

Tjerk Wiersma, Hèlen Woutersen-Koch

Kernboodschappen

- Er bestaat geen test waarmee vitamine-B₁₂-tekort als oorzaak van klachten met zekerheid kan worden aangetoond of uitgesloten.
- Als grenswaarde voor een verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel (te onderscheiden van een tekort waarbij er tevens sprake is van klachten) wordt een serumconcentratie van 148 pmol/l gehanteerd. Bij deze grenswaarde kan 95-97% van de patiënten worden gedetecteerd die klachten hebben ten gevolge van een vitamine-B₁₂-tekort.
- Klinische verschijnselen van vitamine-B₁₂-tekort komen incidenteel voor bij laag-normale spiegels van 148-260 pmol/l.
- Bij een vitamine-B₁₂-spiegel lager dan 148 pmol/l en klinische verschijnselen bestaat de behandeling uit 1000 microg vitamine B₁₂ oraal per dag.
- Bij klachten suggestief voor vitamine-B₁₂-tekort en een laag-normale B₁₂-spiegel kan een additionele methylmalonzuurbepaling worden gedaan of een proefbehandeling met vitamine B₁₂ 1 dd 1000 microg oraal worden overwogen.
- Controles van de vitamine-B₁₂-spiegel tijdens de behandeling worden over het algemeen als weinig zinvol beschouwd.

INLEIDING

Sinds enkele jaren is er bij het publiek een groeiende belangstelling voor vitamine B₁₂ en de gevolgen van een mogelijk tekort daaraan. In de spreekkamer van de huisarts neemt het aantal vragen over vitamine B₁₂ toe, zoals blijkt uit het toegenomen aantal verzoeken aan het NHG van zowel huisartsen als patiënten om aandacht te schenken aan dit onderwerp. Veel patiënten lijken een vitamine-B₁₂-tekort te zien als de oorzaak van specifieke klachten zoals vermoeidheid of duizeligheid. Berichten over de mogelijkheid van vitamine-B₁₂-tekort bij normale laboratoriumuitslagen maken dat niet alle patiënten volledig kunnen worden gerustgesteld met bloedonderzoek

(<http://stichtingb12tekort.nl>). Daarom is er bij huisartsen veel behoefte aan een inhoudelijk advies over de diagnostiek van vitamine-B₁₂-tekort.

PREVALENTIE EN OORZAKEN VAN EEN VERLAAGDE VITAMINE-B₁₂-SPIEGEL

De prevalentie van een verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel (gedefinieerd als een serumconcentratie lager dan 148 pmol/l) bedraagt in westerse landen enkele procenten en loopt op met de leeftijd, van minder dan 3% in de leeftijdsgroep van 20-39 jaar tot 10% of hoger bij mensen van 70 jaar en ouder. Een aanzienlijk deel van betrokkenen heeft geen duidelijke klachten.¹

Een vitamine-B₁₂-tekort wordt vooral veroorzaakt door malabsorptie. Daaraan kunnen verschillende ziektebeelden ten grondslag liggen. De meestvoorkomende aandoening is atrofische gastritis, die kan leiden tot pernicious anemie (aandeel circa 70%; prevalentie bij 65-plussers geschat op 1-2%). Onvoldoende intake van vitamine B₁₂ komt minder frequent voor (aandeel circa 15%) en is vooral aan de orde bij overmatig gebruik van alcohol en bij vegetariërs en veganisten. Overige oorzaken zijn ziekten van het ileum, zoals de ziekte van Crohn. Ook geneesmiddelen kunnen een vitamine-B₁₂-tekort veroorzaken, vooral als ze langdurig gebruikt worden. De belangrijkste zijn protonpompremmers en metformine.²

KLINISCHE VERSCHIJNSELEN BIJ VITAMINE-B₁₂-TEKORT

Vitamine B₁₂ (ook wel cobalamine) is met foliumzuur (ook wel vitamine B₉) betrokken bij de omzetting, door middel van methylering, van homocysteïne in methionine. Methionine is op zijn beurt nodig bij de synthese van thymine, een van de bouwstenen van DNA. Een tekort aan vitamine B₁₂ leidt dan ook tot verstoring van de DNA-synthese, hetgeen kan leiden tot megaloblastaire anemie. Daarnaast kan de verstoorde methylering leiden tot neurologische stoornissen, in het bijzonder paresthesiën en ataxie.

