

Mag-tarmstatus bästa diagnostikum vid misstänkt B₁₂-brist

Det saknas konsensus i frågan om hur man skall handlägga patienter med misstänkt B₁₂-brist/-malabsorption. Under det senaste decenniet har serummarkörerna för intracellulär B₁₂-brist, metylmalonsyra (MMA) och totalhomocystein (Hcy), av många förts fram som förstahandsanalyser vid dessa frågeställningar. Jämförande studier mellan olika metoder för identifiering av patienter som bör behandlas med B₁₂-substitution och som presenteras i denna artikel ifrågasätter emellertid värdet av dessa analyser och rekommenderar i stället markörer för atrofi av korpus-slemhinnan och tunntarmsvilli som förstahandsanalyser.

Orsaker till B₁₂-brist

För översikt av orsaker till B₁₂-brist se Faktaruta 1. Om man undantar patienter som genomgått ventrikelresektion, resektion av terminala ileum och patienter som varit veganer under flera år återstår bara ett fåtal tillstånd. Nilsson-Ehle [1] fann att omkring 85 procent av två populationer av icke mag-tarmopererade 70- och 75-åringar hade korpusatrofi som orsak till låga koncentrationer av serum-B₁₂. Liknande resultat har presenterats i två icke epidemiologiska material med manifest B₁₂-brist [2, 3]. Av 160 tidigare ej mag-tarmopererade undersökta patienter fann vi att närmare 90 procent av de 70 patienterna med patologiska fynd förenliga med B₁₂-brist/-malabsorption hade korpusatrofi som bakomliggande orsak medan de flesta övriga hade atrofi av duodenala villi som vid celiaki (se Tabell I) [4].

Omdiskuterad diagnostik

Diagnostik av vitamin B₁₂-brist eller snarare indikationerna för B₁₂-substitutionsbehandling har varit föremål för mycken diskussion under senare år. Ända fram till på 1980-talet baserades diagnostiken på en kombination av se-

Författare

ANDERS LINDGREN

med dr, överläkare, medicinkliniken, Borås lasarett.

FAKTARUTA 1

Orsaker till B₁₂-brist

1. Minskat intag med födan (vegandiet)
2. Malabsorption
 - Kronisk atrofisk gastrit
 - Celiaki
 - Mb Crohn-ileit
 - Bakteriell överväxt till tunntarmen
 - HIV-infektion (aids)
 - Binnikemask (numera mycket sällsynt i Sverige)
 - Ventrikelresektion (total, BII) samt resektion av terminala ileum

Tabell I. Undersökningsfynd hos 160 tidigare ej mag-tarmopererade patienter inremitterade på grund av misstänkt brist på vitamin B₁₂.

Diagnostiska fynd	Antal patienter
Korpusatrofi	
svår	35
måttlig	9
lätt	16
Måttlig korpusatrofi plus villusatrofi av slemhinna i duodenum	1
Villusatrofi av slemhinnan i duodenum	8
Korpusgastrit utan atrofi	40 ¹
Troligen Crohns sjukdom	1
Normala fynd	50
Totalt antal patienter	160

¹En av dessa patienter var immigrat från Indien och vegan. Patienten hade sannolikt B₁₂-brist men vägrade uppföljning.

