Vitamin-B_{12}-Mangel im höheren Lebensalter

Pathogenetische Aspekte eines weit verbreiteten Problems

Alexander Ströhle, Maike Wolters und **Andreas Hahn,** Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung, Institut für Lebensmittelwissenschaft, Zentrum Angewandte Chemie der Universität Hannover

Ältere Menschen – insbesondere hoch betagte Personen – unterliegen aus unterschiedlichen Gründen einem erhöhten Risiko für Nährstoffdefizite. Neben altersbedingten Veränderungen an Organsystemen und chronischen Erkrankungen trägt hierzu auch die Einnahme verschiedener Medikamente bei. Ein in dieser Hinsicht vielfach betroffener Nährstoff ist Vitamin B_{12}, dessen Absorption bei älteren Personen häufig eingeschränkt ist [2, 73]. Aktuellen Untersuchungen zufolge ist eine Unterversorgung mit Vitamin B_{12} als Risikofaktor für neurodegenerative Erkrankungen anzusehen [49, 58]. Verschiedene Fachgremien empfehlen daher, der Vitamin-B_{12}-Versorgung älterer Personen verstärkt Beachtung zu schenken und Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren.
Die folgenden Ausführungen sollen die Problematik des altersassoziierten Vitamin-B_{12}-Defizits auf unterschiedlichen Ebenen näher beleuchten. Dabei bilden die zu Grunde liegenden pathogenetischen Mechanismen den Schwerpunkt dieser Arbeit.

Vitamin B_{12} – Struktur, Biochemie und Vorkommen

Mit seinem porphyrinähnlichen Corrin-Ringsystem weist Cobalamin (Vitamin B_{12}) die mit Abstand komplexeste Struktur aller klassischen Nährstoffe auf. Alle Vitamin-B_{12}-aktiven Verbindungen leiten sich formal von diesem Ausgangsmolekül ab und werden daher auch als Corrinoide bezeichnet. Im Gegensatz zur Porphyrinstruktur des roten Blutfarbstoffs (Häm), der als zentrales Atom Eisen enthält, besitzen die Cobalamine ein Cobaltatom. Daran können unterschiedliche Reste gebunden sein, so dass zwischen Cyano-, Aquo-, Hydroxy-, Methyl- und Adenosylcobalamin zu unterscheiden ist.

Cyanocobalamin ist eine synthetische Verbindung, die in der Natur nicht vorkommt. Sie findet in pharmazeutischen Präparaten Verwendung und ist, im Vergleich zu den anderen B_{12}-Verbindungen, relativ stabil gegen chemische und physikalische Einflüsse. Aquocobalamin ist von ausgesprochen hydrophiler Natur, besitzt eine gute Speicherungsfähigkeit und wird daher als Depotform angesehen [3]. Adenosyl- und Methylcobalamin sind als die eigentlichen physiologischen Wirkformen anzusehen, die im menschlichen Organismus an drei enzymatischen Stoffwechselreaktionen beteiligt sind [63]:

Methionin-Synthase-Reaktion
Das im Cytosol lokalisierte Methylcobalamin ist Koenzym der Methionin-Synthase, die die Remethylierung von Homocystein zu Methionin katalysiert. Neben Cobalamin ist Folsäure in Form von 5-Methyltetrahydrofolsäure (5-MTHF) an dieser Reaktion beteiligt. Sie dient als eigentlicher Methylgruppendonator, Cobalamin ist dagegen nur der intermediäre Akzeptor der Methylgruppe. Durch diese Reaktion wird aus 5-MTHF wieder Tetrahydrofolsäure (THF) bereitgestellt, die dann wiederum für andere folatabhängige Reaktionen zur Verfügung steht. Fehlt Cobalamin, ist die Bereitstellung der reaktionsfähigen THF blockiert („Methylfalle“), so dass es zu einem indirekten Folsäuremangel kommt.

Mutase-Reaktionen
In Form des mitochondrial lokalisierten Adenosylcobalamins ist Vitamin B_{12} an der Umlagerung von Alkylresten beteiligt, z. B. bei der Umwandlung von Methylmalonyl-CoA zu Succinyl-CoA, einem Metaboliten des Citratcyclus. Eine wichtige Funktion besitzt dieser Reaktionsweg beim Abbau ungeradzahliger Fettsäuren sowie beim katabolen Stoffwechsel der verzweigtkettigen Aminosäuren Valin und Isoleucin. Eine weitere Adenosylcobalamin-abhängige Reaktion ist die Umlagerung der Aminogruppe von α-Leucin zu β-Leucin, eine Reaktion, die durch das Enzym Leucin-2,3-Amino-Mutase katalysiert wird.

Cobalamine werden ausschließlich von Mikroorganismen gebildet [47]. Gute Vitamin-B_{12}-Quellen sind Nahrungsmittel tierischer Herkunft wie Fleisch (besonders Innereien), Fisch, Muscheln, Eier sowie Milch und Milchprodukte. In pflanzlicher Nahrung findet sich gewöhnlich kein Cobalamin, lediglich bakteriell kontaminierte Produkte sowie milchsauer vergorene Erzeugnisse (z. B. Sauerkraut) weisen Spuren des Vitamins auf, die für die Versorgung allerdings nicht ausreichen. Algen, die häufig als pflanzliche Vitamin-B_{12}-Träger ausgelobt werden, enthalten vorwiegend unwirksame Analoga, die zudem in der Lage sind, die Stoffwechselfunktionen des biologisch aktiven Vitamins zu blockieren. Auch Hefe enthält kein für den Menschen verfügbares Vitamin B_{12}. Die immer wieder angeführte bakterielle Synthese im Kolon spielt für die Versorgung des Menschen vermutlich keine Rolle, da das Vitamin auf Grund seiner Größe und seines besonderen Absorptionsmechanismus aus tieferen Darmabschnitten nicht mehr verwertet werden kann [21].

