

Frågedatum: 2023-09-14

RELIS database 2023; id.nr. 1954, ELINOR

<https://regionvasterbotten.se/fragaelinor>

www.svelic.se

Utredningen som riktar sig till hälso- och sjukvårdspersonal, har utformats utefter tillgänglig litteratur och resurser vid tidpunkten för utredning. Innehållet i utredningen uppdateras inte. Hälso- och sjukvårdspersonal är ansvarig för hur de använder informationen vid rådgivning eller behandling av patienter.

Vilka blodprover ska tas inför insättning av Behepan och Folsyra och hur ska utsättning följas

Fråga: • Vilka labprover ska tas vid insättning av Behepan och folsyra och hur ska de tolkas? • Om det anses att insättning skett på lösa grunder och vill prova att sätta ut, hur ska detta följas? (vilka prover och hur ofta) • Om B12 och folat tas under pågående behandling är ju alltid värdena höga – är det befogat att gå ner i dos då? • Singelbehandling med folsyra kan maskera en B12-brist. Bör man alltid ge B12 också vid folatbrist?

Sammanfattning: • Inled med att ta P-Hcy. Ligger P-Hcy inom referensintervallet kan vitaminbrist uteslutas. Om P-Hcy > 16 µmol/L kontrolleras S-B12 (överbäg P-holotranskobalamin, fr a hos gravida) och P-folat. S-B12 125 pmol/L och P-folat 10 nmol/L innebär stor risk för brist på respektive vitamin. Om S-B12 > 250 pmol/L kan B12-brist oftast uteslutas, vid gråzonsvärden 125–250 pmol/L bestäms S-MMA. Värden under referensvärdet 0,26–0,40 µmol/L (beroende på ålder) utesluter B12-brist, värden > 0,75 µmol/L betyder med stor säkerhet brist. Gråzonsvärden 0,35–0,75 bör kontrolleras, förslagsvis efter ett år, evt. kan respons av MMA/Hcy efter behandlingsförsök monitoreras.

- Det är viktigt att vara säker på varför patienten behandlas med B12/folsyra, och om orsaken till bristen är eliminerad, flesta orsaker till reducerad absorption av vitaminerna är dock irreversibla, innan det fattas beslut om avbrytande av behandling. Vid avbrytande av behandling bör det tas nya prover, förslagsvis inom 3–12 månader. Dessa patienter bör också följas något år efter utsättande eftersom återkomst av klinisk vitaminbrist kan ta lång tid vitamindepåer är fyllda efter behandling.

- Serumfolatnivåer varierar beroende på intaget under en dag. Vid pågående behandling kommer därför folatnivåerna vara höga. Funktionella tester som Hcy, MMA och Hb är bättre markörer för uppföljning av vitaminbehandling. Hcy, MMA, Hb och järnstatus bör kontrolleras årligen på patienter som står på folat- och B12-behandling. Vitamin B12 och folat är vattenlösliga vitaminer och eventuellt överskott utsöndras i urin utan risk för ackumulering. Behandlingstiden beror på om orsaken till den initiala bristen kvarstår. Det har inte återfunnits några rekommendationer om lägre underhållsdoser än 1 mg cyanokobalamin dagligen. Folsyradoser på 0,4 mg dagligen kan vara tillräckliga som underhållsbehandling. Ökat intag via livsmedel och läkemedelsbehandling kan kombineras med peroral vitaminstitution. Rapporter om allvarliga biverkningar från administrering eller intag av högre doser än de rekommenderade har inte observerats.

- Utred alltid B12- och folatbrist tillsammans. B12-brist är en riskfaktor för folatbrist och folatbrist kan maskera

en B12-brist. Vid klarlagd isolerad folatbrist eller isolerad B12-brist kan behandling ske med endast folat eller B12 men oftast förekommer kombinerad brist och singelbehandling med antingen B12 eller folsyra bör följas upp med provtagning för att utesluta utveckling av brist av det andra vitaminet. Det kan därför vara rationellt att rutinemässigt kombinationsbehandla om man vill undvika behovet för frekventa uppföljningar.