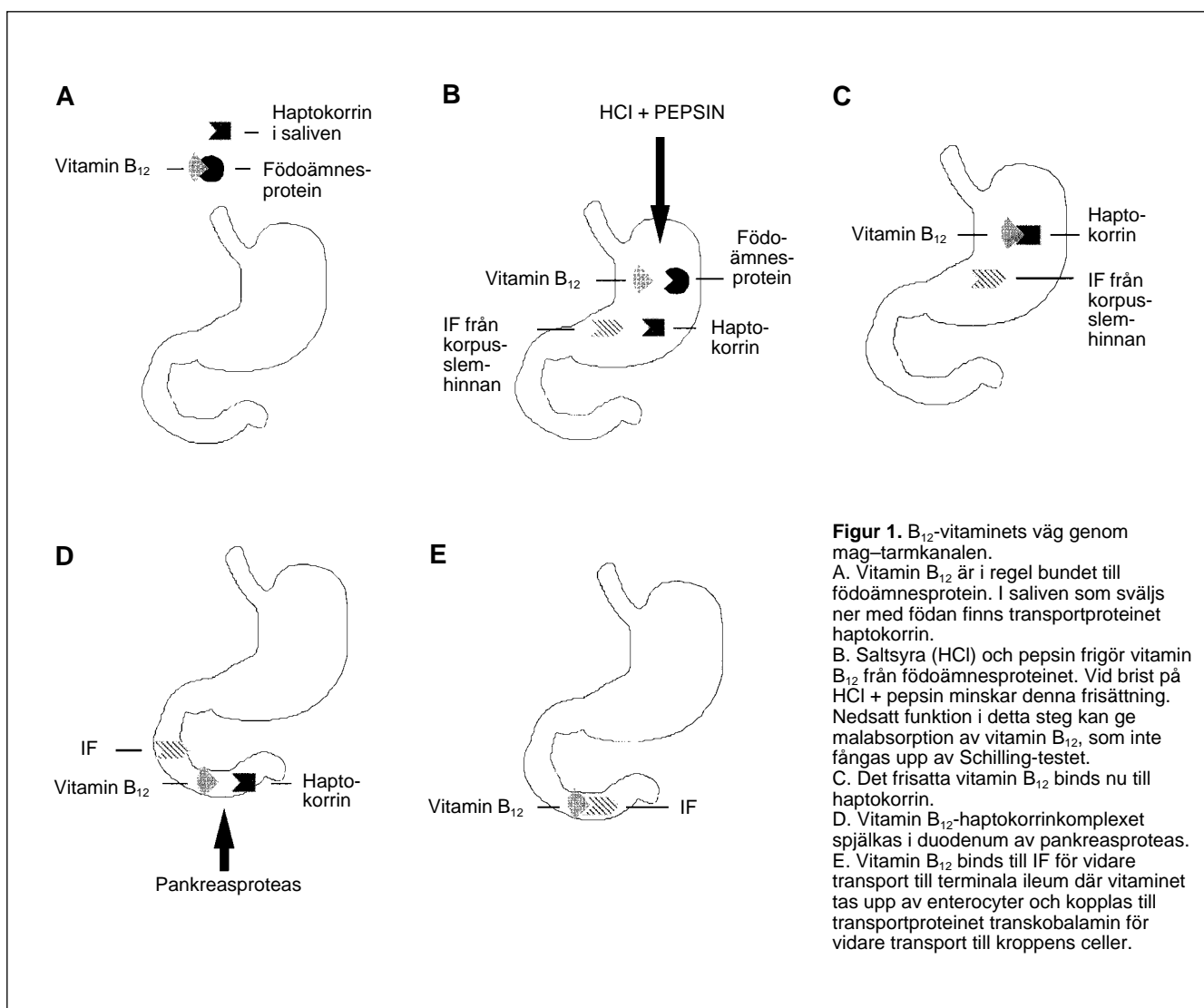
rumkoncentrationsbestämning av kobalamin, benmärgsmorfologi samt Schilling-test. I mitten av 1970-talet började man emellertid upptäcka patienter som uppenbarligen hade B₁₂-brist trots normala Schilling-test. Orsaken visades vara att vid hypoklorhydri med kvarstående produktion av intrinsic factor (IF) minskas frigörandet av vitaminet från proteiner i födan, till vilka det till största delen är bundet [5, 6]. Man får då inte tillräckligt med fritt vitamin, som kan bindas till haptokorrin och senare IF (se Figur 1). Schilling-testet, vid vilket vitaminet tillförs i fri

Sammanfattat

- Olika metoder för att identifiera vilka tidigare ej mag-tarmopererade patienter som bör sättas på vitamin B₁₂-substitution har jämförts.
- I de allra flesta fall är B₁₂-malabsorption/-brist orsakad av atrofi av ventrikelns korpus-slemhinna.
- Serumpepsinogen A kombinerat med serumgastrin eller serumpepsinogen C identifierar de allra flesta patienter med korpusatrofi och förhöjda serumkoncentrationer av metylmalonsyra (MMA) och totalhomocystein (Hcy) liksom en stor del av patienterna med korpusatrofi vilka ännu inte utvecklats B₁₂-brist.
- Då specificiteten för serum-MMA och -Hcy som markörer för B₁₂-brist synes vara lägre än tidigare antagits bör inte dessa användas för att fastställa diagnosen B₁₂-brist utan att man kunnat belägga en bakomliggande etiologisk diagnos.
- Patienter med nedsatt njurfunktion och misstänkt B₁₂-brist/-malabsorption bör i första hand utredas med gastroskopi med slemhinnebiopsier tagna från ventrikelns korpusdel och duodenum descendens.

