
Hoechstin mainos Amaryl

Utredning av makrocytär anemi

Teddy Weber

Makrocytos och makrocytär anemi är vanliga fynd, som ofta förekommer utan kliniska symtom. I de blodbilder, som beställes vid hälsocentraler i Finland påträffar man makrocytos med MCV-värden över 100 fl i omkring 2,5 procent. Hos över hälften av patienterna lämnas detta obeaktat och etiologin till fyndet utreds ej. I öppen vård beror makrocytos vanligen på stor alkoholkonsumtion, men B₁₂-vitamin- och folatbrist är ej ovanliga. Dessa bristtillstånd är tacksamma att behandla och bör alltid åtgärdas. Man kan inte alltid finna en definitiv orsak till en makrocytos, speciellt gäller detta kvinnor i övre medelåldern, och man bör ej automatiskt stämpla dessa patienter som alkoholister. Utredningsgången vid makrocytos har som mål att ställa en etiologisk diagnos som kan behandlas. Detta är viktigt då t.ex. en latent, obehandlad B₁₂-vitaminbrist kan ge upphov till bestående neuropsykiatriska symtom.

Ursprungligen definierades en makrocyt som en röd blodkropp med en diameter över 9 µm i ett torkat blodutstryk (1). Den torkade cellens diameter är en högst artificiell parameter, men trots detta kunde kliniskt användbar information erhållas. Senare övergick man till att mäta erytrocyternas medelvolym (MCV) utgående från deras totala cellvolym i blodet, dvs. hematokritvärdet och antalet erythrocyter räknade i räknekammare. Räkning av erythrocyter i kammare införde ett stort osäkerhetsmoment och minskade MCV-analysernas kliniska användbarhet. I och med ibruktagandet av elektroniska cellräknare, har räkningen av erythrocyterna uppnått en stor noggrannhet, och cellernas medelvolym kan direkt uppskattas med olika metoder, antingen Coulters aperturimpedansmätning eller laserdiffraktion. Båda metoderna ger ett exakt värde för erythrocyternas medelvolym. Man bör dock beakta att en normal medelvolym även erhålls tex. om blodet innehåller två erythrocytpopulationer, en med liten och en med stor volym. Sådana tillstånd avslöjas när blodutstryk utvärderas morfologiskt eller när cellräknaren ger ett in-

dex för anisocytos eller producerar ett diagram ur vilket cellernas storleksfördelning kan utläsas.

Definitioner och referensvärden

Makrocytos definieras i dag som ett tillstånd där de röda blodkropparnas medelcellvolym är förhöjd. Den normala medelcellvolymen är 80–96 fl hos friska vuxna personer. Dessa värden kan något variera i olika laboratorier beroende på olika mätmetoder. En makrocytär anemi är ett tillstånd med anemi och ett

FÖRFATTAREN

Teddy Weber, medicine och kirurgie doktor, docent i klinisk kemi, överläkare vid laboratorienheten, Dals sjukhus, Helsingfors stads sjukvårdsdistrikt, Helsingfors.

förhöjt MCV-värde i blodet enligt gängse definitioner. Den ofta använda termen hyperkroma anemier vid förhöjda medelhemoglobinvärden (MCH) bör utgå, eftersom makrocyterna ingalunda har en ökad hemoglobinkoncentration och sålunda inte är hyperkroma. De stora cellerna rymmer en större hemoglobinmassa, därav det förhöjda MCH-värdet, medan medelhemoglobinkoncentrationen (MCHC) förblir normal. Vid vissa sjukdomstillstånd förekommer celler med avsevärt ökad diameter i blodutstrykspreparat. Detta beror på att det vid sjukdomar där lipidomsättningen är störd, uppstår erythrocyter med ökad membranyta, utan att cellernas volym är förstörd. Dessa s.k. tunna erythrocyter förekommer bl.a. vid leversjukdomar, och måltavlecellerna (target cells), som då ofta uppträder, är en form av tunna makrocyter. Eftersom dessa cellers volym är normal kan de inte påvisas genom ett förhöjt MCV-värde. Därför kan makrocytos inte alltid uteslutas enbart utifrån ett normalt MCV-värde vid elektronisk cellräkning utan en samtidig morfologisk utvärdering av de röda blodkropparna i ett utstrykspreparat. När bör en makrocytos utredas vidare? Om en patient har anemi och makrocytos av graden $MCV > 100$ fl bör tillståndets etiologi utredas (2).