Konsulterade källor:

Pubmed, UpToDate, Medibas, Internetmedicin, Praktisk medicin, Relis, FASS, viss.nu, giftinformationscentralen

Svar: Introduktion

B12- och folatbrist är vanligt förekommande hos den äldre befolkningen med potentiellt allvarliga konsekvenser. Det är dock lätt att behandla och extra viktigt att åtgärda när patienten har predisponerande faktorer. En av åtta vuxna över 50 år beräknas ha vitamin B12-brist medan en av sju har folatbrist (1). Prevalensen av lågt eller bristfälligt folat ökar med åldern, från 14 % i åldern 50–60 år till 23–35 % >80 år. Bland den äldre befolkningen är lågt folatstatus vanligare hos rökare, överviktiga och de som lever ensamma (1,2). Ett antal länder t. ex. USA, Australien och Chile, har obligatorisk berikning av spannmål med folsyra (primärt i syftet att förebygga neuralrörsdefekter) och i dessa länder är folat-brist mindre vanligt förekommande än i t.ex. Sverige som inte utför någon berikning av livsmedel (3). Det finns också länder som har frivillig berikning, detta har dock visat sig vara ineffektiv för att förebygga folatbrist hos den äldre befolkningen (1) och ensidig berikning med syntetisk folsyra och inte med biologisk aktiva reducerade former som 5-metyltetrahydrofolat kan till och med innebära risker, bland annat försämring av B12-status (4).

Svar

Folat (vitamin B9)

Folat tillhör gruppen B-vitaminer och är ett samlingsnamn för alla syntetiska och naturliga folatformer. Den syntetiska formen benämns folsyra (5). Folsyra används i kosttillskott och som berikning av livsmedel eftersom den är mer stabil och absorberas bättre än naturliga folater. Folsyra och folat används ofta synonymt.

Folat tas upp i cellerna och har en essentiell roll i den så kallade 1-kolsmetabolismen, till exempel vid syntesen av puriner och pyrimidiner samt vid remetylering av homocystein. Vid remetyleringen återbildas metionin i en reaktion som katalyseras av metioninsyntas. Vitamin B12 är också en essentiell co-faktor för enzymet metioninsyntas (6).

B12 (kobalamin)

Vitamin B12 är essentiellt hos människa och har betydelse för normal fettsyraomsättning. Den metylerade formen av vitamin B12 är kofaktor för metioninsyntetas och därigenom väsentlig för normal celledelning. En störning i detta system leder till abnorm DNA-metabolism med primärt symtom från organ med snabb celledelning som benmärg och mukosa (7).

B12-brist gör att folat inte kan användas i cellmetabolismen på grund av en blockering i metyleringscykeln och orsakar därför en funktionell folatbrist även om folatnivåerna är höga. Detta kallas för methyl-folate trap (8,9). Ensidig folattillskott kan försämrade B12-brist. Vid B12-behandling sjunker folatnivåerna snabbt som följd av att folat-trap upphör. Kombinerad brist förekommer särskilt vid malabsorptionstillstånd. Folatbrist har en negativ inverkan på DNA-syntes och -reparation som leder till försenad celledelning och apoptos av hematopoetiska celler i benmärgen samt demyelinisering av nervceller. Folatbrist kan uppstå snabbt (veckor till månader), då kroppens förråd enbart har 5–10 mg folsyra. B12-brist kan ta flera månader att utveckla, men även uppstå relativt snabbt, t ex. i samband med lustgasexponering (3, 10,11).

Kliniska symtom

I tidig fas av folatbrist är folatnivån låg i blodet, men Hb och MCV är normala. Initialt stiger MCV och därefter

sjunker Hb (makrocytär anemi). I den klassiska formen ger det en makrocytos/makrocytär anemi men kan även ge neutropeni och trombocytos. Vid kombinerad vitamin B12 och folatbrist och ensidig folatsubstitution finns risk för att de hematologiska symtomen normaliseras medan de neurologiska symtomen kvarstår och även kan försämrans. Folatsubstitution kan maskera en underliggande vitamin B12-brist.