Voorafgaand aan de klinische verschijnselen hebben mensen met een vitamine-B₁₂-tekort een fase doorlopen

waarin de B₁₂-spiegel laag was. Omgekeerd zal lang niet iedereen met een lage vitamine-B₁₂-spiegel het stadium bereiken waarin er ook klinische verschijnselen zijn, en een lage spiegel kan ook spontaan normaliseren. Er is vooral veel discussie over de vraag of een lage vitamine-B₁₂-spiegel geassocieerd zou kunnen zijn met atypische klachten zoals duizeligheid, vermoeidheid en vermindering van het geheugen of concentratievermogen. Overtuigend bewijs daarvoor ontbreekt echter.³

METABOLISME VAN VITAMINE B₁₂

Vitamine B₁₂ is in de circulatie gebonden aan twee verschillende eiwitten: transcobalamine en haptocorrine. Transcobalamine bindt ongeveer 30% van het vitamine B₁₂ in het plasma en speelt een essentiële rol bij de opname van B₁₂ in de lichaamscellen. De aan transcobalamine gebonden fractie van B₁₂ (holotranscobalamine) wordt dan ook als functioneel belangrijker beschouwd dan de grotere fractie die aan haptocorrine gebonden is. Dit roept de vraag op of een bepaling van de totale hoeveelheid in het plasma aanwezige vitamine B₁₂ de functionele capaciteit wel adequaat weergeeft. Bepaling van de aan transcobalamine gebonden fractie zou hier uitkomst kunnen bieden, maar deze bepaling is nog maar in weinig laboratoria beschikbaar. In de jaren zestig en zeventig is daarnaast de idee ontstaan dat een tekort aan vitamine B₁₂ ook indirect kan worden getraceerd via bepaling van metaboliëten afkomstig uit biochemische reacties waarbij vitamine B₁₂ betrokken is. De belangrijkste metaboliëten zijn methylmalonzuur en homocysteïne. Een verminderde concentratie van vitamine B₁₂ zou al snel leiden tot ophoping van deze stoffen in de cellen, en de bepaling van hun concentraties in het bloed zou een vitamine-B₁₂-tekort eerder aan het licht brengen dan een bepaling van de vitamine-B₁₂-spiegel zelf.

NORMAALWAARDEN VAN VITAMINE B₁₂

Het is van belang onderscheid te maken tussen een verlaagde vita-

NHG, afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht: dr. Tj. Wiersma, huisarts en wetenschappelijk onderzoeker; dr. H.J. Woutersen-Koch, huisarts en wetenschappelijk onderzoeker • Correspondentie: t.wiersma@nhg.org.

mine-B₁₂-spiegel zonder klinische verschijnselen (subklinische deficiëntie) en een verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel mét klinische verschijnselen. In dat laatste geval is er sprake van een daadwerkelijk tekort. Men spreekt van een verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel als de laboratoriumuitslagen lager zijn dan de normaalwaarde die bepaald is in een gezonde referentiepopulatie. Doorgaans wordt als benedengrens van dit referentie-interval het gemiddelde minus tweemaal de standaarddeviatie aangehouden.

Voor het totale vitamine B₁₂ draagt de aldus bepaalde grenswaarde 148 pmol/l (overeenkomend met 200 pg/ml) en voor holotranscobalamine 35 pmol/l. Deze grenswaarden zijn hoger dan voorheen. De vroeger voor vitamine B₁₂ aangehouden grenswaarde van 59 pmol/l berustte op de aanwezigheid van anemie, maar wordt inmiddels als te laag beschouwd omdat neuropathie zonder anemie die verbetert op toediening van vitamine B₁₂ bij waarden tot 150 pmol/l voorkomt.⁴ Voor de indirecte bepaling van de vitamine-B₁₂-status via de metaboliëten methylmalonzuur en homocysteïne zijn op analoge wijze referentie-intervallen afgeleid met bovengrenzen van respectievelijk 260 nmol/l en 12 micromol/l.⁵ In Nederland wordt als bovengrens voor methylmalonzuur doorgaans 350 nmol/l aangehouden, hetgeen min of meer overeenkomt met de gemiddelde waarde in de gezonde populatie plus driemaal de standaarddeviatie.^{2,6}