Hos vuxna friska personer varierar MCV ytterst litet, och alla större förändringar tyder på en rubbad erytropoes. Hos barn ser man efter födseln stora förändringar i MCV-värdena. I navelsträngsblod och hos nyfödda omedelbart efter födseln är MCV i medeltal $113 \text{ fl} \pm 6 \text{ fl}$. Därefter sjunker MCV-värdet snabbt och de lägsta värdena ses vid ca ett års ålder. Vid 10–17 månaders ålder är MCV 70–84 fl, varefter MCV så småningom stiger för att efter puberteten uppnå vuxnas värden. Från 18 månader till 4 år är MCV 74–86 fl, och från 4 till 7 år 76–86 fl (3, 4). De pediatrika referensvärdena är självfallet viktiga att beakta vid anemidiagnostisering hos barn. Hos mycket gamla patienter har högre värden rapporterats för MCV. Vid en undersökning i Stockholm på över 80 år gamla, förmodat friska personer konstaterades kvinnor ha ett MCV-värde på 84–110 fl och män 88–115 fl (5). Det är klart att hälsa hos så gamla personer är ett relativt begrepp och det är möjligt att det undersökta materialet bl.a. inkluderar personer med riklig alkoholkonsumtion. Vid en undersökning i Finland av över 65 år gamla personer fann man inte någon signifikant ökning av MCV med sti-

Tabell 1. Orsakerna till makrocytos (Gräsbeck och Weber, referens 7)

-
- A. Rubbningar i DNA-syntesen (megaloblastiska anemier)
 1. B₁₂-vitaminbrist
 2. Folatbrist
 3. Läkemedel och toxiska substanser, cytostatika, alkohol m.fl.
 4. Ärftliga tillstånd, t.ex. selektiv malabsorption av B₁₂-vitamin med proteinuri (Imerslund-Gräsbecks syndrom), selektiv folatmalabsorption, transkobalaminbrist samt en del andra sällsynta metaboliska rubbningar
 5. Förvärvade terapieresistenta tillstånd, t.ex. myelom, erytroleukemi, preleukemi, refraktära anemier och sideroblastanemier, 5q- -syndromet
 - B. Ökad erytropoes, t.ex. hemolytiska anemier, blödningar, remission efter aplastiska och hypoplastiska anemier
 - C. Ökad membranyta hos erythrocyterna t.ex. vid kronisk leversjukdom, ikterus och efter splenektomi
 - D. Diverse sjukdomar där makrocytosens uppkomstmekanism är oklar, bl.a. hypotyreos, kronisk obstruktiv lungsjukdom, kroniska infektioner, E- och C-vitaminbrist, malaria och HIV-infektioner.
 - E. Makrocytos av oklar etiologi och utan andra symtom
 - F. Laboratoriefel
-

gande ålder, men däremot något högre värden hos män (6). Det är dock tänkbart att vid undersökning av anemier hos äldre höja beslutsgränsen för makrocytos till 110 fl.

Etiologin till makrocytos

Makrocytos och makrocytär anemi som ofta är associerad med makrocytos kan uppstå genom flera olika mekanismer, av vilka några är välutredda och väldefinierade, medan andra är mer eller mindre oklara. I Tabell 1 har orsakerna till makrocytos sammanfattats. Det bör observeras att megaloblastiska förändringar i benmärgen uppträder endast vid rubbningar i DNA-syntesen. Diagnosen megaloblastos ställs utifrån benmärgens morfologi, medan makrocytos konstateras utifrån blodbilden. Megaloblastos leder oftast till makrocytos och vardera kan, men behöver inte vara kopplade till anemi.