Både vitamin B12 och folat är avgörande för nervfunktion, produktion av röda blodceller och DNA. Många studier har visat att låg näringsstatus av folat och B12 är kopplat till dålig långsiktig hälsa, särskilt bland den äldre befolkningen (1). Många patienter med B12- och folatbrist har megaloblastisk anemi samt ospecifika symtom som trötthet, irritabilitet och kognitiv försämring, som sannolikt åtminstone delvis beror på anemi. Andra symtom är atrofisk glossit och munvinkelragader. Neurologiska symtom på grund av demyelinisering kan förekomma vid både vitamin B12- och folatbrist såsom symmetriska parestesier, domningar och gångproblem. Andra symtom består av depression, irritabilitet, sömnlöshet, glömska, demens, psykos, svaghet som kan utvecklas till paraplegi och inkontinens om den är allvarlig, nedsatt positionskänsla, nedsatt vibrationskänsla, restless legs m.m. Subtila neurologiska, kognitiva eller psykiatriska förändringar är bland de vanligaste symtomen i primärvården, särskilt hos äldre individer (12).

Vitamin B12 överförs till fostret under graviditeten och via bröstmjölken efter födseln. Således kan ett spädbarn som föds av en mamma med vitamin B12-brist ha brist vid födseln och riskera att få ytterligare brist om det endast ammas. Vitamin B12-brist hos ett spädbarn kan ge pancytopeni och/eller makrocytos; det kan vara associerat med utvecklingsförsening eller regression, matsvårigheter, hypotoni, irritabilitet, diarréer eller kramper (12).

Riskgrupper folatbrist

Riskgrupper för folatbrist är patientgrupper med malabsorptionstillstånd såsom Mb Crohn, celiaki, gastric bypass-opererade och vid alkoholöverkonsumtion. Vissa läkemedel påverkar upptag och metabolism av folsyra såsom metotrexat, trimetoprim, fenytoin, valproat, karbamazepin men även TCA, p-piller och AZT (HIV-medicinering). Gravida och ammande har högre behov för folsyra på grund av ökad cellproliferation och representerar därför en riskgrupp. Prematura barn har ökad risk för folatbrist på grund av stor konsumtion men också på grund av att folatbrist hos modern är en riskfaktor för prematuritet och låg folatstatus hos fostret (13). Dialyspatienter har ökad risk för folatbrist eftersom folsyra avlägsnas via hemodialys (14). Patienter med hemolysjukdom och exfoliativ sjukdom (fjällande dermatit) har ökad risk för brist på grund av ökad konsumtion. Andra grupper med ökad risk är patienter med genetisk enzymdefekt i folatmetabolismen (MTHFR-polymorfism), patienter med undernäring, felnäring och gamla med dåligt/ensidig matintag och låg konsumtion av färsk grönsaker. Långvarig kokning minskar folatinnehållet i livsmedel (15). Därför är äldre som får färdiglagad mat som värms igen ökat utsatt för folatbrist. B12-brist ger ökad risk för folatbrist eftersom B12 behövs i folatmetabolismen (12).

Riskgrupper B12-brist

Autoimmun atrofisk gastrit eller icke-autoimmun kronisk atrofisk gastrit med nedsatt produktion av intrinsic factor som leder till minskat upptag av B12 är den vanligaste orsaken till B12brist. (16) B12-brist är också vanligare hos patienter med autoimmuna sjukdomar såsom diabetes, autoimmun tyreoidesjukdom, vitiligo, SLE, Addison, RA med flera (17,8). Atrofisk gastrit utan autoimmun predisposition till exempel vid långvarig infektion med *Helicobacter pylori* ökar risken för B12-brist (15).

B12-brist kan också orsakas av läkemedel så som långvarig användning av protonpumpshämmare (PPI) >12 mån och metformin > 4 månader samt överförbrukning av lustgas. Missbruk av lustgas i berusningssyfte är ett ökande problem. Lustgas förändrar koboltatomen i B12 och gör det icke-funktionellt, upprepad användning orsakar därför en snabb B12-brist med tillhörande symtom (18). En annan riskgrupp är patienter med minskat intag vid bland annat alkoholöverkonsumtion och hos strikta veganer. Malabsorption förekommer också vid

tillstånd som Mb Crohn, celiaki, tarmresektion eller bestrålning av bäckenområdet i samband med ovarial- eller rektalcancer, gastric bypass och parasitinfektioner såsom binnikemask. Gravida och ammande mammor är också en riskgrupp på grund av ökad behov för vitaminerna och även ammande spädbarn som inte får tillräcklig överföring av vitaminerna under graviditet och senare genom bröstmjölken pga. vitaminbrist hos mamman (12,15).