Digestion und Absorption von Vitamin B_{12} – luminale und zelluläre Prozesse

Im Vergleich zu anderen Vitaminen ist die intestinale Absorption der Cobalamine ein sehr komplexer, mehrstufi-

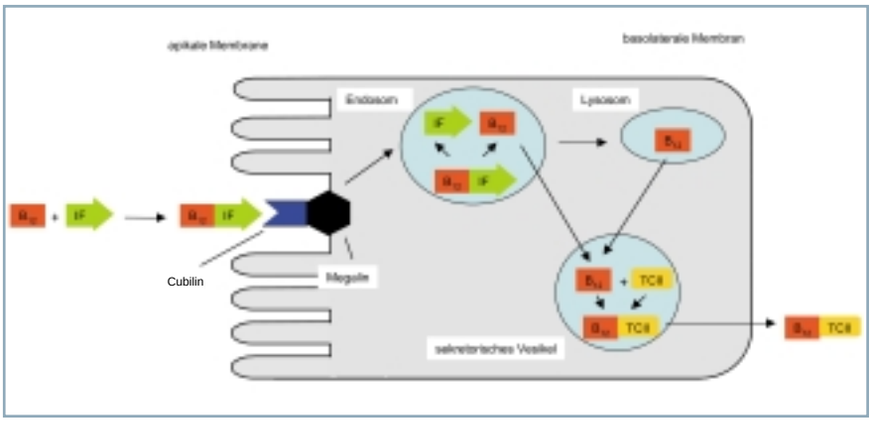

Abb. 1: Schematische Darstellung der intestinalen Absorption von Vitamin B_{12} [56]

ger Vorgang. In der Nahrung liegen die Cobalamine z. T. frei, vorwiegend jedoch in Form eines Vitamin-Protein-Komplexes vor. Freies Cobalamin wird bereits im Mund durch spezifische Glykoproteine (Haptocorrine) des Speichels gebunden und gelangt in dieser Form in den Dünndarm. Cobalamine, die proteingebunden in der Nahrung enthalten sind, werden zunächst im Magen unter der Einwirkung von Pepsin und Magensalzsäure hydrolytisch freigesetzt. Gleichzeitig sezernieren die Parietalzellen der Magenmukosa ein weiteres Cobalamin-bindendes Glykoprotein, den Intrinsic Faktor (IF). Dieser gewährleistet die Absorption des Cobalamins im Ileum. Daneben bilden auch die Haptocorrine, die mit dem Speichel in den Magen gelangt sind, mit einem großen Teil des freigesetzten Cobalamins Komplexe. Allerdings werden diese Haptocorrin-B_{12}-Komplexe im Ileum – unter Einwirkung von Pankreasproteasen – enzymatisch gespalten. Das dabei freigesetzte Cobalamin geht ebenfalls eine Bindung mit dem IF ein [57].

Im terminalen Ileum erfolgt die zelluläre Aufnahme in das Mukosaepithel, wobei spezifische Rezeptoren der Bürstensaummembran den IF-B_{12}-Komplex erkennen und binden. Dabei assoziiert dieser an Cubilin, das zusammen mit einem weiteren Protein, dem Megalin, die Ca^{2+}-abhängige, Rezeptor-vermittelte Endozytose einleitet (s. Abb. 1). Bedingt durch den niedrigen pH-Wert in den gebildeten Endosomen, beginnt bereits hier die intravesikuläre Freisetzung von Cobalamin aus seinem IF-B_{12}-Rezeptorkomplex. Während die abgespaltenen Cubilin-Megalin-Verbindungen vermutlich über Vesikel zurück zur apikalen Plasmamembran gelangen, reifen die Endozytosekörper zu Lysosomen heran. Protonen-ATPasen, die aus den Trans-Golgi-Zysternen stammen, haben in den Zellorganellen eine weitere Absenkung des pH-Wertes zur Folge und beschleunigen die Abspaltung des Cobalamins aus seiner Verbindung. Freies Cobalamin wird dann in sekretorische Vesikel aufgenommen, wo es an Transcobalamin II (TC-II) bindet und über die basolaterale Membran ins Blut und von dort in die Zielgewebe gelangt [56].

Tab. 1: Ursachen einer Vitamin-B_{12}-Malassimilation [56]

Ursache	Pathophysiologie
Atrophische Gastritis vom Typ A	Autoimmun bedingte Zerstörung der Parietalzellen mit nachfolgendem Mangel an IF
Atrophische Gastritis vom Typ B Partielle oder totale Gastrektomie	Verminderte HCl- und Pepsiongensekretion
Pankreasinsuffizienz	Mangel an pankreatischer Protease
Zollinger-Ellison-Syndrom	Niedriger pH-Wert im Dünndarm, dadurch beeinträchtigte Freisetzung von Cobalamin aus seinem Haptocorrinkomplex
Ileumresektion Tropische Sprue	Abnahme der absorptiven Oberfläche, Verlust an Cubulin
Overgrowth-Syndrom	Mikrobielle Aufnahme und Inaktivierung von Vitamin B_{12}
AIDS	HIV-bedingte Enteropathie
Hypothyreose	Abnahme der Cubulinkonzentration (?)

Ätiopathogenese des Vitamin-B_{12}-Mangels

Auf Grund der komplexen Mechanismen ist die Digestion und Absorption von Vitamin B_{12} ein störanfälliger Prozess, der insbesondere bei einer Reihe gastrointestinaler Erkrankungen beeinträchtigt ist (s. Tab. 1). Bei älteren Personen ist das Vitamin-B_{12}-Defizit vorwiegend auf eine unzureichende Bildung von Magensaft zurückzuführen. Hauptursache hierfür sind entzündliche Prozesse der Magenmukosa, die primär auf dem Boden einer atrophischen Gastritis vom Typ B entstehen [10, 50, 51]. Basierend auf umfangreichen Studien, wird davon ausgegangen, dass – in Abhängigkeit der zu Grunde liegenden Definition bzw. der Labormarker – zwischen 20 und 50 % der Senioren von einer atrophischen Gastritis betroffen sind [58]. Insbesondere im höheren Lebensalter ist die Erkrankung weit verbreitet, wie beispielsweise die Framingham-Heart-Study eindrucksvoll belegen konnte. Während der Anteil der betroffenen Personen in der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen 24 % betrug, lag die Prävalenz bei den über 80-Jährigen bei 37 % [32]. Ähnliche Befunde, die diese altersabhängige Beziehung belegen, ergaben sich auch in anderen Untersuchungen [13, 14, 19, 24, 61, 69]. Funktionell ist die Erkrankung dadurch gekennzeichnet, dass die HCl- und Pepsinogen-Sekretion, im fortgeschrittenen Stadium auch die Sekretion des Intrinsic-Factor (IF), vermindert ist. Proteingebundenes Vitamin-B_{12} kann somit nur noch unzureichend freigesetzt und absorbiert werden, so dass die Bioverfügbarkeit deutlich sinkt [51]. Zudem ist die eingeschränkte Säureproduktion des Magens mit einer Alkalisierung des Dünndarmmilieus verbunden, wodurch die physiologische Barriere gegenüber Mikroorganismen aufgehoben wird. So treten Bakterien aus tieferen Darmabschnitten vermehrt ins Jejunum und Ileum über und besiedeln diese Regionen in unphysiologischem Umfang (bakterielle Überwucherung; Overgrowth-Syndrom). Dabei ist vor allem eine Kolonisation mit Campylobacter, Yersinien und Clostri-

dien zu beobachten. Diese entnehmen Vitamin B_{12} aus dem Chymus, überführen es in unwirksame Cobalamide und setzen so die Cobalaminverfügbarkeit weiter herab [53].