Fyndet makrocytos och speciellt makrocytär anemi kräver alltid en noggrannare utredning av tillståndets etiologi. Även makrocy-

tos utan anemi borde utredas eftersom det bakom fyndet kan ligga flera tillstånd som kan eller bör åtgärdas, t.ex. hög konsumtion av alkohol, B₁₂-vitamin- eller folatbrist, lever-sjukdom, hypotyreos eller någon blodsjukdom. Vid en utredning av makrocytos hos hälsocentralpatienter i Tammerfors fann forskarna att makrocytos på MCV > 100 fl, hos 58 procent av de kvinnliga och hos 64 procent av de manliga patienterna förblev outredd, trots att det bakom fyndet ofta låg en behandlingsbar sjukdom (8). Den överlägset vanligaste enskilda orsaken till makrocytos hos hälsocentralpatienter var alkoholkonsumtion för 80 procent av männen och 46 procent av kvinnorna. Att märka är att hos 10 procent av männen och 21 procent av kvinnorna kunde ingen etiologi till makrocytos påvisas, trots noggranna utredningar. Detta visar att makrocytos inte alltid nödvändigtvis är associerad med något sjukdomstillstånd, och dessa patienter bör inte heller automatiskt stämplas som alkoholister.

Unga erythrocyter och retikulocyter är större än äldre och mogna erythrocyter. Retikulocyternas volym är ca 20 procent större än en mogen erythrocyt. Därför leder alla tillstånd med en ökad erythropoes eller remission efter aplastiska eller hypoplastiska tillstånd till makrocytos (9, 10).

Makrocytos kan ibland vara det första symtomet på en malign eller premalign sjukdom. 5q- syndromet är en sällsynt blodsjukdom som främst drabbar kvinnor och som karaktäriseras av måttlig till grav makrocytär anemi samt ofta av lindrig trombocytos.

Främst vid leversjukdomar förekommer det rubbningar i sammansättningen av erythrocyternas membranlipider, vilket leder till en förstörd cellmembranyta. Erythrocyter med ökad membranyta kan för närvarande endast upptäckas i blodutstrykspreparat där de syns som stora runda bleka celler eller som måltavleceller. Däremot ger de inte upphov till förhöjda MCV-värden. Förändringarna förorsakas troligen av gallsyror och är reversibla så, att inkubation av erythrocyterna i normal blodplasma normaliserar deras morfologi och vice versa.

Makrocytos kan vara förknippad med ett flertal vanliga sjukdomar och borde därför uppmärksammas mera än vad som i dag kanske är brukligt. I sin doktorsavhandling visade Kaija Seppä att konstaterad makrocytos hos hälsocentralpatienter berodde på alkoholkonsumtion (61 %), B₁₂-vitamin- och/eller folatbrist (15 %), oklar genes (19 %),

Tabell 2. Orsakerna till B₁₂-vitaminbrist

-
- A. Nutritionell brist
 - B. Malabsorption
 - 1. Perniciös anemi, atrofisk gastrit
 - 2. Allmän malabsorption och/eller maldigestion
 - 3. Gastrektomi
 - 4. Patologisk tarmflora vid bl.a. divertikulos
 - 5. Resektion av terminala ileum
 - C. Medfödda metaboliska anomalier
 - 1. Selektiv malabsorption av B₁₂-vitamin med proteinuri (Imerslund-Gräsbecks syndrom)
 - 2. Avsaknad av IF eller icke funktionell IF
 - 3. Avsaknad av transkobalamin leder till intracellulär brist på B₁₂-vitamin
 - D. Toxiska substanser eller läkemedel, som inaktiverar B₁₂-vitamin, t.ex. lustgas, cyanid
 - E. Bred bandmask och eventuellt även andra tarmparasiter
-

hematologisk malignitet (2 %), sköldkörtelsjukdom (< 1 %) och laboratoriefel (< 1 %) (11).