Mikrovågsuppvärmning kan inaktivera vitamin B12 och äldre som äter mycket mikrovärmd mat från storkök tillhör därmed en riskgrupp. (8,12,15,23)

Vilka ska utredas

De flesta patienter med folsyra och B12-brist har inga klara kliniska manifestationer och därför bör riskgrupper övervägas att utredas. Patienter med makrocytär anemi eller annan oförklarad anemi eller patienter med oklara polyneuropatier, oklara neurokognitiva, neuropsykiatriska förändringar eller demenssymptom bör utredas för B12- och/eller folatbrist. Patienter med oklar neutropeni och/eller trombocytos, ospecifik trötthet, progredierande muskelsvaghet, ataxi, parestesier och infertilitet hos män bör utredas, likaså barn med försenad psykomotorisk utveckling, ätsvårigheter och/eller obstipation. (8,12,15,19).

Utredning

Folatbrist och B12-brist bör utredas tillsammans eftersom B12-brist är en riskfaktor för folatbrist och det delvis är gemensamma riskfaktorer samt att folatbrist kan maskera en B12-brist. Som inledande prov rekommenderas P-homocystein (P-Hcy). Ligger P-Hcy inom referensintervallet kan vitaminbrist uteslutas. Om $P-Hcy > 16 \mu\text{mol/L}$ kontrolleras S-B12 (överväg P-holotranskobalamin, fr a hos gravida) och P-folat. S-B12 125 pmol/L och P-folat 10 nmol/L innebär stor risk för brist på respektive vitamin. Om $S-B12 > 250 \text{ pmol/L}$ kan B12-brist uteslutas, vid gråzonsvärden $125-250 \text{ pmol/L}$ bestäms S-metylmalonsyra (S-MMA). Värden under referensvärdet $0,26-0,40 \mu\text{mol/L}$ (beroende på ålder) utesluter B12-brist, värden $> 0,75 \mu\text{mol/L}$ betyder säker brist. Gråzonsvärden $0,35-0,75$ bör kontrolleras på nytt, förslagsvis efter ett år. (15)

Nedsatt njurfunktion kan orsaka förhöjt P-Hcy och/eller S-MMA.

Vid stark misstanke om folsyra-/B12-brist p.g.a. dåligt intag behövs ingen fortsatt utredning. Vid oklar folsyra/B12-brist skall utredning byggas på med genomgång av läkemedel, celiakiutredning, atrofisk gastrit-utredning, gastroskopi med tunntarmsbiopsi med mera (8)

Behandling

Behandla i förekommande fall grundsjukdomen. Ökat intag via livsmedel och läkemedelsbehandling kan kombineras. Brist på vitamin B12 bör korrigeras innan folattillskott sätts in, eller kombinationsbehandling ges.

Egenbehandling

Folatrika livsmedel: mörkgröna bladgrönsaker, kål, baljväxter, rotfrukter, frukter, bär och andra grönsaker så som paprika och majs. Grönsakerna bör ätas råa eller ångkokas (under kortare tid) för optimalt upptag eftersom folat är värmekänsligt och lätt förstörs vid längre uppvärmning pga. oxidering. Även fullkornsprodukter, filmjolk och yoghurt samt lever innehåller förhållandevis mycket folat.

Gravida bör undvika lever på grund av höga halter vitamin A men leverpastej går bra då det endast innehåller små mängder lever. Vitamin B12 finns främst i animaliska produkter så som, kött, fisk, skaldjur, ägg och mejeriprodukter. Tre deciliter mjölk och tre ostskivor om dagen täcker dagsbehovet av vitamin B12 för en icke-gravid person. B12 förstörs i mikrouppvärmad mat (2,8).

Läkemedelsbehandling

Vitamin B12 och folsyra kan administreras oralt eller parenteralt. Vitamin B12 finns tillgängligt som

intramuskulär/djup subkutan injektion och som oral, sublingual samt nasal administrering. Folsyra finns tillgängligt för oral, intravenös, intramuskulär och subkutan administrering. Vitamin B12 ges inte intravenöst p.g.a. urinutsöndring av majoriteten av vitaminet som följd av begränsad transportkapacitet i blod. Initial parenteral administrering (vitamin B12 eller folsyra) rekommenderas för de som har symtomatisk anemi eller neurologiska fynd associerade med brist. Oral terapi (i höga doser; 1-2 mg dagligen) kan påbörjas efter remission av symtomen.

