

Vitamina B₁₂ y folato en adultos mayores urbanos no institucionalizados

Abraham Ramírez Pereda, Bertha I. Pacheco, Humberto Astiazarán-García, Julián Esparza-Romero y Heliodoro Alemán-Mateo

Departamento de Nutrición Humana. Coordinación de Nutrición. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. (CIAD, A.C.). Hermosillo, Sonora, México

RESUMEN. Las deficiencias de vitamina B₁₂ y folato constituyen las mayores determinantes nutricionales de hiperhomocisteinemia y esta última a su vez, es un factor independiente de riesgo cardiovascular. En México existe poca información respecto al estado de nutrición de vitamina B₁₂ y niveles séricos de folato en los adultos mayores. Se evaluó el estado de nutrición de vitamina B₁₂ y niveles séricos de folato en adultos mayores urbanos no institucionalizados. El diseño del estudio fue transversal con una muestra no probabilística de 100 voluntarios =60 años de ambos sexos. Se determinaron las concentraciones séricas de vitamina B₁₂ y folato, así como indicadores bioquímicos y antropométricos. De acuerdo al estado de sérico de las vitaminas evaluadas, el 30% presentó deficiencia de vitamina B₁₂, 52% un estado adecuado y 18% niveles elevados. Ningún sujeto presentó deficiencia de folato; sin embargo, una alta proporción (62%) mostró niveles elevados. Los hombres mostraron niveles significativamente menores de vitamina B₁₂, reflejándose también en una mayor prevalencia de deficiencia. Se concluye que la deficiencia de vitamina B₁₂ fue alta en la muestra estudiada, no siendo así para el folato. La deficiencia de vitamina B₁₂ podría ser un problema de salud pública importante en este grupo etario a nivel nacional debido a causas no dietarias. Se recomienda realizar estudios representativos sobre el estado de nutrición de vitamina B₁₂ y explorar causas y consecuencias de la deficiencia tanto nutricionales como las no nutricionales o dietarias. Debido a la naturaleza del estudio y el tamaño de la muestra los resultados deberán ser vistos con precaución al momento de hacer generalizaciones.

Palabras clave: Folato, deficiencia de vitamina B₁₂, cobalamina, adultos mayores.

INTRODUCCION

La vitamina B₁₂ (vit-B₁₂) y el ácido fólico son dos micronutrientes importantes para la nutrición humana. La cianocobalamina o vit-B₁₂ es esencial para la síntesis de hemoglobina y maduración de células, particularmente sanguíneas, así como para mantener un buen estado del sistema nervioso (1). Por su parte, el ácido fólico también

SUMMARY. Vitamin B₁₂ and folate in non-institutionalized urban older people. Vitamin B₁₂ and folate deficiencies are the main nutritional determinants of hyperhomocysteinemia, which is an independent risk factor for cardiovascular diseases. There is scarce information about nutritional status on vitamin B₁₂ and serum levels of folate in Mexican older people. The objective was to evaluate the nutritional status of vitamin B₁₂ and folic acid concentration in non-institutionalized, urban elderly men and women subjects. One hundred volunteers over 60 years were included in this cross-sectional study. Serum levels of vitamin B₁₂ and folate were measured. In addition some biochemical and anthropometric indicators were also evaluated. Considering serum values of vitamin, 30% had vitamin B₁₂ deficiency, 52% normal status and 18% with high levels. None subjects had folic acid deficiency, by the contrary, a high proportion (62%) showed elevated levels in serum. There was an effect of sex on vitamin B₁₂ status. Elderly men showed significantly lower levels of vitamin B₁₂, and it was according with significant higher prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in this group as compared with the women group. The high proportion of vitamin B₁₂ deficiency found in this study underline a possible public health problem and guarantee further survey-studies about vitamin B₁₂ status and to explore causes and consequences of the deficiency. Finally, due the sample size and the design of the study, the results must be seen with caution and not try to generalize.

Key words: Folate, vitamin B₁₂ deficiency, cobalamin, older people.

participa en la diferenciación de las células sanguíneas y es un componente de las enzimas necesarias para la formación de glóbulos rojos. Así mismo, previene defectos de nacimiento en el cerebro y tubo neural (2).

Recientemente se ha puesto un mayor interés en la vit-B₁₂ debido a las diversas formas de manifestaciones subclínicas y a la alta prevalencia de deficiencia entre la población geriátrica. Se ha reportado que bajos niveles de vit-B₁₂ y folato son factores de riesgo independiente de demencia y parecen estar implicados en la fisiopatología del Alzheimer, así como factores de riesgo cardiovascular vía hiperhomocisteinemia (3-5). Con respecto a la deficiencia de vit-B₁₂, en países

La presente investigación se realizó con el apoyo de CONACYT (J37891-M) y del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C.

desarrollados se han reportado prevalencias de alrededor del 30 al 40% en adultos mayores (6). Algunos investigadores han reportado que la deficiencia es mayor en hombres (7,8). En México, la prevalencia de esta deficiencia es alrededor de 19-41% en adultos y en niños (9) y no se cuenta con la información en el grupo etario de adultos mayores a pesar ser una población susceptible de riesgo de deficiencia.