Het feit dat normaalwaarden worden afgeleid uit een gezonde referentiepopulatie betekent dat er waarden buiten het referentie-interval kunnen worden aangetroffen bij mensen die geen klinische verschijnselen hebben. Men moet dus op enkel en alleen statistische gronden rekening houden met fout-positieven. In een overzichtsartikel over de relatie tussen verlaagde vitamine-B₁₂-spiegels bij ouderen en anemie kon geen duidelijke relatie tussen beide worden aangetoond en bleek gebruik van vitamine B₁₂ niet te leiden tot stijging van het Hb of verandering van het MCV.⁷ Ook het verband tussen gebruik van vita-

mine B₁₂ en verbetering van de cognitie kon niet worden aangetoond.⁸ Om onderscheid te kunnen maken tussen een verlaagde vitamine B₁₂-spiegel en een daadwerkelijk vitamine-B₁₂-tekort moet ook gekeken worden naar de aanwezigheid van klachten of ziekteverschijnselen die kunnen worden toegeschreven aan de vitamine-B₁₂-status. Strikt genomen zou men dan ook moeten bewijzen dat de klachten verminderen of op zijn minst niet meer verergeren na de start van vitamine-B₁₂-suppletie. Normalisering van de vitamine-B₁₂-spiegel na suppletie is in dit verband onvoldoende bewijs.^{5,9}

TESTKARAKTERISTIEKEN VAN DE VITAMINE-B₁₂-BEPALING

In de literatuur is te vinden dat de vitamine-B₁₂-bepaling een specificiteit heeft van vermoedelijk minder dan 80%. Dit betekent dat bij iets meer dan 20% van de mensen die geen ziekte hebben toch vitamine-B₁₂-waarden beneden de 148 pmol/l worden aangetroffen. Niet geheel duidelijk is met welke frequentie hematologische of neurologische afwijkingen zich voordoen bij verlaagde vitamine-B₁₂-waarden. Naar schatting 70-80% van de mensen met een verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel heeft (dikwijls subtiele) tekenen van macrocytose of macrocytaire anemie, met megaloblastaire veranderingen in het beenmerg of neutrofiële hypersegmentatie. Circa 50% heeft klinische tekenen van myelopathie, neuropathie of cognitieve disfunctie, maar deze afwijkingen zijn niet kenmerkend voor een vitamine-B₁₂-tekort.⁶

De sensitiviteit van een verlaagd vitamine B₁₂ (< 148 pmol/l) wordt geschat op 95-97% in populaties met klinische verschijnselen, blijvend uit megaloblastaire anemie. In een onderzoek dat een verlaging van de methylmalonzuurconcentratie met ten minste 50% na behandeling met vitamine B₁₂ als gouden standaard gebruikte, bleek de sensitiviteit van de vitamine-B₁₂-bepaling 90%.⁶ De sensitiviteit van deze bepaling is echter veel lager (38-39%) in populaties zonder klachten waarbij wordt vergeleken met verhoogde waarden van

methylmalonzuur of homocysteïne. De genoemde onderzoeken bepaalden niet de specificiteit van een vitamine-B₁₂-bepaling beneden de 148 pmol/l, maar wel de positief voorspellende waarde. Deze bedroeg 58-78%, in populaties waarin subklinische afwijkingen (vooral blijvend uit verhoogd methylmalonzuur of homocysteïne) domineerden.

De sensitiviteit en specificiteit van biomarkers zoals methylmalonzuur bij subklinische deficiëntie zijn moeilijk te bepalen, omdat de enige mogelijke referentiepunten andere biomarkers zijn met hun eigen tekortkomingen voor wat betreft sensitiviteit en specificiteit. Een goede gouden standaard ontbreekt. In de onderzoeken waarop de zojuist vermelde gegevens berusten, was de methylmalonzuurbepaling vaker afwijkend dan de vitamine-B₁₂-bepaling en gebruikten de onderzoekers vaak de abnormale waarde van het methylmalonzuur als referentie. Een normale methylmalonzuurspiegel kan gelden als argument tegen een vitamine-B₁₂-tekort, maar het onderscheid tussen een fout-normaal vitamine B₁₂ en een fout-abnormaal methylmalonzuur is moeilijk, vooral als de afwijkingen gering zijn en klinische referentiepunten ontbreken.⁶ Dit betekent dat men zich bij een laag-normale vitamine-B₁₂-bepaling niet zonder meer kan verlaten op een verhoogde methylmalonzuurwaarde.