Till patienter som har försämrade absorption är parenteral administrering att föredra för de som inte har kapacitet att absorbera oral ersättning. Högdos oral (eller sublingual) vitamin B12-behandling kan också vara effektiv för personer med nedsatt absorption då oral vitamin B12 i höga doser även absorberas i tillräcklig mängd via passiv absorption (ca 1% av peroral dos), förutsatt att kliniskt svar dokumenteras.

Till patienter som har B12- och folatbrist p.g.a. undernäring eller brister i kosten är generellt oral ersättning lämplig om förmågan till aktiv resorption är normal. Behandlingstiden beror på om den ursprungliga orsaken till bristen kvarstår. Livslång behandling är nödvändigt för individer med irreversibla tillstånd såsom vid gastric bypass-operation och autoimmun atrofisk gastrit. Om orsaken till bristen kan behandlas eller elimineras, till exempel vid överdrivet restriktiv kost, läkemedelsinducerad brist eller reversibel orsak till malabsorption, kan tillskottet avbrytas efter att bristen korrigerats (20).

Vid initial B12-behandling ökar erytropoesen vilket ger en ökad förbrukning av järn och folat som sedan kan leda till folat- och järnbrist. Detta bör uteslutas/bekräftas efter 1–2 månaders B12-behandling. Brist skall ersättas (20). Kombinationsbehandling med vitamin B12 och folat och samtidig järntillskott kan övervägas.

Behandling hos patienter utan tydliga symtom/tecken

Hos patienter med ospecifika symtom i kombination med provsvar som ligger i gränsområdet, bör man övervaka effekten från vitamin B12-behandlingen med mätningar av vitamin B12, MMA och Hcy efter 6–12 månader och 3 år. Vid oklart biokemiskt eller kliniskt svar kan behandlingen avbrytas. Hos äldre med mild vitamin B12-brist behövdes i en studie peroral behandling med vitamin B12 i höga doser istället för att öka B12-intag via kosten för att effektivt behandla bristen (21). Hos patienter som redan står på behandling men har oklara symtom/tecken utan förklarande bakomliggande orsak vid etiologisk utredning kan man sätta ut behandlingen med uppföljning av eventuell försämring av kliniska symtom (20).

Behandling av folatbrist

5 mg folsyra, 1 tablett dagligen i 2 veckor

Underhållsdos: 1 mg 1 tablett dagligen (2,15,17,20)

Peroral behandling av B12-brist

1–2 mg cyanokobalamin dagligen

Intensivbehandling med 1 mg 2 tabletter 2 gånger dagligen i en månad kan övervägas hos patienter med neurologiska symtom eller vitamin B12 100 pmol/L (alternativt intramuskulärt tillskott, 1 mg / vecka)

Underhållsdos: 1 mg dagligen (8,15,17,20)

Biverkningar och överdosering

Vitamin B12 och folat är vattenlösliga vitaminer som utsöndras när kroppens lager är tillräckliga. Rapporter om allvarliga biverkningar från administrering eller intag av högre doser än de rekommenderade har inte observerats. Akne kan förekomma som biverkan av B12-behandling. Ett möjligt sammanhang med ökad förekomst av cancer har varit omdiskuterat men ett flertal större studier och översikter visade ingen effekt av tillskott av folsyra på total förekomst av cancer (2,8). Folat- eller B12-tillskott vid nivåer som är betydligt högre än den rekommenderade dagliga dosen bör undvikas (20). Kombinationsbehandling kan med fördel användas hos äldre då kombinerad brist är vanligt förekommande.

Uppföljning

Anemi bör ha normaliserats inom 4–8 veckor och en förbättring bör ses inom 1–2 veckor om järnstatus är normal. Neuropsykiatrisk respons är oftast långsammare och en förbättring ses efter en längre tidsperiod - ca 3 mån – 1 år. Vissa neurologiska symtom kan dock vara irreversibla. Hos patienter utan tydliga symtom och endast biokemisk brist kan uppföljande prover tas efter 2–4 veckor. Är man däremot oroad över om patienten absorberar vitaminerna i tillräcklig utsträckning kan uppföljning ske snabbare. Hos de patienter där man anser att orsaken till bristen är eliminerad bör det tas nya prover inom 3–12 månader efter avslutad behandling om det fortfarande finns en misstanke om låga nivåer (de flesta bristorsaker är dock kroniska). Serumfolatnivåer varierar beroende på intaget under en dag. Vid pågående behandling kommer därför folatnivåerna vara höga. Homocystein och Hb är bättre markörer för uppföljning av behandling av folatbrist (2,8,20,22).