Makrocyternas morfologi kan i många fall ge antydningar om makrocytosens etiologi. De s.k. tunna makrocyternas har tidigare nämnts. Typiskt för megaloblastiska anemier med rubbningar i DNA-syntesen är ovala makrocyter, medan makrocyterna vid övriga sjukdomar oftast är runda, stora celler.

Vid en del hemolytiska anemier med stark agglutination av erythrocyterna kan man erhålla en iatrogen makrocytos beroende på att elektroniska cellräknare inte kan skilja mellan erythrocytagglutinat och fria celler. Adekvat kvalitetssäkring på laboratoriet bör eliminera dessa fel.

Brist på B₁₂-vitamin (kobalamin)

Det dagliga behovet av B₁₂-vitamin är ca 1 µg och det tillfredsställs mer än nog av en vanlig finländsk diet, som innehåller 10–30 µg per dag, varav 10–20 procent absorberas. Hos strikta veganer kan dock en nutritionell B₁₂-vitaminbrist utvecklas. Orsakerna till B₁₂-vitaminbrist finns sammanfattade i Tabell 2.

Hos oss är perniciös anemi den överlägset vanligaste orsaken till brist på B₁₂-vitamin. Patienterna har i typiska fall megaloblastisk anemi och/eller neurologiska störningar, som beror på en B₁₂-vitaminbrist till följd av en brist på intrinsic factor (IF) i magsaften.

Tabell 3. Orsakerna till folatbrist

- A. Nutritionell brist, främst hos äldre och alkoholist
- B. Ökad förbrukning
 1. Graviditet och amning
 2. Hemolytiska tillstånd
 3. Maligna sjukdomar och kroniska inflammationer, t.ex. reumatoid artrit, tuberkulos, kronisk hjärtsvikt
- C. Malabsorption bl.a. Morbus Crohn, glutenintolerans
- D. Läkemedel och toxiska substanser
 1. Folatantagonister, t.ex. metotrexat, trimetoprim, triamteren
 2. Etanol
 3. Antiepileptika och orala kontraktiva, trogligen endast i kombination med andra tilläggfaktorer
- E. Medfödd folatmalabsorption, ytterst sällsynt

William B Castles upptäckte 1929 att det för att bota pernicios anemi, behövdes en yttre faktor (extrinsic factor), som finns i lever och muskelvävnad, och en inre faktor (IF) i magsaften, utgjorde inledningen på hematologins utveckling från en rent morfologisk, deskriptiv disciplin till en modern, dynamisk vetenskap baserad på biokemi (12). Hos nord-europeer är sjukdomens incidens ca 1:10 000 och den uppträder oftast under den senare medelåldern kring 60 år eller senare, med en klar övervikt hos kvinnor, ca 1,5–2:1. Sjukdomen förekommer oftare hos personer med tidigt grånat hår, blå ögon och blodgrupp A. Det existerar en stark hereditär predisposition för pernicios anemi. Det är frågan om en autoimmun sjukdom med en bakomliggande gastrit, och den kan vara associerad med andra autoimmuna sjukdomar såsom vitiligo, tyreoiditer, Addisons sjukdom och hypoparatyreos. Autoantigenet vid pernicios anemi utgöres av ett enzym i magslemhinnan, väte-kalium-adenosintrifosfatas (13).

Andra orsaker till B₁₂-vitaminbrist har antagits vara sällsynta. Nya undersökningar med känsliga metaboliska markörer för B₁₂-vitaminbrist, dvs. homocystein och metylmalonat i plasma, har visat att latent brist är överraskande vanlig hos bl.a. äldre, efter gastrektomi samt hos patienter med neuropsykiatriska symtom (14–16). Det är viktigt att identifiera dessa patienter eftersom adekvat terapi finns; obehandlade patienter kan ut-

veckla bestående neurologiska och psykiatriska symtom.