form, fångar inte upp patienter med denna typ av malabsorption utan endast patienter med svår korpusatrofi med upphävd produktion av IF och patienter med B₁₂-malabsorption på tunntarmsnivå. Modifierade Schilling-test introducerades, i vilka vitamin B₁₂ tillfördes bundet till protein [7], men dessa har aldrig kommit i allmänt kliniskt bruk.

När man i slutet av 1970-talet visade att B₁₂-brist kan föreligga trots normala



Figur 1. B₁₂-vitaminets väg genom mag-tarmkanalen.
A. Vitamin B₁₂ är i regel bundet till födoämnesprotein. I saliven som sväljs ner med födan finns transportproteinet haptokorrin.
B. Saltsyra (HCl) och pepsin frigör vitamin B₁₂ från födoämnesprotein. Vid brist på HCl + pepsin minskar denna frisättning. Nedsatt funktion i detta steg kan ge malabsorption av vitamin B₁₂, som inte fångas upp av Schilling-testet.
C. Det frisatta vitamin B₁₂ binds nu till haptokorrin.
D. Vitamin B₁₂-haptokorrinkomplexet spjälkas i duodenum av pankreasproteas.
E. Vitamin B₁₂ binds till IF för vidare transport till terminala ileum där vitaminet tas upp av enterocyter och kopplas till transportproteinet transkobalamin för vidare transport till kroppens celler.

serumkoncentrationer av vitaminet [8], och i slutet av 1980-talet att brist kan ge neuropsykiatriska symtom utan samtidig anemi eller makrocytos [9], ökades osäkerheten ytterligare om hur patienter med B₁₂-brist skall identifieras.

Utvärdering av tillgängliga analysmetoder

Räddningen verkade komma i form av två nya serumanalyser, metylmalonsyra (MMA) och totalhomocystein (Hcy). Dessa är metaboliter, vilka tidigt ackumuleras vid intracellulär B₁₂-brist. I en mängd rapporter uppvisade dessa mycket större sensitivitet för B₁₂-brist än serum-B₁₂-analysen [10-18]. Serum-MMA och -Hcy är nu rutinmetoder också vid en rad svenska sjukhus. Det finns emellertid anledning att varna för okritiskt bruk av dessa analyser.

Vid medicinkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg har vi utvärderat de flesta tillgängliga metoder som kan användas för att identifiera patienter som bör behandlas med B₁₂-substitution [19-23]. Vi har begränsat oss till tidigare ej ventrikel- eller tunn-

tarmsopererade patienter. Resultaten av dessa studier presenteras i artikeln.