Kontroll av behandlingen B12-brist

Efter 1–2 veckor kontrolleras Hb (ska ha stigit), MMA (ska ha sjunkit), retikulocyter (ska ha stigit), S-ferritin/järn/transferrin (kan sjunka kraftigt vid bakomliggande järnbrist), folat (kan sjunka vid bakomliggande folatbrist)

Årlig kontroll:

Hos patienter med underhållsbehandling kontrolleras MMA, Hcy (utesluter såväl folat- som vitamin B12-brist), Hb, järnstatus årligen (2,8,15)

Kontroll av behandlingen folatbrist

Uppföljning för att se om blodvärdena har normaliserats och symtomen minskat:

Provtagning efter 1–2 veckor

Blodstatus, retikulocyter (ökar inom en vecka), järnstatus, vitamin B12, Hcy.

Fullständig normalisering av hematologiska prover uppnås inom två månader.

Årlig kontroll:

Kan bestå av mätning av Hb och Hcy som är en känslig markör för folatbrist

Eventuellt järnstatus vid riskfaktorer för järnbristanemi (2,8,15) och B12 för att upptäcka utveckling av B12-brist.

Referenser:

1. Laird EJ, O'Halloran AM, Carey D, O'Connor D, Kenny RA, Molloy AM. Voluntary fortification is ineffective to maintain the vitamin B12 and folate status of older Irish adults: evidence from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *Br J Nutr*. 2018 Jul;120(1):111-120. doi: 10.1017/S0007114518001356. PMID: 29936926.
2. Remy Waardenburg Folatbrist. medibas.se [Internet]. Utgivningsort: Stockholm Utgivare; medibas.se År 2019 [uppdaterad datum: 2022-08-18 citerad datum: 2023-06-20]. Hämtad från/Available from: <http://www.medibas.se>
3. Robert T Means, Jr, MD, MACPKathleen M Fairfield, MD, DrPH. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies. Post TW, ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [updated 2022-10-12, cited 2023-06-20] Available from: <https://www.uptodate.com>
4. Smith AD, Sobczyk A, Malefora A, Green R, Reynolds EH, Refsum H. Mandatory food fortification with folic acid. *Lancet Glob Health*. 2022 Oct;10(10):e1389. doi: 10.1016/S2214-109X(22)00378-3. PMID: 36113522.
5. Region skåne. Brist på vitamin B12 och folat. Region skåne [Internet]. Utgivningsort: Malmö Utgivare; Region skåne År 2021 [uppdaterad datum; 2021-01-06 citerad datum: 2023-06-20]. Hämtad från/Available from: <http://www.regionskane.se>
6. Folsyra (folsyra), SPC. Evolan. Fass [Internet]. Läkemedelsindustriföreningen (LIF). [uppdaterad 2019-10-03, hämtad 2023-06-20] Hämtad från: <http://www.fass.se>
7. Betolvex (cyanokobalamin), SPC. Teva. Fass [Internet]. Läkemedelsindustriföreningen (LIF). [uppdaterad 2023-06-30, hämtad 2023-06-30] Hämtad från: <http://www.fass.se>