Brist på folat

Folatbrist är hos oss avsevärt mycket vanligare än B₁₂-vitaminbrist. Det dagliga behovet av folater är 100–200 µg och vår diet innehåller ca 300 µg. Folat som lagras i kroppen räcker för endast ca tre månaders behov i motsats till lagren av B₁₂-vitamin, som räcker i årtal. Detta gör att folatbrist snabbt uppstår vid otillräckligt intag t.ex. vid ökat behov. Orsakerna till folatbrist finns sammanfattade i Tabell 3.

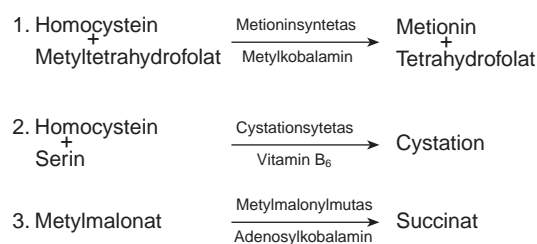
Folatbrist ger upphov till i huvudsak hematologiska manifestationer, medan de neurologiska symtomen vid B₁₂-vitaminbrist ofta kan vara helt dominerande och de hematologiska saknas.

Påvisande av brist på B₁₂-vitamin och folat

De mest använda biokemiska analyserna för påvisande av B₁₂-vitamin- eller folatbrist är bestämning av respektive substans i blodplasma eller för folat även i erythrocyter.

Analys av B₁₂-vitamin i serum har flera nackdelar som bör beaktas vid uttolkningen av resultaten. Referensgränserna är något oklara. Värdet under 120 pmol/l kan med stor sannolikhet anses vara patologiska, medan värden mellan 120 och 180 pmol/l är osäkra. Barn upp till 12 år har högre värden, medan äldre har något lägre värden (6, 17). Låga B₁₂-vitaminhalter utan säker brist förekommer ibland hos helt friska personer och vegetarianer samt vid järn- eller folatbrist, graviditet, efter gastrektomi, vid HIV-infektioner och myelom. Normala värden trots brist förekommer efter gastrektomi samt hos geriatriska patienter. Vid neutrofil kan B₁₂-vitaminvärdena stiga på grund av en ökad mängd B₁₂-vitaminbindande haptokorin i blodet.

Folat bestäms i serum och erythrocyter. Serumfolat ger närmast en bild av folatbalansen; låga värden tyder på en negativ balans, t.ex. vid graviditet eller amning. Låga värden ses även ofta hos äldre. Erythrocytfolat är ett bättre mått på verklig folatbrist, men en nackdel med analysen är att resultatet åter speglar folatstatus vid erythrocyternas bildning, en tidpunkt som kan ligga flera månader tillbaka i tiden. Helblodsfolatanalys behövs för beräkning av erythrocytfolat men



Figur 1. Brist på B₁₂-vitamin leder till ackumulering av homocystein och metylmalonat, medan folatbrist och B₆-vitaminbrist främst påverkar homocystein. Nämnas kan att B₆-vitaminbrist är ovanlig i Finland.

saknar i övrigt all klinisk betydelse, och resultatet är helt betingade av blodets hematokritvärde.

De kliniska brister som förknippas med B₁₂-vitamin- och folatanalyser har gjort att man börjat leta efter ersättande metaboliska markörer för eventuella bristtillstånd. Både folat och B₁₂-vitamin, samt även B₆-vitamin, behövs vid homocysteinets metabolism. Homocystein är en svavelhaltig aminosyra, som inte ingår i äggviteämnen. B₁₂-vitamin behövs dessutom vid metylmalonsyrans metabolism. Reaktionerna har schematiskt återgivits i figur 1. Vid B₁₂-vitaminbrist stiger både homocystein och metylmalonat i blodet. Vid folatbrist och även vid B₆-vitaminbrist stiger främst homocystein. Det har i ett flertal rapporter visats att analyser av homocystein och/eller metylmalonat i blodplasma är mycket användbara som komplement till B₁₂-vitamin- eller folatbestämningar (18–21). För närvarande bestäms inte metylmalonat i Finland, men homocystein analyseras vid några privata och allmänna laboratorier. Höga homocysteinvärden har även påvisats utgöra en oberoende riskfaktor för arteriosklerotisk hjärt- eller kärlsjukdom (22). Det är mycket önskvärt att dessa analyser användes i Finland i större utsträckning, såsom i våra nordiska grannländer.