DIAGNOSTISCHE WAARDE VAN DE METHYLMALONZUUR- OF HOMOCYSTEÏNEBEPALING

De ontdekking van de relatief lage sensitiviteit van de vitamine-B₁₂-bepaling ten opzichte van de methylmalonzuurbepaling (een marker met gebrekkig gedefinieerde specificiteit) heeft geleid tot het voorstel het afkappunt voor een verlaagde B₁₂-spiegel op te trekken van 148 naar 221 of zelfs 258 pmol/l. Daarbij werd benadrukt dat 3-5% van de patiënten met klinische tekenen van deficiëntie waarden boven de 148 pmol/l had.^{4,6,10} Dit kan voor een deel worden verklaard doordat een aangeboren tekort aan het functionele eiwit transcobalamine of een overmaat aan haptocorrine niet opgespoord kun-

nen worden door middel van een totale vitamine-B₁₂-bepaling. Ook is wel voorgesteld het afkappunt van de vitamine-B₁₂-bepaling te verhogen tot 250 pmol/l omdat tot deze waarde verhoogde methylmalonzuur- of homocysteïnespiegels voorkomen die normaliseren na suppletie van vitamine B₁₂.⁴

Verdere verhoging van de grenswaarde heeft echter belangrijke nadelen. Het zou de prevalentie van verlaagd vitamine B₁₂ in de algemene bevolking belangrijk doen oplopen. Blijkens een Nederlands onderzoek onder ouderen zou de prevalentie van verlaagd vitamine B₁₂ stijgen van 25% bij een afkappunt van 150 pmol/l tot 60% bij 260 pmol/l.^{4,6} In diverse protocollen is voorgesteld de verlaagde vitamine-B₁₂-waarde te verifiëren door een methylmalonzuur- of homocysteïnebepaling.^{2,11} Bij een verhoging van 150 naar 260 pmol/l zou de frequentie van fout-verlaagde vitamine-B₁₂-spiegels bij normale waarden voor methylmalonzuur en homocysteïne oplopen van 22-42% naar 44-73%. Van de extra ontdekte mensen zou dus slechts een minderheid biochemische afwijkingen hebben, en een nog veel geringer deel een klinische deficiëntie.⁶ Al met al leidt dit voorstel weliswaar tot een wat hogere sensitiviteit, maar daarnaast vooral tot behandeling van biochemische afwijkingen zoals een verhoogd methylmalonzuur.

Licht tot matig verhoogde methylmalonzuurwaarden (tot 700 nmol/l) komen veel voor en zijn aanwezig bij 20% van de ouderen.^{4,12} Omdat methylmalonzuur renaal geklaard wordt, kan een verhoging ook het gevolg zijn van nierfunctieverlies. Er is geen bewijs dat verlaging van de methylmalonzuurspiegel door middel van vitamine-B₁₂-suppletie zonder dat er sprake is van anemie of neuropathie leidt tot waarneembaar klinisch voordeel voor de patiënt.¹² Een praktisch bezwaar is bovendien dat de methylmalonzuurbepaling gebeurt met behulp van gaschromatografie en massaspectrometrie en dat niet alle laboratoria over die apparatuur beschikken.^{4,11} Voor de homocysteïnezuurbepaling zijn veel ruimere faciliteiten beschikbaar, maar deze bepaling wordt over

het algemeen als minder geschikt beschouwd om het vitamine-B₁₂-tekort te verifiëren, aangezien ook nierfunctieverlies en tekorten aan foliumzuur of vitamine B₆ veelvoorkomende oorzaken van homocysteïnezuurverhoging zijn. In populaties die geen met foliumzuur verrijkte voeding gebruiken zou een kwart van de verhoogde homocysteïnespiegels toegeschreven kunnen worden aan een foliumzuurtekort; in populaties waarbinnen de voeding wél verrijkt is met foliumzuur zou het vitamine-B₁₂-tekort verantwoordelijk zijn voor 20-25% van de gevallen van homocysteïneverhoging.⁴ De specificiteit van een verhoogd homocysteïne voor een vitamine-B₁₂-tekort is dus betrekkelijk gering. Een praktisch bezwaar van de homocysteïnebepaling is bovendien dat het bloed in het laboratorium moet worden afgenomen omdat het bloedmonster direct geanalyseerd moet worden.

Directe bepaling van de aan transcobalamine gebonden fractie van vitamine B₁₂ zou het probleem van de suboptimale sensitiviteit van de totale vitamine-B₁₂-bepaling voor een klein deel kunnen oplossen,^{11,13} maar deze bepaling is zoals reeds gemeld beperkt beschikbaar.