Generell ist die Atrophie der Magenschleimhaut keine Folge des normalen Alterungsprozesses, sondern beruht oftmals auf einer Infektion mit Helicobacter-pylori-Keimen [2, 51]. US-amerikanische Schätzungen gehen davon aus, dass ca. 10 % der gesunden Personen unter 30 Jahren infiziert sind, während Personen in höherem Lebensalter (>60 Jahre) mit einem Anteil von 60 % wesentlich häufiger betroffen sind [44]. Als besonders gefährdet gelten Personen mit einem niedrigen sozioökonomischen Status [36].

Verglichen mit der atrophischen Gastritis vom Typ B, ist der Typ A (perniziöse Anämie) weit seltener für das altersassoziierte Vitamin-B_{12}-Defizit verantwortlich zu machen [10]. In der Praxis wird die perniziöse Anämie allerdings gerade bei älteren Personen nicht hinreichend berücksichtigt. Kennzeichnend für die atrophische Gastritis vom Typ A ist die ausgeprägte Schleimhautatrophie im Bereich des Fundus und Korpus, die von einer Zerstörung der Parietalzellen begleitet ist. Pathogenetisch ist die Erkrankung auf einen autoimmunen Prozess zurückzuführen, in dessen Verlauf Antikörper gegen Parietalzellen (APAC) und IF gebildet werden und den Untergang des Gewebes bedingen. Dies hat eine Achlorhydrie sowie einen Mangel an IF zur Folge, wodurch die Absorption von Vitamin B_{12} beeinträchtigt wird. Die Fähigkeit des restlichen IF, zur Vitamin-B_{12}-Rückresorption aus der Galle beizutragen, ist durch die Antikörper-Aktivität drastisch reduziert [66].

Statusbestimmung und Diagnostik des Vitamin-B_{12}-Mangels

Zur Statusbestimmung und Diagnostik des Vitamin-B_{12}-Mangels existiert eine Reihe von Parametern, die sich hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Spezifität voneinander unterscheiden. Im Folgenden werden die wichtigsten kurz dargestellt.

1. Vitamin B_{12} in Serum oder Plasma

- Unterer Normwert für Erwachsene: 150 pmol/l (200 pg/ml) [26].
- Normale Grenzwerte sind nicht gleichbedeutend mit einem ausreichenden Vitamin-B_{12}-Status, da die Serumwerte bei einem sich entwickelnden Mangel zu Lasten der Speicher aufrechterhalten werden [11].
- Auf Grund dieser Befunde wurde als Normwert eine Cobalaminkonzentration im Serum von ≥220 pmol/l angesehen [74].
- Wird eine Serumkonzentration von 220 pmol/l unterschritten, sind weitere diagnostische Maßnahmen wie die Bestimmung der MMA- und der Homocysteinkonzentration bzw. die probeweise Verabreichung von Vitamin B_{12} sinnvoll.

2. Homocysteinkonzentration in Serum oder Plasma

- Die Homocysteinkonzentration ist ein unspezifischer Parameter des Vitamin-B_{12}-Status.
- Bei der Bewertung der Homocysteinkonzentration ist zu berücksichtigen, dass die aus dem Serum analysierten Werte etwas höher liegen als die aus dem Plasma [67].
- In aller Regel wird die Gesamt-Homocysteinkonzentration im Plasma gemessen; diese setzt sich aus freiem Homocystein (reduziertes plus oxidiertes Homocystein in der Nicht-Protein-Fraktion des Plasmas) sowie proteingebundenem Homocystein zusammen [67].
- Wünschenswerte Konzentration an Gesamt-Homocystein: ≤10 µmol/l. Bei Werten von >12–30 µmol/l wird von einer moderaten Hyperhomocysteinämie gesprochen [71].
- Falsch erhöhte Werte: Niereninsuffizienz, Hypothyreose, Vitamin-B_6- und Folsäuremangel, thermolabile Variante der Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), Cystathionin-β-Synthase-Mangel, Dehydratation [1].
- Auf Grund der unzureichenden Spezifität muss die Ursache einer erhöhten Homocysteinkonzentration grundsätzlich durch ergänzende Parameter wie MMA (siehe unten) oder Vitaminkonzentrationen im Plasma abgeklärt werden.

3. Serum-Methylmalonsäure (MMA)

- MMA-Konzentration im Serum ist ein spezifischer Parameter der Vitamin-B_{12}-Versorgung.
- Normbereich gesunder Erwachsener: 73–271 nmol/l [43].
- Falsch erhöhte Werte: Niereninsuffizienz, Dehydratation [1].
- Falsch erniedrigte Werte: Darmsterilisation [1].

Bei Verdacht auf einen Vitamin-B_{12}-Mangel bietet es sich an, das in Abb. 2 dargestellte diagnostische Fließschema zu verwenden. Sind die Serumkonzentrationen erniedrigt, ist ein Mangel nachgewiesen und keine weitere Labordiagnostik notwendig. Sind die Werte im Normbereich, ist eine Homocystein- oder MMA-Bestimmung wünschenswert. Bei erhöhten Homocysteinwerten kann probeweise eine kombinierte Folat- und Vitamin-B_{12}-Substitution erfolgen. Ist nur MMA erhöht, kann ein funktioneller Vitamin-B_{12}-Mangel postuliert und das Vitamin substitutiert werden.