METODER

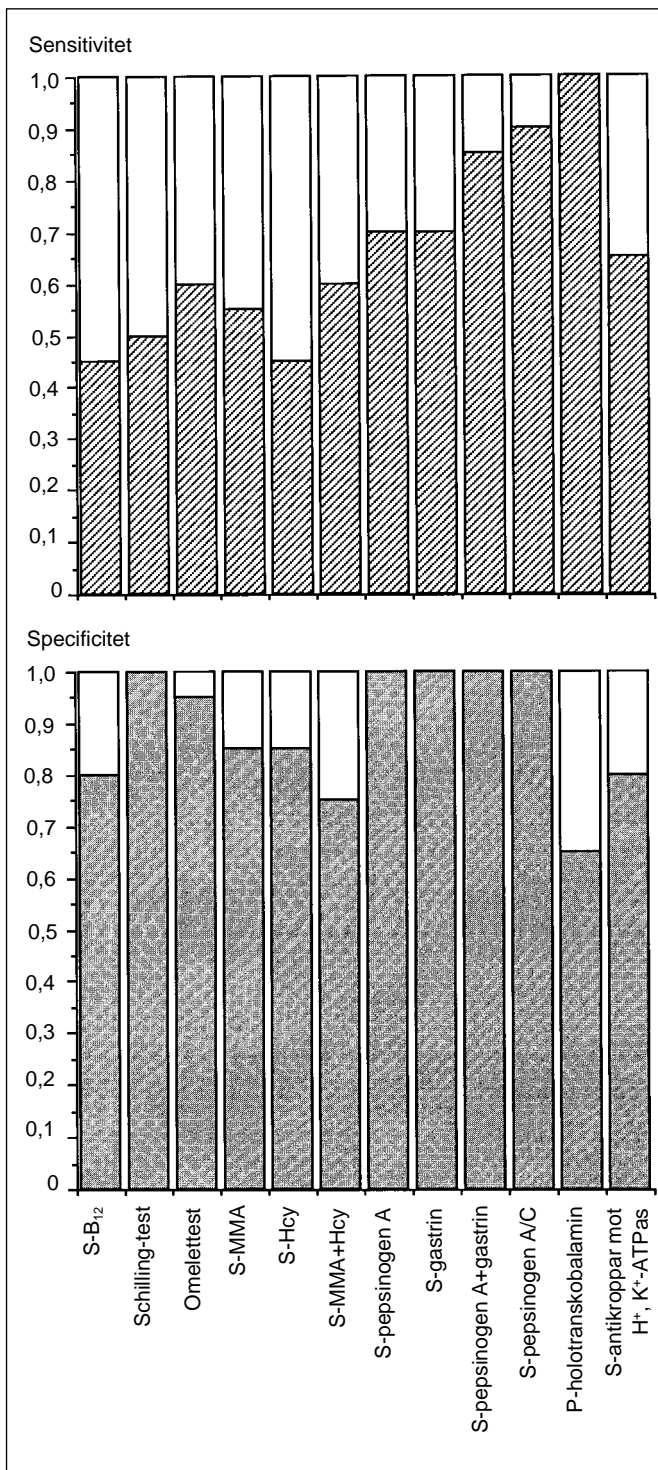
Konsekutiva patienter som inremitterats på grund av misstanke om B₁₂-brist och med åtminstone ett uppmätt serum-B₁₂ < 200 pmol/l (referensintervall 130–740 pmol/l) inkluderades i studien. Samtliga patienter undersöktes med gastroskopi, vid vilken tre slemhinnebiopsier togs från vardera duodenum descendens och ventrikelns korpudel. Biopsierna från ventrikeln klassificerades avseende atrofigrad enligt Sydney-systemet [24]. Alla patienterna genomgick dessutom ett dubbelisotop-Schilling-test, varvid absorptionen av fritt (traditionellt Schilling-test) och proteinbundet (i form av en omelett) vitamin B₁₂ mättes vid samma undersökningstillfälle med hjälp av två olika isotoper (⁵⁷Co respektive ⁵⁸Co) [19].

För biokemisk bedömning av ventrikelns korpudel analyserades serumkoncentrationerna av pepsinogen A (nedre referensvärdesgräns 30 µg/l),

gastrin (övre referensvärdesgräns 50 pmol/l) samt kvoten mellan serumpepsinogen A och pepsinogen C (nedre referensvärdesgräns 4,5), vilka samtliga har visats korrelera väl med korpusslemhinnans morfologi och funktion [25-28]. Vidare mättes antikroppar mot H⁺,K⁺-ATPAs (övre referensvärdesgräns 1,0 AU/l), vilket visats vara det viktigaste parietalcellsantigenet vid pernicios anemi [29]. I tidigare studier hade både serumpepsinogen A och antikroppar mot H⁺,K⁺-ATPAs visats ha en diagnostisk sensitivitet för svår korpussatrofi ≥ 0,90 [25, 27, 30, 31].