Malabsorption av B₁₂-vitamin kan påvisas med Schillingtest, varvid patientens förmåga att absorbera radioaktivt B₁₂-vitamin mäts både utan och med IF. Vid äkta pernicios anemi normaliseras absorptionen med IF, om inte tarmens epitel på grund av sjukdomen är skadat. Detta är ganska ofta fallet om sjukdomen pågått under en lång tid.

Autoantikroppar mot IF förekommer ofta vid pernicios anemi, dvs. i upp till 75 procent av fallen, men mängden kan variera under

sjukdomens gång och därför är analysen av begränsat värde. Om IF-antikroppar påvisas anses de dock vara diagnostiska för pernicios anemi. Parietalcellsantikroppar, som analyseras vid en del laboratorier, saknar klinisk betydelse bl.a. för att de förekommer hos så mycket som 15 procent av normala friska individer.

Sammanfattning av utredningsgången vid makrocytos

- Noggrann anamnes och klinisk status. Eventuell alkoholkonsumtion bör utredas, bl.a. eventuell analys av kolhydratfattigt transferrin (desialotransferrin) samt gammaglutamyltranspeptidas (GGT) i blodet.
- Släkthanamnes, bl.a. förekomsten av autoimmunsjukdomar, bör alltid tas.
- Hematologisk utredning inklusive fullständig blodbild, med morfologisk utvärdering av utstrykspreparat och inte enbart s.k. "maskindiff (konediffi)". Benmärgsundersökning speciellt vid misstanke om megaloblastos eller malign sjukdom.
- Bestämning av B₁₂-vitamin och folat i serum samt av erythrocytfolat, eventuellt kompletterat med homocystein och metylmalonat i plasma.
- Vid misstanke om pernicios anemi Schillingtest, med och utan IF.
- Vid patologisk Schillingtest och/eller vid misstanke om atrofisk gastrit, gastroskopi för att fastslå diagnosen och utesluta cancer eller polyper, vilka är mycket vanligare hos perniciospatienter än hos den övriga befolkningen. Atrofisk gastrit, som inte är synonymt med pernicios anemi, förekommer speciellt hos släktingar till perniciospatienter och ofta utan anemi (23).
- Uteslutande av allmän malabsorption, t.ex. glutenintolerans.
- Terapiförsök med B₁₂-vitamin im och/eller folat per os. Innan folat ges bör dock B₁₂-vitaminbrist uteslutas eftersom de neurologiska symtomen då förvärras av folat. Vid terapiförsök med B₁₂-vitamin ger man 1 mg im och följer en eventuell retikulocytos i 4–6 dagar, och/eller mäter järn i serum; det sjunker till mycket låga värden inom 1–2 dagar om patienten reagerar på terapin. Vid Schillingtest ges patienterna en saturationsdos på 1 mg B₁₂-vitamin im och det är därför rationellt att kombinera dessa undersökningar.

Tack

Jag är min lärare professor Ralph Gräsbeck tacksam för att han under min studietid väckte mitt intresse för laboratoriemedicin och biokemisk hematologi.