Cobalamin-Pharmaka-Interaktionen

Neben den erwähnten Veränderungen der Magenphysiologie beeinträchtigt eine Reihe von Medikamenten den Vitamin-B_{12}-Stoffwechsel [54]. Gerade ältere Menschen, vor allem multimorbide Personen, erhalten häufig derartige Präparate. Die Problematik der Vitamin-Pharmaka-Interaktion gewinnt insbesondere bei der Polypharmakatherapie an Bedeutung. In der geriatrischen Betreuung findet sie jedoch vielfach noch zu wenig Beachtung. Die Absorption von Vitamin B_{12} wird vor allem durch Protonen-Pumpen-Inhibitoren wie Omeprazol und Lansoprazol negativ beeinflusst. Diese, bei der Therapie des Zollinger-Ellison-Syndroms, der Reflux-Ösophagitis und der peptischen Ulzera zum Einsatz kommenden Pharmaka, vermindern die gastrale Säure-Sekretion und damit die o. a. Freisetzung von Vitamin B_{12} aus Lebensmitteln [8, 65]. Von praktischer Relevanz ist dabei die Tatsache, dass nur die Aufnahme des proteingebundenen Vitamin B_{12} herabgesetzt ist, während die Absorption kristalliner Vitamin-B_{12}-Formen unbeeinflusst bleibt. Auch H_2-Rezeptoren-Blocker (Cimetidin, Ranitidin) vermindern die Vitamin-B_{12}-Freisetzung aus Lebensmitteln. Allerdings wird hierdurch der Vitamin-B_{12}-Status offensichtlich nicht wesentlich beeinflusst [65]. Zu den weiteren Medikamenten, die die Vitamin-B_{12}-Absorpti-

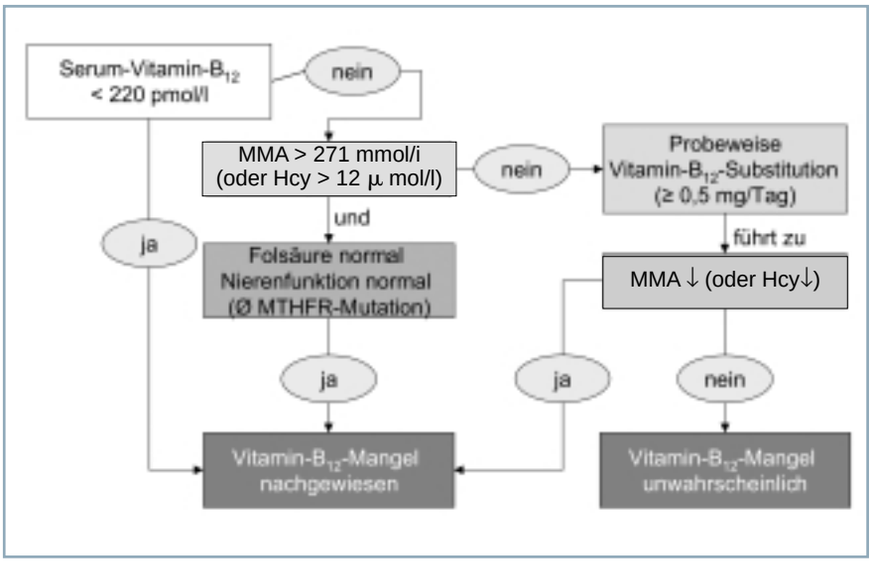

Abb. 2: **Fließschema zur Diagnose eines Vitamin-B_{12}-Mangels [73; modifiziert nach 5]**

on negativ tangieren, zählen der Cholesterinsenker Colestyramin, die Antibiotika Chloramphenicol und Neomycin sowie das Antidiabetikum Metformin [17, 22]. Unter der Therapie mit Metformin ist die intestinale Verfügbarkeit der zur Absorption von Vitamin B_{12} notwendigen freien Calciumionen reduziert. Diesem Effekt lässt sich begegnen, indem Vitamin-B_{12}-reiche Lebensmittel bzw. ein entsprechendes Supplement zusammen mit geeigneten Calciumquellen (z. B. Milch und Milchprodukte) aufgenommen werden [4].

Alimentär bedingte Unterversorgung

Im Gegensatz zu den oben genannten Ursachen für ein Vitamin-B_{12}-Defizit ist die unzureichende Aufnahme mit der Nahrung nur von untergeordnetem Stellenwert. Untersuchungen an älteren Kollektiven in Deutschland zeigen, dass die empfohlene Zufuhr von 3 µg/Tag problemlos erreicht wird [18]. So nehmen Frauen ab 65 Jahren täglich etwa 4,8 µg und Männer etwa 5,9 µg über die Nahrung auf [64]. Dies deckt sich mit eigenen Erhebungen an 174 Frauen im Alter zwischen 60 und 70 Jahren, deren tägliche Cobalaminzufuhr bei 5,1 µg/Tag lag [72]. Dass die Nahrungszufuhr nur einen geringen Einfluss auf das Auftreten eines Vitamin-B_{12}-Mangels hat, zeigt auch eine weitere Untersuchung an älteren Personen. Obwohl 46 % der Senioren angaben, regelmäßig Cobalamin als Supplement bzw. angereicherte Lebensmittel zu verzehren, wiesen 13 % einen Vitamin-B_{12}-Mangel auf. Diagnosekriterien zur Klassifizierung des Mangels waren in diesem Fall eine Serum-Cobalaminkonzentration ≤221pmol/l und ein MMA-Wert >271 nmol/l [46].

Höchst problematisch ist die Vitamin-B_{12}-Zufuhr allerdings bei Personen, die sich rein pflanzlich ernähren (Veganer). Bei diesem Personenkreis finden sich sehr häufig Zeichen eines Vitamin-B_{12}-Mangels [20, 31]. Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe bestätigen diese Befunde. Im Rahmen der „Deutschen Vegan-Studie“ war der Vitamin-B_{12}-Status bei 26 % der 149 vegan lebenden Personen als unzureichend zu bewerten [70].