Alla patienter som inte satts in på B₁₂-substitution före studien undersöktes beträffande serum-MMA (övre referensvärdesgräns 0,40 µmol/l), serum-Hcy (övre referensvärdesgräns 13 µmol/l) samt plasmaholotranskobalamin (nedre referensvärdesgräns 35 pmol/l). Det sistnämnda utgör det metaboliskt aktiva vitamin B₁₂, som är bundet till transportproteinet transkobalamin och har föreslagits som ett känsligt test på negativ B₁₂-balans [32]. Holotranskobalamin utgör ca 10–30 procent av

ANNONS



Figur 2. Ungefärlig sensitivitet och specificitet för olika test eller kombinationer av test som kan användas för att identifiera patienter med korpusatrofi vid låga eller låga normala serumkoncentrationer av vitamin B₁₂ i serum. Omelettest = test för undersökning av absorption av proteinbundet vitamin B₁₂, S-MMA = serummetylmalonsyra, S-Hcy = serumtotalhomocystein, pepsinogen A/C = kvoten mellan serumpepsinogen A och serumpepsinogen C.

korpusatrofi, den absolut vanligaste orsaken till B₁₂-brist/-malabsorption, illustreras i Figur 2. Anmärkningsvärd är den stora andelen patienter med förhöjda koncentrationer av serum-MMA och -Hcy bland patienterna som saknade förändringar i mag-tarmkanalen förenliga med B₁₂-malabsorption. Dessa patienter hade dessutom normala serumkreatinin, och vi kunde inte heller påvisa andra faktorer som rapporterats kunna påverka utfallet av dessa test (Se Faktaruta 2) [33-42].

Praktiskt taget alla patienter, även de med tillstånd ej förenliga med B₁₂-malabsorption, sjönk i sina serum-MMA och -Hcy-koncentrationer efter tillförelse av vitamin B₁₂ [20].

Av de patienter som hade serum-B₁₂-koncentrationer under beslutsgränsen (<130 pmol/l) fann man förändringar i mag-tarmkanalen förenliga med B₁₂-malabsorption hos 60 procent medan 30 procent av patienterna med serumkoncentrationer 130-200 pmol/l hade sådana förändringar [4].

Praktiskt taget alla patienter med korpusatrofi och förhöjda koncentrationer av serum-MMA och/eller -Hcy hade lågt serumpepsinogen A och/eller högt serumgastrin (22 av 25 patienter) och låg kvot (<4,5) mellan serumpepsinogen A och pepsinogen C (20 av 20 patienter). Båda dessa kombinationer av test för diagnostik av korpusatrofi identifierade

FAKTARUTA 2

Faktorer förutom B₁₂-brist som rapporterats kunna ge förhöjd serumkoncentration av metylmalonsyra (MMA)

Nedsatt njurfunktion
Graviditet
Rubbad tyroideafunktion

Faktorer förutom B₁₂-brist som rapporterats kunna ge förhöjd serumkoncentration av totalhomocystein (Hcy)

Folatbrist
Pyrodoxin(vitamin B₆)-brist
Nedsatt njurfunktion
Cystathionin β-syntasbrist
Termolabilt 5, 10-metylentetrahydrofolatreduktas
Rubbad tyroideafunktion
Psoriasis
Leukemi
Solida tumörer
Inflammatorisk tarmsjukdom

Läkemedel

Metotrexat
Isoniazid
Hydralazin
Fenytoin
Karbamazepin
Metformin

den totala mängden B₁₂ i plasma. Alla patienter som inte redan satts in på B₁₂-behandling fick 6 × 1 mg vitamin B₁₂ intramuskulärt, varefter nya prov på metabolitkoncentrationerna togs en månad efter första undersökningstillfället.

För närmare beskrivning av de olika metoderna hänvisas till respektive arbeten [19-23].

Medianvärdet för serum-B₁₂-koncentrationen hos de 112 patienter som kom till vår klinik innan de satts på B₁₂-behandling var 138 pmol/l hos inremitterade och 152 pmol/l vid uppföljande

besök på vår klinik. Endast två patienter hade Hb <100 g/l och fyra hade förhöjt MCV (>102 fl) orsakat av B₁₂-brist. Den undersökta populationen avspeglar därför väl den man så ofta stöter på i den kliniska vardagen med lätt sänkt Hb eller lättare neurologiska symtom, där bestämning av serum-B₁₂ hör till rutinen.

RESULTAT

Jämförelsen mellan de olika metodernas sensitivitet och specificitet när det gäller att identifiera patienter med

dessutom tre fjärdedelar respektive två tredjedelar av patienterna med korpusatrofi med normala koncentrationer av serum-MMA och -Hcy [21].