8. Remy Waardenburg. Vitamin B12-brist. medibas.se [Internet]. Utgivningsort: Stockholm Utgivare; medibas.se År 2019 [uppdaterad datum: 2019-08-05 citerad datum: 2023-06-20]. Hämtad från/Available from: <http://www.medibas.se>
9. Methionine and the "Methyl Folate Trap", Nutrition Reviews, Volume 36, Issue 8, August 1978, Pages 255–257, <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1978.tb07388.x>
10. 1177. Brist på vitamin B12. 1177 [Internet]. Utgivningsort: Stockholm Utgivare; 1177 År [uppdaterad datum; 2022-04-21 citerad datum: 2022-06-20]. Hämtad från/Available from: <http://www.1177.se>
11. Remy Waardenburg. Vitamin B12-brist. medibas.se [Internet]. Utgivningsort: Stockholm Utgivare; medibas.se År 2019 [uppdaterad datum: 2019-08-05 citerad datum: 2023-06-20]. Hämtad från/Available from: <http://www.medibas.se>
12. Robert T Means, Jr, MD, MACPKathleen M Fairfield, MD, DrPH. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Post TW, ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [updated 2023-06-16, cited 2023-06-20] Available from: <https://www.uptodate.com>
13. Çelik FÇ, Aygün C, Gülten S, Bedir A, Çetino?lu E, Küçüködük ?, Bek Y. Assessment of different folic acid supplementation doses for low-birth-weight infants. Turk Pediatri Ars. 2016 Dec 1;51(4):210-216. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.4235. PMID: 28123334; PMCID: PMC5242249.
14. Teschner M, Kosch M, Schaefer RM. Folate metabolism in renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2002;17 Suppl 5:24-7. doi: 10.1093/ndt/17.suppl_5.24. Erratum in: Nephrol Dial Transplant. 2002 Oct;17(10):1862. PMID: 12091603.
15. Herman Nilsson-Ehle. B12- och folatbrist utan anemi. Internetmedicin [Internet]. Kungsbacka. [uppdaterad datum; 2022-07-25 citerad: 2022-06-20]. Hämtad från: <https://www.internetmedicin.se/>
16. Eli Westerlund, överläkare, specialist i koagulationssjukdomar och internmedicin, Danderyds sjukhus, Maria Magnusson, överläkare, specialist i koagulationssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stefan Deneberg, specialist i hematologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Tobias Öhman, specialist i allmänmedicin, Capio vårdcentral Kungsholmen, Eva Espmark, specialist i allmänmedicin, Ektorps vårdcentral, Lisa Sjönell, specialist i allmänmedicin, Boo vårdcentral. Brist på vitamin B12 och folat. Viss.se [Internet]. Utgivningsort: Region Stockholm; viss.nu År 2020 [uppdaterad datum: 2023-01-001 citerad datum: 2023-06-20]. Hämtad från/Available from: <http://www.viss.nu>
17. Magdalena Gornicka spec internmedicin och hematologi. Vitamin B12-brist. Perniciös anemi. Kobalaminopeni. Praktisk medicin [Internet]. Utgivningsort: Praktisk medicin; praktiskmedicin.se År 2016 [uppdaterad datum: 2021-10-12 citerad datum: 2023-06-20]. Hämtad från/Available from: <http://www.praktiskmedicin.se>
18. Giftinformationscentralen. Lustgas. Giftinformationscentralen [Internet]. Utgivningsort: Stockholm; giftinformation.se År 2022 [uppdaterad datum: 2022-01-20 citerad datum: 2023-06-20]. Hämtad från/Available from: <http://www.giftinformation.se>
19. Ferraro S, Biganzoli G, Gringeri M, Radice S, Rizzuto AS, Carnovale C, Biganzoli EM, Clementi E. Managing folate deficiency implies filling the gap between laboratory and clinical assessment. Clin Nutr. 2022 Feb;41(2):374-383. doi: 10.1016/j.clnu.2021.12.012. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34999332.
20. Robert T Means, Jr, MD, MACPKathleen M Fairfield, MD, DrPH. Treatment of vitamin B12 and folate deficiencies. Post TW, ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [updated 2023-05-24, cited 2023-06-20] Available from: <https://www.uptodate.com>
21. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, Schneede J, Ueland PM, Hoefnagels WH, van Staveren WA. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. Arch Intern Med. 2005 May 23;165(10):1167-72. doi: 10.1001/archinte.165.10.1167. PMID: 15911731.
22. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, Bueverova E, Kopylov A, Malsagova K, Dlamini JC, Ivashkin V. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. Molecules. 2021 Jun 18;26(12):3731. doi: 10.3390/molecules26123731. PMID: 34207319; PMCID: PMC8235569.
23. Watanabe F, Abe K, Fujita T, Goto M, Hiemori M, Nakano Y. Effects of Microwave Heating on the Loss of Vitamin B(12) in Foods. J Agric Food Chem. 1998 Jan 19;46(1):206-210. doi: 10.1021/jf970670x.

PMID: 10554220.