Prävalenz des Vitamin-B_{12}-Mangels im höheren Lebensalter

Die Angaben zur Häufigkeit eines Vitamin-B_{12}-Mangels bei Senioren variieren in erheblichem Umfang und bewegen sich in einem Bereich zwischen 10 % und 43 % [2, 6, 7, 23, 29, 62, 72]. Diese stark voneinander abweichenden Ergebnisse lassen sich u. a. auf die unterschiedlichen diagnostischen Kriterien zurückführen, die den einzelnen Studien zu Grunde liegen (s. Infokasten). Wird der frühere Grenzwert eines als normal erachteten Serum-Vitamin-B_{12}-Spiegels von >150 pmol/l (200 pg/ml) als Beurteilungskriterium herangezogen, dann sind nur 10–15 % der älteren Personen als unterversorgt einzustufen. Dabei treten die klassischen Mangelsymptome wie megaloblastäre Anämie vielfach nicht in Erscheinung [62]. Finden dagegen die heute als wünschenswert erachteten Serum-Cobalamin-Spiegel im Bereich von 220–258 pmol/l (300–350 pg/ml) [35, 46, 72] oder sensitivere Parameter wie die Konzentration an Homocystein und Methylmalonsäure Verwendung, dann steigt die Prävalenz des Vitamin-B_{12}-Mangels auf bis zu 43 % an [2, 72]. Als besonders problematisch erweist sich die Tatsache, dass ein Vitamin-B_{12}-Defizit häufig mit einer Folsäureunterversorgung vergesellschaftet ist, wie verschiedene epidemiologische Studien zeigen [7, 12, 34, 45, 59]. So wurde bei 66 % der Studienteilnehmer des Framingham-Kollektivs, die niedrige Serumfolat und erhöhte Homoysteinwerte aufwiesen, auch erhöhte MMA-Konzentrationen beobachtet [62].

Pathophysiologische Bedeutung des Vitamin-B_{12}-Mangels

Ein Defizit an Vitamin B_{12} beeinträchtigt eine Reihe physiologischer Prozesse und manifestiert sich auf unterschiedlichen Organebenen. Klassische Veränderungen betreffen Gewebe mit einer hohen Zellteilungsrate, die besonders deutlich am erythropoetischen System ausgeprägt sind. Hier führt ein Cobalaminmangel zur intermediären Verarmung an biologisch aktivem THF und beeinträchtigt damit die DNA-Synthese und die Zellteilung. Schleimhautveränderungen, wie sie im oberen Verdauungstrakt zu beobachten sind, werden ebenfalls auf ein intrazelluläres Defizit an THF zurückgeführt. Weiterhin ist ein Cobalaminmangel mit Schäden am Nervengewebe verbunden, wobei insbesondere die Myelinschicht betroffen ist (funikuläre Myelose). Allerdings treten diese Symptome erst bei ausgeprägtem Vitamin-B_{12}-Mangel in Erscheinung und sind daher nur bei wenigen Personen zu beobachten.

Weitaus bedeutsamer sind neuropsychiatrische Symptome, die bereits mit einer leichten Beeinträchtigung des Vitamin-B_{12}-Status in Zusammenhang stehen und auf unterschiedliche Mechanismen zurückzuführen sind (s. Tab. 2).

So sind etwa kognitive Störungen häufig mit einem Vitamin-B_{12}-Mangel bzw. erhöhten Konzentrationen an Homocystein und Methylmalonsäure in Verbindung zu bringen [73]. Dabei ist offenbar der Homocysteinspiegel

Tab. 2: Pathobiochemische Veränderungen im Vitamin-B_{12}-Mangel, die an der Entstehung neuropsychiatrischer Symptome beteiligt sind [73]

- Bildung reaktiver Sauerstoffspezies aus Homocystein ↑
- Homocysteininduzierte Schädigung von Neurotransmitter-Rezeptoren ↑
- Homocysteininduzierte Apoptose von Nervenzellen ↑
- Bildung von S-Adenosylmethionin (SAM) ↓, Bildung von S-Adenosylhomocystein (SAH) ↑
- SAM-abhängige Methylierung von Phospholipiden, Myelin und Neurotransmittervorstufen ↓

ein wesentlicher Prädiktor für die geistige Leistungsfähigkeit [48]. Schätzungen gehen davon aus, dass bei Älteren die Varianz in kognitiven Leistungstests, unabhängig vom Intelligenzquotienten, zu etwa 11 % auf die Homocysteinkonzentration zurückzuführen ist [9].

Ein Vitamin-B_{12}-Defizit scheint auch die Stimmungslage zu beeinträchtigen. In einer epidemiologischen Studie, die 700 Personen über 65 Jahre einschloss, befanden sich in der Gruppe mit Vitamin-B_{12}-Mangel doppelt so viele Personen mit Depressionen wie in der Gruppe mit Vitamin-B_{12}-Werten im Normbereich [42]. Auch In einer niederländischen Untersuchung mit 3 884 Senioren war das Auftreten depressiver Symptome mit der Vitamin-B_{12}- und Homocysteinkonzentration im Blut assoziiert. Besonders ausgeprägt ist dieser Zusammenhang bei hospitalisierten Personen. Hier ist der Vitamin-B_{12}-Status bei etwa 30 % aller depressiven Patienten unzureichend [25].

Darüber hinaus besteht der Verdacht, dass eine unzureichende Vitamin-B_{12}-Versorgung die Entstehung bzw. den Verlauf von Demenzerkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer) negativ beeinflusst. So findet sich bei Patienten mit diagnostizierter Alzheimer- oder vaskulärer Demenz eine auffallende Häufung erhöhter Homocysteinwerte [15, 39, 40]. Dieser Befund wird durch die umfangreichen Daten des Framingham-Kollektivs unterstützt, wonach sich das Risiko einer Alzheimer-Demenz bei Plasma-Homocysteinkonzentrationen über 14 µmol/l nahezu verdoppelt [60].

Bislang fehlen groß angelegte Interventionsstudien, die den Nutzen einer Vitamin-B_{12}-Medikamention bei neurokognitiven Störungen und Demenzerkrankungen zweifelsfrei belegen [28]. Da der Vitamin-B_{12}-Stoffwechsel eng mit dem der Folsäure vergesellschaftet ist und ein Defizit jeweils zu erhöhten Homocysteinkonzentrationen führt, erweist es sich als schwierig, den Einfluss der beiden Vitamine voneinander abzugrenzen. Klinische Interventionsstudien zur kombinierten Therapie mit Folsäure und Vitamin B_{12} lieferten widersprüchliche Ergebnisse. So zeigte sich in einigen Untersuchungen eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Verabreichung von Vitamin B_{12} und Folsäure [38, 41, 68], während in anderen Studien keine positiven Ergebnisse zu erzielen waren [16, 27, 33]. Vermutlich spielt für den Erfolg der Therapie insbesondere die frühzeitige Intervention eine Rolle [37].