DISKUSSION

Diagnostik av B₁₂-brist hos patienter med låga serumkoncentrationer av vitaminet och makrocytär anemi innebär i regel inga större kliniska problem. Svårigheterna uppkommer först när man finner patienter med lätt sänkta Hb-värden eller neurologiska symtom förenliga med B₁₂-brist och en uppmätt serumkoncentration av kobalaminer runt nedre beslutsgränsen. Frågan uppstår då om den uppmätta serumkoncentrationen är ett uttryck för brist, negativ B₁₂-balans där brist ännu inte utvecklats eller helt enkelt är individens normala koncentration i Gaussfördelningens nedre del. Kan man då påvisa morfologiska förändringar i mag-tarmkanalen förenliga med B₁₂-malabsorption stärker detta misstanken att patienten har en B₁₂-brist.

Detta resonemang är i sig inte nytt utan motiverade tidigare användandet av Schilling-testet under flera decennier, men skillnaden är att serumpepsinogen A i kombination med serumgastrin eller serumpepsinogen C har större sensitivitet när det gäller att identifiera patienter med korpusatrofi och är dessutom enklare att använda. En stor fördel med användandet av dessa serummarkörer för korpusatrofi är att de identifierar praktiskt taget alla patienter med B₁₂-brist orsakad av korpusatrofi samt dessutom en stor andel av patienterna med korpusatrofi utan brist men med stor risk för att utveckla sådan om inte substitutionsbehandling sätts in. Normala koncentrationer av serum-MMA och -Hcy utesluter brist vid själva provtagningstillfället men säger inget om huruvida ett serum-B₁₂ i underkant är tecken på malabsorption eller inte.

Det synes klart visat att metabolit-testen har en stor sensitivitet för tidig intracellulär B₁₂-brist [2, 3, 10, 14, 18]. Specificiteten däremot har inte studerats lika ingående, utan här har metodernas förespråkare lutat sig mot det faktum att metabolitkoncentrationerna faller efter B₁₂-behandling och tagit detta som intäkt för att förhöjningen verkligen orsakats av B₁₂-brist [11, 16, 17, 34, 43, 44]. Denna bevisföring måste allvarligt ifrågasättas då det nu visats att metabolitkoncentrationerna faller även hos helt friska individer efter behandling [20].

Andra faktorer än B₁₂-brist kan ge förhöjt S-MMA och S-Hcy

I samma studie fann man dessutom att ca 15 procent av patienterna med nor-

mal slemhinne morfologi i ventrikel och duodenum och dessutom normalt Schilling-test (vilket med stor sannolikhet utesluter B₁₂-malabsorption) hade förhöjda serumkoncentrationer av vardera MMA och Hcy utan att man kunde finna någon tänkbar förklaring härtill (Faktaruta 2). Prevalensen termolabilt 5,10-metylentetrahydrofolatreduktas, ett tillstånd som ger hyperhomocysteinemi, har beräknats till 12 procent i den vita befolkningen [45]. Motsvarande siffra för cystationin β-syntasbrist, som i heterozygot form ger förhöjd koncentration av serum-Hcy utan symtom som vid den homozygota formen, har rapporterats till 1/70–1/290 [37].

Eftersom vi inte har någon metod att enkelt diagnostisera dessa tillstånd finns alltid risken att man misstolkar ett isolerat förhöjt serum-Hcy som B₁₂-brist. Det är också viktigt att känna till att patienter med inflammatorisk tarmsjukdom har hög förekomst av hyperhomocysteinemi (17,5 procent vid ulcerös kolit och 16,8 procent vid Mb Crohn jämfört med 7,3 procent i kontrollgruppen) [46] och att detta åtminstone delvis kan hänföras till ökad prevalens av termolabilt 5,10-metylentetrahydrofolatreduktas bland patienterna med dessa sjukdomar [47].

Det andra viktiga tillståndet som kan ge B₁₂-brist är villusatrofi i tunntarmens slemhinna, vilket i de flesta fall är liktydigt med celiaki. Detta tillstånd fångas numera upp medelst analys av gliadin- och endomysieantikroppar [48, 49].