BEPALINGEN GERICHT OP ATROFISCHE GASTRITIS

Een oorzaak die in het bijzonder moet worden overwogen bij ouderen met een vitamine-B₁₂-tekort is atrofische gastritis, omdat deze kan leiden tot pernicioze anemie. Aτροφische gastritis kan worden aangetoond door bepaling van antistoffen tegen intrinsic factor en tegen pariëtale cellen. Deze antistoffen zijn aanwezig bij respectievelijk 50 en 85% van de patiënten.^{2,14} De aanwezigheid van antistoffen maakt atrofische gastritis waarschijnlijk (hoge specificiteit), maar afwezigheid ervan sluit de diagnose niet uit (lage sensitiviteit). In het laatste geval kan bepaling van het serumgastrine uitkomst bieden. Het serumgastrine is verhoogd bij 85 tot 90% van de patiënten met atrofische gastritis doordat de feedbackremming door maagzuur is weggefallen,² maar een verhoogde serumgastrinespiegel geldt niet als erg specifiek.¹²

In de literatuur wordt wisselend gedacht over de wenselijkheid van de genoemde bepalingen. De betekenis van onderzoek naar atrofische gastritis en pernicioze anemie lijkt vooral gelegen in de verheldering van de prognose en de duur van de behandeling, die in voorkomende gevallen levenslang zal moeten worden voortgezet.

CONCLUSIES EN ADVIEZEN VOOR DE PRAKTIJK

Uit het voorafgaande blijkt dat er geen test bestaat waarmee een vitamine-B₁₂-tekort met zekerheid kan worden aangetoond of uitgesloten als oorzaak van klachten. De discussie over de betrouwbaarheid van de gangbare grenswaarde voor een verlaagd vitamine B₁₂ lijkt vooral te worden gevoed door onderzoek waarin verhoogde methylmalonzuurspiegels, of verlaging daarvan door vitamine-B₁₂-suppletie, als referentie worden gebruikt. De voordelen daarvan zijn evenwel onvoldoende aangetoond.

Indicaties voor een vitamine-B₁₂-bepaling of (indien beschikbaar) een holotranscobalaminebepaling zijn niet-microcytaire anemie en neurologische symptomen, in het bijzonder paresthesiën en ataxie. Vanzelfsprekend dient men bij patiënten met risicofactoren (zie onder Prevalentie en oorzaken) eerder aan een vitamine-B₁₂-deficiëntie te denken. Van andere klachten, zoals duizeligheid, vermoeidheid en problemen met concentratie of cognitie, is de relatie met een vitamine-B₁₂-tekort onduidelijk. De prior kans dat ze veroorzaakt worden door vitamine-B₁₂-tekort is gering. Voor routinematige periodieke controles van de vitamine-B₁₂-spiegels bij gebruikers van metformine of een protonpompremmer bestaat vooralsnog onvoldoende grond (zie de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2).

Bij de interpretatie van de vitamine-B₁₂-bepaling kan als grenswaarde voor een verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel 148 pmol/l worden aangehouden. Bij patiënten met een vitamine-B₁₂-spiegel lager dan 148 pmol/l die ook klinische verschijnselen hebben, bestaat de behandeling uit 1000 microgram per dag.

Dit kan oraal worden ingenomen, ook als er sprake is van pernicioze anemie, omdat van dergelijke hoge doseringen bij afwezigheid van intrinsic factor voldoende wordt opgenomen door passieve diffusie.¹⁵⁻¹⁷ Vitamine-B₁₂-tabletten zijn in Nederland niet als geneesmiddel geregistreerd. Ze zijn zonder recept bij apotheek of drogist verkrijgbaar en komen niet voor vergoeding in aanmerking. Als patiënten ze aanschaffen vanwege een aangetoond vitamine-B₁₂-tekort moeten zij er wel op letten dat de tabletten de juiste dosering bevatten, veel tabletten bevatten een geringere hoeveelheid B₁₂.

Injecties zijn alleen geïndiceerd als snelle normalisering van de vitamine-B₁₂-spiegels gewenst is vanwege de ernst van de klachten. Bij patiënten met een 'toevallig' geconstateerde verlaagde vitamine-B₁₂-spiegel die geen klachten hebben, kan desgewenst worden volstaan met afwachtend beleid.