Empfehlungen für die Praxis

Die Problematik der Vitamin-B_{12}-Versorgung hat verschiedene Institutionen dazu veranlasst, eine Empfehlung zur generellen Supplementierung von Cobalamin bei älteren Menschen auszusprechen. So wurde die aus den amerikanischen „Dietary Guidelines for the Americans“ abgeleitete Ernährungspyramide in einer modifizierten Version für Menschen im Alter von über 70 Jahren veröffentlicht. Diese überarbeitete Pyramide unterscheidet sich von der herkömmlichen dahingehend, dass die tägliche Supplementierung von Vitamin B_{12}, D und Calcium (sowie Folsäure in Form angereicherten Mehls wie in den USA vorgeschrie-

Zusammenfassung

Vitamin-B_{12}-Mangel im höheren Lebensalter

Pathogenetische Aspekte eines weit verbreiteten Problems

A. Ströhle, M. Wolters, A. Hahn, Hannover

Ältere Personen sind häufig von einem Vitamin-B_{12}-Defizit betroffen. Wird der frühere Grenzwert eines ausreichenden Serum-Vitamin-B_{12}-Spiegels von etwa 150 pmol/l (200 pg/ml) als Beurteilungskriterium herangezogen, dann sind bereits 10–15 % der älteren Personen als unterversorgt einzustufen. Finden dagegen die als wünschenswert erachteten Serum-Cobalamin-Spiegel im Bereich von 220–258 pmol/l (300–350 pg/ml) oder sensitivere Parameter wie die Konzentrationen an Homocystein und Methylmalonsäure Verwendung, dann steigt die Prävalenz des Vitamin-B_{12}-Mangels auf bis zu 43 % an. Bei älteren Personen ist das Vitamin-B_{12}-Defizit vorwiegend auf eine unzureichende Bildung von Magensaft (HCl und Pepsinogen) zurückzuführen, wodurch die Absorption der in der Nahrung enthaltenen Cobalamin-Protein-Komplexe deutlich reduziert ist. Hauptursache hierfür sind entzündliche Prozesse der Magenmukosa, die primär auf dem Boden einer atrophischen Gastritis vom Typ B entstehen. Etwa 20–50 % der Senioren sind hiervon betroffen. Zudem ist die eingeschränkte Säureproduktion des Magens mit einer Alkalisierung des Dünndarmmilieus verbunden, in deren Folge sich ein Overgrowth-Syndrom entwickeln kann und die Vitamin-B_{12}-Verfügbarkeit weiter reduziert. Daneben hemmen eine Reihe von Medikamenten die intestinale Absorption von Vitamin B_{12}. Hierzu zählen Protonen-Pumpen-Inhibitoren (Omeprazol und Lansoprazol) und H_2-Rezeptoren-Blocker (Cimetidin, Ranitidin) sowie der Cholesterinsenker Cholestyramin, verschiedene Antibiotika und das Antidiabetikum Metformin. Bereits eine leichte Beeinträchtigung des Vitamin-B_{12}-Status steht im Zusammenhang mit neuropsychiatrischen Symptomen (Konzentrationsstörungen, depressive Stimmungslage). Darüber hinaus besteht der Verdacht, dass eine unzureichende Vitamin-B_{12}-Versorgung die Entstehung bzw. den Verlauf von Demenzerkrankungen (z. B. Morbus Alzheimer) negativ beeinflusst. Dies gilt insbesondere dann, wenn gleichzeitig ein Defizit an Folsäure besteht. Auf Grund der unsicheren Bedarfsdeckung sollte die Vitamin-B_{12}-Versorgung älterer Personen (≥60 Jahre) engmaschig überwacht und eine generelle Supplementierung von Vitamin B12 (≥50 µg/ Tag) in Erwägung gezogen werden.

Ernährungs-Umschau 51 (2004), S. 90–95

ben) empfohlen wird [52]. Auch das US-amerikanische „Food and Nutrition Board“ empfiehlt älteren Menschen die Verwendung von Vitamin-B_{12}-Supplementen und/oder den Verzehr entsprechend angereicherter Lebensmittel (z. B. Getreideprodukte), da die Absorption von Vitamin B_{12} in kristalliner Form durch eine atrophische Gastritis vom Typ B nicht beeinflusst wird [2]. Allerdings zeigen Untersuchungen, dass die Verwendung entsprechender Nahrungsergänzungsmittel oder angereicherter Lebensmittel zwar die Prävalenz des Vitamin-B_{12}-Mangels bei Senioren senkt, das Risiko auf Grund der oftmals zu geringen Dosierung jedoch grundsätzlich bestehen bleibt [30, 35, 46, 55]. Selbst eine Supplementierung im Bereich von bis zu 50 µg/ Tag reicht offenbar nicht aus, eine adäquate Versorgung (Serum-Cobalamin >220 pmol/l) älterer Menschen sicherzustellen [46].

Offizielle Ernährungsorganisationen wie die Deutsche (DGE), Österreichische (ÖGE) und Schweizerische (SGE) Gesellschaft für Ernährung haben sich bislang nicht für eine generelle Vitamin-B_{12}-Supplementierung älterer Menschen ausgesprochen. Eine solche Maßnahme wird nur jenen Personen empfohlen, die eine diagnostisch gesicherte atrophische Gastritis aufweisen [18]. Demzufolge wäre es notwendig, alle ältere Personen (>60 Jahre) einem umfangreichen und kostenintensiven Screening zu unterziehen, was jedoch wenig praktikabel erscheint.

Auf Grund der hohen Prävalenz des Vitamin-B_{12}-Mangels und der Tatsache, dass ein entsprechendes Defizit vermutlich mit der Entstehung neurokognitiver Störungen verbunden ist, ist eine generelle Supplementierung von Vitamin B_{12} (>50 µg/Tag) [46] bei älteren Personen (≥60 Jahre) in Erwägung zu ziehen. Eine solche Maßnahme ist mit keinen gesundheitlichen Risiken verbunden und daher auch im Hinblick einer Nutzen-Risiko-Abwägung von Vorteil.