Teddy Weber

Kliniska laboratoriet
Dals sjukhus
Läkargatan 8
00250 Helsingfors

Litteratur

1. Price-Jones C. Red blood cell diameters. London: Oxford University Press; 1933.
2. Statland BE. Clinical decision levels for lab tests. Oradell (NJ): Medical Economics Books; 1983. p. 114–5.
3. Koerper MA, Mentzer WC, Brecher G. Developmental change in red blood cell volume: Implication in screening infants and children for iron deficiency and thalassemia trait. *J Pediatr* 1976;89:580–3.
4. Penttilä I, Jokela H, Saastamoinen J, Viitala AJ. Pienen veren kuvan viitearvot. *Suom Lääkl-Finl Läkart* 1973;28:2173–80.
5. Lantz B, Molander A, Nilsson G. Observations on biochemical and haematological parameters in healthy people above 80 years of age. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:807–13.
6. Mattila KS, Kuusela V, Pelliniemi T-T, Rajamäki A, Kaihola H-L, Juva K. Haematological laboratory findings in the elderly: influence of age and sex. *Scand J Clin Lab Invest* 1986;46:411–15.
7. Gräsbeck R, Weber T. Megaloblastiska anemier. In: Gahrton G, Lundh B, editors. *Blodsjukdomar: Lärobok i hematologi*. 3rd ed. Stockholm: Natur och Kultur; 1997. p. 92–7.
8. Heinilä K, Seppä K. Terveyskeskuspotilaiden makrosytoosin selvittely. *Suom Lääkl-Finl Läkart* 1993;48:563–7.
9. Billström R, Winqvist I. Hemolytiska anemier. In: Gahrton G, Lundh B, editors. *Blodsjukdomar: Lärobok i hematologi*. 3rd ed. Stockholm: Natur och Kultur; 1997. p. 98–111.
10. Sorva R, Wegelius R, Weber TH, Siimes MA. Transient erythroblastopenia of childhood. A retrospective study of 57 cases with a review of the literature. *Eur Paediatr Haematol Oncol* 1984;1:189–95.
11. Seppä K. Makrosytoosin kliininen merkitys satunnaislöydöksenä avohoidossa [dissertation]. Tampere : Tampereen Yliopisto; 1990.
12. Castle WB. Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia. *Am J Med Sci* 1929;178:748–64.
13. Karlsson FA, Burman P, Löf L, Mårdh S. The major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H⁺,K⁺-adenosine triphosphate of the stomach. *J Clin Invest* 1988; 81:475–9.
14. Norman EJ, Morrison JA. Screening elderly populations for cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency using the urinary methylmalonic acid assay by gas chromatography mass spectrometry. *Am J Med* 1993; 94:589–94.
15. Sumner AE, Chin MM, Abraham JL, Berry GT, Gracely EJ, Allen RH, Stabler SP. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B₁₂ deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med* 1996;124:469–76.
16. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage GD, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, Marcell PD, Stabler SP, Allen RH. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *NEJM* 1988;318:1720–8.
17. Nexö E. Variation with age of reference values for P-cobalamins. *Scand J Haematol* 1983;30:430–2.
18. Chu RC, Hall AC. The total serum homocysteine as an indicator of vitamin B₁₂ and folate status. *Am J Clin Pathol* 1988;90:446–9.
19. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693–8.
20. Gräsbeck R, Frilander A, Elfström L, Alvelius G, Björkhem I. Bestämning av metylmalonat – nytt sätt att påvisa kobalaminbrist. *Läkartidningen* 1992; 89:3377–80.
21. Rasmussen K. P-metylmalonat og P-homocystein: metaboliske markører for vitaminmangel. *Ugeskr Laeger* 1996;158:3913–18.
22. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GHJ, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witterman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luís AC, Parrot-Roulaud FM, Soon Tan K, Higgins I, Garçon D, Medrano MJ, Candito M, Evans AE, Andria G. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: The European concerted action project. *JAMA* 1997;277:1775–81.
23. Varis K, Ihamäki M,T, Härkönen M, Samloff IM, Siurala M. Gastric morphology, function, and immunology in first-degree relatives of probands with pernicious anemia and controls. *Scand J Gastroenterol* 1979;14:129–39.

**Medinovum
mainos**

Ranixal