Een vitamine-B₁₂-spiegel tussen 148 en 250 pmol/l maakt een daadwerkelijk

vitamine-B₁₂-tekort onwaarschijnlijk, maar sluit dit niet geheel uit. Hetzelfde geldt in iets mindere mate voor een laag-normale holotranscobalaminespiegel (grenswaarde 35 pmol/l). Indien de patiënt bij dergelijke waarden klachten heeft die suggestief zijn voor vitamine-B₁₂-tekort, of blijft twijfelen over de vraag of de klachten veroorzaakt zouden kunnen worden door een vitamine-B₁₂-tekort, kan men trachten middels een methylmalonzuurbepaling (mits beschikbaar) een mogelijk tekort minder waarschijnlijk te maken. Daarbij moet men zich wel realiseren dat een verhoogde methylmalonzuurspiegel (> 350 nmol/l) een vitamine-B₁₂-tekort niet bewijst en eveneens het gevolg kan zijn van een verminderde nierfunctie, zodat het raadzaam is ook deze te controleren. Bij een daadwerkelijk vitamine-B₁₂-tekort is de methylmalonzuurspiegel dikwijls 1000 nmol/l of hoger.

Bij patiënten met een laag-normale

B₁₂-spiegel die klachten hebben die suggestief zijn voor een vitamine-B₁₂-tekort kan ook een proefbehandeling met oraal vitamine B₁₂ worden overwogen. De klachten moeten dan binnen enkele maanden verdwijnen. Spreek van te voren af dat de behandeling zal worden gestaakt als de klachten blijven bestaan. Als andere oorzaken voldoende zijn uitgesloten, kan de patiënt eventueel verder worden behandeld volgens de NHG-Standaard Somatisch onvoldoende verklaarde lichamelijke klachten (SOLK).

Controles van de vitamine-B₁₂-spiegel tijdens vitamine-B₁₂-suppletie worden over het algemeen als weinig zinvol beschouwd, omdat deze altijd zal stijgen. De gewenste duur van de behandeling is afhankelijk van de (waarschijnlijke) oorzaak van de deficiëntie; zij zal levenslang zijn bij patiënten met atrofische gastritis. Over de gewenste frequentie van controles na beëindiging van de suppletie levert de literatuur onvoldoende gegevens. ■

LITERATUUR

Voor verwijzingen naar NHG-Producten, zie www.nhg.org.

- Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89:693S-6S.
- Wiersinga WJ, De Rooij SE, Huijman JG, Fischer C, Hoekstra JB. De diagnostiek van vitamine-B₁₂-deficiëntie herzien. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:2789-94.
- Doets EL, Van Wijngaarden JP, Szczecinska A, Dullemeijer C, Souverein OW, Dhonukshe-Rutten RA, et al. Vitamin B12 Intake and Status and Cognitive Function in Elderly People. *Epidemiol Rev* 2012.
- Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Food Nutr Bull* 2008;29:S52-S63; discussion S64-6.
- Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr* 2011;94:666S-72S.
- Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr* 2011;94:348S-58S.
- Den Elzen WPJ, Van der Weele GM, Gussekloo J, Westendorp RGJ, Assen-delft WJJ. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people: a systematic review. *BMC Geriatrics* 2010;10:42.
- Malouf R, Areosa SA. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD004326.
- Willis CD, Elshaug AG, Milverton JL, Watt AM, Metz MP, Hiller JE. Diagnostic performance of serum cobalamin tests: a systematic review and meta-analysis. *Pathology* 2011;43:472-81.
- Solomon LR. Cobalamin-responsive disorders in the ambulatory care setting: unreliability of cobalamin, methylmalonic acid, and homocysteine testing. *Blood* 2005;105:978-85.
- Russcher H, Heil SG, Slobbe L, Lindemans J. Vitamine B12-deficiëntie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A3595.
- Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency--an update. *Haematologica* 2006;91:1506-12.
- Nexø E, Hoffmann-Lucke E. Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr* 2011;94:359S-65S.
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368:149-60.
- Troilo A, Mecili M, Ciobanu E, Boddi V, D'Elia MM, Andres E. Efficacy et tolerance de la vitamine B12 par voie orale chez 31 patients avec une maladie de Biermer ou une maldigestion des cobalamines alimentaires. *Presse Med* 2010;39:e273-e279.
- Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD004655.
- Andres E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:249-56.