Literatur:

1. *Bächli E, Fehr J:* Diagnose des Vitamin-B_{12}-Mangels: nur scheinbar ein Kinderspiel. Schweiz Med Wochenschr *129* (1999) 861-872
2. *Baik HW, Russell RM:* Vitamin B_{12} deficiency in the elderly. Annu Rev Nutr *19* (1999) 357-377
3. *Bässler K-H, Golly I, Loew D, Pietrzik K:* Vitamin-Lexikon. Urban & Fischer, München-Jena, S. 163-193 (2002)
4. *Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V:* Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care *23* (2000) 1227-1231
5. *Bischoff SC:* Vitamin-B_{12}-Mangel im Alter: Ursachen und Konsequenzen. Aktuel Ernähr Med *27* (2002) 29-35
6. *Bjorkegren K, Svardsudd K:* Elevated serum levels of methylmalonic acid and homocysteine in elderly people. A population-based intervention study. J Intern Med *246* (1999) 317-324
7. *Bjorkegren K, Svardsudd K:* Serum cobalamin, folate, methylmalonic acid and total homocysteine as vitamin B12 and folate tissue deficiency markers amongst elderly Swedes – a population-based study. J Intern Med *249* (2001) 423-432
8. *Bradford GS, Taylor CT:* Omeprazole and vitamin B_{12} deficiency. Ann Pharmacother 2 (1999) 641-643
9. *Budge M, Johnston C, Hogervorst E, de Jager C, Milwain E, Iversen SD, Barnetson L, King E, Smith AD:* Plasma total homocysteine and cognitive performance in a volunteer elderly population. Ann N Y Acad Sci *903* (2000) 407-410
10. *Carmel R:* Cobalamin, the stomach, and aging. Am J Clin Nutr *66* (1997) 750-759
11. *Carmel R:* Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med *51* (2000) 357-375
12. *Charlton KE, Kruger M, Labadarios D, Wolmarans P, Aronson I:* Iron, folate and vitamin B12 status of an elderly South African population. Eur J Clin Nutr *51* (1997) 424-430
13. *Cheli R, Simon L, Aste H, Figus IA, Nicolo G, Bajtai A, Puntoni R:* Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in asymptomatic Hungarian and Italian populations. Endoscopy *12* (1980) 105-108
14. *Christiansen PM:* The incidence of achlorhydria and hypochlorhydria in healthy subjects and patients with gastrointestinal diseases. Scand J Gastroenterol *3* (1968) 497-508
15. *Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM:* Folate, vitamin B_{12}, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol *55* (1998) 1449-1455
16. *Clarke, R., Harrison, G., Richards, S.:* Vital Trial Collaborative Group: Effect of vitamins and aspirin on markers of platelet activation, oxidative stress and homocysteine in people at high risk of dementia. J. Intern. Med. *254* (2003) 67-75.
17. *Desouza C, Keebler M, McNamara DB, Fonseca V:* Drugs affecting homocysteine metabolism: impact on cardiovascular risk. Drugs *62* (2002) 605-616
18. *Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg.):* Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Umschau Braus, Frankfurt a. M., S. 131-135 (2000)
19. *Feldman M, Cryer B, McArthur KE, Huet BA, Lee E:* Effects of aging and gastritis on gastric acid and pepsin secretion in humans: a prospective study. Gastroenterology *110* (1996) 1043-1052
20. *Haddad EH, Berk LS, Kettering JD, Hubbard RW, Peters WR:* Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. Am J Clin Nutr *80* (3 Suppl) (1999) 586S-593S
21. *Herbert V:* Vitamin B_{12}: plant sources, requirements, and assay. Am J Clin Nutr *48* (3 Suppl) (1988) 852-858
22. *Herbert V:* Vitamin B*12*. In: Ziegler EE, Filer IF (eds): Present Knowledge in Nutrition. International Life Science Institute Press, Washington DC, 7th Edition, pp 191-205 (1996)
23. *Herrmann W, Schorr H, Bodis M, Knapp JP, Muller A, Stein G, Geisel J:* Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. Eur J Clin Invest *30* (2000) 1083-1089
24. *Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, Samloff IM, Dedon J, Ruhl CE:* Gastric acidity in older adults. JAMA *278* (1997) 659-662
25. *Hutto BR:* Folate and cobalamin in psychiatric illness. Compr Psychiatry *38* (1997) 305-314
26. *Institute of Medicine, Food and Nutrition Board:* Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B_{12}, pantothenic acid, biotin, and choline. A report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. National Academy Press, Washington D.C. (1998)
27. *Johnson MA, Hawthorne NA, Brackett WR, Fischer JG, Gunter EW, Allen RH, Stabler SP:* Hyperhomocysteinemia and vitamin B_{-12} deficiency in elderly using Title IIIc nutrition services. Am J Clin Nutr *77* (2003) 211-220
28. *Joosten E:* Homocysteine, vascular dementia and Alzheimer's disease. Clin Chem Lab Med *39* (2001) 717-720
29. *Klee GG:* Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. Clin Chem *46* (2000) 1277-1283
30. *Koehler KM, Romero LJ, Stauber PM, Pareo-Tubbeh SL, Liang HC, Baumgartner RN, Garry PJ, Allen RH, Stabler SP:* Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic acid concentrations in elderly men and women. J Am Coll Nutr *15* (1996) 364-376
31. *Krajcovicova-Kudlackova M, Blazicek P, Kopcova J, Bederova A, Babinska K:* Homocysteine levels in vegetarians versus omnivores. Ann Nutr Metab *44* (2000) 135-138
32. *Krasinski SD, Russell RM, Samloff IM, Jacob RA, Dallal GE, McGandy RB, Hartz SC:* Fundic atrophic gastritis in an elderly population. Effect on hemoglobin and several serum nutritional indicators. J Am Geriatr Soc *34* (1986) 800-806
33. *Kwok T, Tang C, Woo J, Lai WK, Law LK, Pang CP:* Randomized trial of the effect of supplementation on the cognitive function of older people with subnormal cobalamin levels. Int. J. Geriatr. Psychiatry *13* (1998) 611-616
34. *Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, Liang HC, LaRue A, Baumgartner RN, Garry PJ:* Serum vitamin B_{12}, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: correlations with cognitive and affective functions. J Am Coll Nutr *19* (2000) 68-76
35. *Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH:* Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr *60* (1994) 2-11
36. *Logan RP, Walker MM:* ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of Helicobacter pylori infection. BMJ *323* (2001) 920-922
37. *Lökk J:* Association of vitamin B12, folate, homocysteine and cognition in the elderly. Scand J Nutr *47* (2003)132-138
38. *Martin DC, Francis J, Protetch J, Huff FJ:* Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report of a pilot study. J Am Geriatr Soc *40* (1992) 168-172
39. *Nilsson K, Gustafson L, Faldt R, Andersson A, Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, Hult-*

