveur B, et al. Strength of the Association of Elevated Vitamin B12 and Solid Cancers: An Adjusted Case-Control Study. *J Clin Med*. 2020;9(2):474. doi:10.3390/jcm9020474
[48] Fadul A, Abdalla E, Mohamed A, et al. Elevated Vitamin B12 Levels in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients: A Potential Diagnostic and Prognostic Marker. *J Blood Med*. 2024;15:549-556. doi:10.2147/JBM.S474393
[49] Obeid R. High Plasma Vitamin B12 and Cancer in Human Studies: A Scoping Review to Judge Causality and Alternative Explanations. *Nutrients*. 2022;14(21):4476. doi:10.3390/nu14214476

[50] Zhang SL, Chen TS, Ma CY, et al. Effect of vitamin B supplementation on cancer incidence, death due to cancer, and total mortality: A PRISMA-compliant cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(31):e3485. doi:10.1097/MD.0000000000003485

[51] Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, et al. Treatment with B vitamins and incidence of cancer in patients with previous stroke or transient ischemic attack: results of a randomized placebo-controlled trial. *Stroke*. 2012;43(6):1572-1577. doi:10.1161/STROKEAHA.111.641613

[52] Wei DH, Mao QQ. Vitamin B6, vitamin B12 and methionine and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Nutr J*. 2020;19(1):111. doi:10.1186/s12937-020-00628-7

[53] Wu W, Kang S, Zhang D. Association of vitamin B6, vitamin B12 and methionine with risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1926-1944. doi:10.1038/bjc.2013.438

[54] Xiao Q, Freedman ND, Ren J, Hollenbeck AR, Abnet CC, Park Y. Intakes of folate, methionine, vitamin B6, and vitamin B12 with risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study. *Br J Cancer*. 2014;110(5):1328-1333. doi:10.1038/bjc.2014.17

[55] Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, et al. Low vitamin B12 increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Cancer*. 2017;141(6):1120-1129. doi:10.1002/ijc.30809

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano:02.03.2026
Przyjęto: 13.04.2026
Maciej Owecki
Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego i Epidemiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań
tel.: 61 658 42 75
email: mowecki@ump.pl