Självfallet bör man vid varje fall av misstänkt B₁₂-brist efterhöra om patienten är vegan och om patienten har mag-tarmsymtom som bör leda till utredning avseende exempelvis Mb Crohn eller bakteriell överväxt till tunntarmen.

Som framgår av Tabell I har vi inkluderat även patienter med måttlig och lätt korpusatrofi som orsak till B₁₂-brist och detta av den anledningen att en stor andel av dessa patienter hade förhöjda koncentrationer av serum-MMA och/eller -Hcy och att dessa patientgrupper också visade sig ha signifikant sänkta nivåer av plasmaholotranskobalamin (men inte serum-B₁₂) jämfört med gruppen med normal korpusatrofi [23]. Det bedömdes därför som troligt att även lätt-måttlig korpusatrofi skulle kunna leda till B₁₂-malabsorption och B₁₂-brist. Om man emellertid väljer att bara betrakta svår korpusatrofi som orsak till B₁₂-brist blir relationerna mellan de olika testens prestanda i stort sett oförändrade [21].

Det är viktigt att känna till att både serummarkörerna för korpusatrofi och intracellulär brist påverkas av nedsatt njurfunktion. Serumkoncentrationerna av MMA och Hcy stiger, vilket således kan

misstolkas som vitamin B₁₂-brist. På samma sätt stiger serumgastrin och kan skenbart ge intryck av korpusatrofi medan serumpepsinogen blir falskt normalt. Patienter med förhöjt serumkreatinin och misstänkt B₁₂-brist undersöks därför bäst med gastroskopi där minst tre biopsier bör tas från vardera duodenum descendens och ventrikelns korpusdel.

Ett lågt S-B₁₂-värde måste inte betyda brist på vitaminet

Studien visar också att ett lågt serum-B₁₂-värde inte alls behöver innebära brist eller malabsorption av vitaminet, eftersom ca 40 procent av patienterna med ett initialt lågt värde inte hade någon tarmsjukdom, som gav upphov till B₁₂-malabsorption. Det är således viktigt att man utreder dessa patienter liksom det är viktigt att utreda även patienter som har en serumkoncentration av vitamin B₁₂ mellan 130 och 200, eftersom ca 30 procent av patienterna inom detta område i studien hade tillstånd förenliga med malabsorption.

Serumanalyser bör kombineras med etiologisk diagnos

Sammanfattningsvis torde serumpepsinogen A i kombination med serumgastrin eller pepsinogen C vara förstahandsanalyser tillsammans med bestämning av antikroppar mot endomysium och/eller gliadin vid värdering av tidigare ej ventrikel- eller tunntarmsopererade patienter med misstänkt B₁₂-brist och subnormala eller låga normala serumkoncentrationer. Ett flertal faktorer som inte är relaterade till B₁₂-brist tycks kunna ge ökade serumkoncentrationer av MMA och Hcy, varför dessa test inte bör användas utan att man vid förhöjda koncentrationer samtidigt fastställer en bakomliggande etiologisk diagnos.

Referenser

7. Doscherholmen A, Silvis S, McMahon J. Dual isotope Schilling test for measuring absorption of food-bound and free vitamin B₁₂ simultaneously. *Am J Clin Pathol* 1983; 80: 490-5.
8. Kolhouse JF, Kondo H, Allen NC, Podell E, Allen RH. Cobalamin analogues are present in human plasma and can mask cobalamin deficiency because current radioisotope dilution assays are not specific for true cobalamin. *N Engl J Med* 1978; 299: 785-92.
9. Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JCM, Garrett TJ, Podell ER et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-8.
13. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 2-11.
18. Moelby L, Rasmussen K, Jensen MK, Pedersen KO. The relationship between clinically confirmed cobalamin deficiency and

serum methylmalonic acid. *J Intern Med* 1990; 228: 373-8.