berg B: Hyperhomocysteinaemia - a common finding in a psychogeriatric population. Eur J Clin Invest *26* (1996) 853-859
40. *Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B:* The plasma homocysteine concentration is better than that of serum methylmalonic acid as a marker for sociopsychological performance in a psychogeriatric population. Clin Chem *46* (2000) 691-696
41. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B: Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. Int J Geriatr Psychiatry 16 (2001) 609-614
42. P*enninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP:* Vitamin B_{12} deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. Am J Psychiatry *157* (2000) 715-721
43. *Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, Lindenbaum J, Stabler SP:* High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. J Am Geriatr Soc *40* (1992) 1197-1204
44. *Peterson WL:* Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. N Engl J Med *324* (1991) 1043-1048
45. *Quinn K, Basu TK:* Folate and vitamin B_{12} status of the elderly. Eur J Clin Nutr *50* (1996) 340-342
46. *Rajan S, Wallace JI, Beresford SAA, Brodkin KI, Allan RA, Stabler SP:* Screening for cobalamin deficiency in geriatric outpatients: prevalence and influence of synthetic cobalamin intake. J Am Geriatr Soc *50* (2002) 624-630
47. *Raux E, Schubert HL, Warren MJ:* Biosynthesis of cobalamin (vitamin B_{12}): a bacterial conundrum. Cell Mol Life Sci *57* (2000) 1880-1893
48. *Riggs KM, Spiro A 3rd, Tucker K, Rush D:* Relations of vitamin B_{12}, vitamin B_6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. Am J Clin Nutr *63* (1996) 306-314
49. *Rosenberg IH:* B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function. Nutr Rev *59* (2001) S69-73
50. *Russell RM:* The aging process as a modifier of metabolism. Am J Clin Nutr *72* (2 Suppl) (2000) 529S-532S
51. *Russell RM:* Factors in aging that effect the bioavailability of nutrients. J Nutr *131* (4 Suppl) (2001) 1359S-61S
52. *Russell RM, Rasmussen H, Lichtenstein AH:* Modified food guide pyramid for people over seventy years of age. J Nutr *129* (1999) 751-753
53. *Saltzman JR, Russell RM:* Nutritional consequences of intestinal bacterial overgrowth. Compr Ther *20* (1994) 523-530
54. *Schumann K:* Interactions between drugs and vitamins at advanced age. Int J Vitam Nutr Res *69* (1999) 173-178
55. *Seal EC, Metz J, Flicker L, Melny J:* A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B_{12} supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B_{12} concentrations. J Am Geriatr Soc *50* (2002) 146-151
56. *Seetharam B, Yammani RR:* Cobalamin transport proteins and their cell-surface receptors. Expert Rev Mol Med *5* (2003) 1-18
57. *Seetharam B:* Receptor-mediated endocytosis of cobalamin (vitamin B_{12}). Annu Rev Nutr *19* (1999) 173-195
58. *Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH:* B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. Am J Clin Nutr *71* (2000) 614S-620S
59. *Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH:* Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA *270* (1993) 2693-2698
60. *Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA:* Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. N Engl J Med *346* (2002) 476-483
61. *Siurala M, Isokoski M, Varis K, Kekki M:* Prevalence of gastritis in a rural population. Bioptic study of subjects selected at random. Scand J Gastroenterol *3* (1968) 211-223
62. *Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH:* Vitamin B_{-12} deficiency in the elderly: current dilemmas. Am J Clin Nutr *66* (1997) 741-749
63. *Stabler SP:* Vitamin-12. In: *Bowman BA, Russell RM (eds):* Present Knowledge in Nutrition. Eight Edition, ILSI Press, Washington DC, pp. 230-240 (2001)
64. *Stehle P:* Ernährung älterer Menschen. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (Hrsg.): Ernährungsbericht 2000. Frankfurt am Main, S 147-178 (2000)
65. *Termanini B, Gibril F, Sutliff VE, Yu F, Venzon DJ, Jensen RT:* Effect of long-term gastric acid suppressive therapy on serum vitamin B_{12} levels in patients with Zollinger-Ellison syndrome. Am J Med *104* (1998) 422-430
66. T*oh BH, van Driel IR, Gleeson PA:* Pernicious anemia. N Engl J Med *337* (1997) 1441-1448
67. *Ubbink JB:* Assay methods for the measurement of total homocyst(e)ine in plasma. Semin Thromb Hemost *26* (2000) 233-241
68. *van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, Vingerhoets DM, Poels PJ, Kuin Y, Blom HJ, Hoefnagels WH:* Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin-deficient persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci *56* (2001) M775-M779
69. *Villako K, Tamm A, Savisaar E, Ruttas M:* Prevalence of antral and fundic gastritis in a randomly selected group of an Estonian rural population. Scand J Gastroenterol *11* (1976) 817-822
70. *Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A:* Homocysteine and cobalamin status in German vegans. Public Health Nutr (2004) (in Druck)
71. *Welch GN, Loscalzo J:* Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med *338* (1998) 1042-1050
72. *Wolters M, Hermann S, Hahn A:* B vitamins, homocysteine, and methylmalonic acid in elderly German women. Am J Clin Nutr *78* (2003) 765-72
73. *Wolters M, Ströhle A, Hahn A:* Altersassoziierte Veränderungen im Vitamin-B_{12}- und Folsäurestoffwechsel: Prävalenz, Ätiopathogenese und pathophysiologische Konsequenzen. Z Gerontol Geriatr (2004) (in Druck)
74. *Yao Y, Yao SL, Yao SS, Yao G, Lou W:* Prevalence of vitamin B12 deficiency among geriatric outpatients. J Fam Pract *35* (1992) 524-528

Für die Verfasser:
Prof. Dr. Andreas Hahn
Universität Hannover
Institut für Lebensmittelwissenschaft
Abteilung für Ernährungsphysiologie
und Humanernährung
Wunstorfer Str. 14
30453 Hannover
E-Mail:
andreas.hahn@lw.uni-hannover.de