19. Lindgren A, Bagge E, Cederblad Å, Nilsson O, Persson H, Kilander AF. Schilling and protein-bound cobalamin absorption tests are poor instruments for diagnosing cobalamin malabsorption. *J Intern Med* 1997; 241: 477-84.
20. Lindgren A, Swolin B, Nilsson O, Johansson KW, Kilander AF. Serum methylmalonic acid and total homocysteine in patients with suspected cobalamin deficiency. A clinical study based on gastrointestinal histopathological findings. *Am J Hematol* 1997; 56: 230-8.
21. Lindgren A, Lindstedt G, Kilander AF. Advantages of serum pepsinogen A combined with gastrin or pepsinogen C as first-line analytes in the evaluation of suspected cobalamin deficiency. A study in patients previously not subjected to gastrointestinal surgery. *J Intern Med* 1998; 244: 341-9.
22. Lindgren A, Burman PAFK, Nilsson OGL. Serum antibodies to H⁺K⁺-ATPase, serum pepsinogen A and *Helicobacter pylori* in relation to gastric mucosa morphology in patients with low or low-normal concentrations of serum cobalamins. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 583-8.
23. Lindgren A, Kilander A, Bagge E, Nexø E. Holotranscobalamin – a sensitive marker of cobalamin malabsorption. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 321-9.
25. Samloff M, Varis K, Ihämäki T, Siurala M, Rotter JI. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83: 204-9.
26. Lindstedt G, Olbe L, Kilander AF, Armbrrecht U, Jagenburg R, Runsteen D et al. Analytical and clinical evaluation of a radioimmunoassay for gastrin. *Clin Chem* 1985; 31: 76-82.
28. Borch K, Axelsson CK, Halgreen M, Damkjaer Nielsen M, Ledin T, Szesci PB. The ratio of pepsinogen A to pepsinogen C: A sensitive test for atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 870-6.
29. Karlsson FA, Burman P, Lööf L, Mårdh S. Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia is the acid-producing H⁺K⁺-adenosine triphosphatase of the stomach. *J Clin Invest* 1988; 81: 475-9.
31. Burman P, Karlsson FA, Lööf L, Szesci PB, Borch K. H⁺K⁺-ATPase antibodies in autoimmune gastritis: Observations on the development of pernicious anemia. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 207-14.
32. Herzlich B, Herbert V. Depletion of serum holotranscobalamin II. An early sign of negative vitamin B₁₂ balance. *Lab Invest* 1988; 58: 332-7.
37. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989; 115: 473-501.
40. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP. Total homocysteine in plasma or serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-79.
41. Chong YY, Gupta MK, Jacobsen DW, Green R. Serum homocysteine and methylmalonic acid are not reliable indicators of cobalamin or folate deficiency in patients with abnormal thyroid function. *Blood* 1993; 82: 94a (abstract).
43. Rasmussen K, Möller J, Östergaard K, Östergaard Kristensen M, Jensen J. Methylmalonic acid concentrations in serum of normal subjects: Biological variability and effect of oral L-isoleucine loads before and after intramuscular administration of cobalamin. *Clin Chem* 1990; 36: 1295-9.
45. Brattström L, Zhang Y, Hurtig M, Refsum

H, Ostensson S, Fransson L et al. A common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and longevity. *Atherosclerosis* 1998; 141: 315-9.

En fullständig referenslista kan erhållas från Anders Lindgren, Medicinkliniken, Borås lasarett, 501 82 Borås.

Summary

Evaluation of test methods. GI-workup best method of diagnosis in suspected B₁₂-deficiency

Anders Lindgren

Läkartidningen 2000; 97: 3987-92.

In the great majority of cases vitamin B₁₂ deficiency is caused by chronic atrophic gastritis. This study has compared several different tests for the identification of patients for whom substitution therapy is needed or warranted. It is concluded that serum tests reflecting the state of the gastric body mucosa (serum pepsinogen A combined with serum gastrin or serum pepsinogen C) appear to be the logical first step in the workup of these patients in terms of high sensitivity and superior specificity as compared with other tests.

Correspondence: Anders Lindgren, Dept of Internal Medicine, Borås Central Hospital, S-501 82 Borås, Sweden.

E-mail: anders.al.lindgren@vgregion.se

Palliativ medicin är vetenskapen som den palliativa vården grundar sig på, dvs utbildningen, utvecklingen och forskningen.

I *Läkartidningen* har under 1999 och 2000 publicerats 15 artiklar som belyser palliativ vård från olika sidor. Dessa har samlats i ett särtryck som kan beställas med kupongen nedan.

Priset är 80 kronor.

Palliativ medicin



Beställer härmed.....ex av "Palliativ medicin"

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till **LÄKARTIDNINGEN**
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se