Se ha reportado que bajos niveles plasmáticos de vit-B₁₂ en adultos mayores puede deberse a una baja ingestión (1). Sin embargo, algunos estudios realizados en países desarrollados muestran que la ingestión dietaria excede las recomendaciones diarias aceptadas (10). No obstante, se reconoce que a pesar de la suficiente cantidad de vit-B₁₂ en la dieta, puede haber riesgo de deficiencia a causa de problemas de absorción a nivel del aparato digestivo (11) asociados a la edad. Por ejemplo, en el estómago se puede presentar aclorhidria y algunas patologías como la anemia perniciosa, las cuales interfieren o agravan la absorción de vit-B₁₂ (8). La anemia perniciosa es una enfermedad caracterizada por una atrofia gástrica severa con aclorhidria, ausencia o disminución del factor intrínseco y es considerada como una causa clásica de deficiencia de vitamina B₁₂. Sin embargo, la prevalencia reportada para adultos mayores es menor del 1% (12).

Recientemente, la mala absorción de cobalamina unida a los alimentos se ha sugerido como una causa importante de deficiencia (1) y esta puede ser ocasionada tanto por la gastritis atrófica como por la no atrófica asociadas a *Helicobacter pylori* (13,14). Se piensa que existen otras causas de deficiencia de vit-B₁₂ como sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado (11), uso de medicamentos (1) y algunas enfermedades (11). No obstante, estas últimas tres causas y la anemia perniciosa no afectan de manera importante el estado de nutrición de vit-B₁₂.

En países emergentes el consumo de vit-B₁₂ puede ser inadecuado debido a los altos costos de los alimentos portadores. No siendo así para el caso de ácido fólico debido a la fortificación, generalmente reglamentada de las harinas y cereales con la finalidad de incrementar el consumo de esta vitamina en mujeres embarazadas y prevenir los defectos del tubo neural al nacimiento (15). En México, desde 1997 se implementó el proceso de enriquecimiento de harinas con ácido fólico y otras vitaminas del complejo B, así como zinc y hierro. Lo cual podría reflejarse en niveles adecuados de folato tanto en suero como en eritrocitos. Actualmente, en México existe poca información respecto al estado de nutrición de la vit-B₁₂ y folato en el grupo de adultos mayores. Por ello, el objetivo de este trabajo fue evaluar el estado de nutrición de la vit-B₁₂ y niveles séricos de folato en un grupo de adultos mayores urbanos no institucionalizados. De manera secundaria, se planteó evaluar el efecto del sexo sobre el estado de nutrición de dichas vitaminas.

METODOS

En estudio transversal no probabilístico se incluyeron 100 adultos mayores de 60 años saludables, no institucionalizados y con independencia física. Los voluntarios se contactaron en lugares de reuniones, al visitar hogares, en centros comerciales y por recomendación de los mismos voluntarios. Durante el primer contacto, se les preguntó su estado de salud, los sujetos refirieron no tener enfermedad coronaria, hipertensión, diabetes tipo 2, artritis y pérdida de peso reciente, así como no utilizar suplementos vitamínicos. Para comprobar su estado de salud se realizó un examen médico general, análisis general de orina, perfil de lípidos y la prueba oral de tolerancia a la glucosa. Adicionalmente, no consumían medicamentos que interfirieran con el transporte y utilización de vit-B₁₂ y el folato. Tampoco tenían antecedentes de causas especiales de mal absorción intestinal y vegetarianismo. Los voluntarios firmaron el formato de consentimiento aprobado por el Comité de Ética del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD, A.C.). El estudio se realizó en la ciudad de Hermosillo, Sonora, México, durante los meses de Septiembre-Diciembre del 2003 y Febrero-Mayo del 2004.

A cada sujeto en condiciones de ayuno se le tomó una muestra de sangre de 10 mL para las diferentes determinaciones entre ellas la cuantificación de vit-B₁₂, folato, hemoglobina y hematocrito. Las muestras se obtuvieron por punción venosa con agujas estériles vacutainer (Becton Dickson de 21G x 38 mm) ayudados por un torniquete y limpiando el área previamente con una torunda con alcohol. La sangre se depositó en tubos estériles (BD Vacutainer) con y sin anticoagulante y cubiertos con papel aluminio. Los tubos se homogenizaron manualmente durante cinco segundos. Una vez obtenida la muestra de sangre, se centrifugó a 5000 Xg por 10 minutos a 4°C, en una centrifuga marca IEC Centra GP-8R, en una habitación con luz roja para evitar la fotólisis de las vitaminas durante el proceso de separación del suero del paquete globular. Los sobrenadantes se colocaron en tubos de vidrio Wheaton de 4 mL de capacidad, se etiquetaron y se refrigeraron a -70 grados centígrados para su posterior análisis.

La determinación simultánea de vit-B₁₂ y ácido fólico en suero se realizó por radioensayo (-Solid Phase No Boil Dualconunt- Diagnostic products corp. DPC. USA). La concentración de ambas vitaminas fue obtenida a partir del número de cuentas por minuto en un contador gamma (Iso-Data, IL USA), calculándola a partir de estándares conocidos. Se consideraron valores normales entre 150 y 700 pmol/L (200-950 pg/mL) para vit-B₁₂ y de 3 a 17 ng/mL (7-39 nmol/L) para ácido fólico (valores recomendados por el fabricante). Los valores inferiores y superiores a los valores normales se consideraron como deficiencia y exceso, respectivamente. La hemoglobina en sangre venosa se determinó en ayuno

por el hemoglobímetro (HemoCue AB, Angelholm, Suecia). Se consideraron los valores de hemoglobina de >13.8 g/dL y >12.1 g/dL en hombre y en mujeres, respectivamente como normales.

Con el fin de evaluar el estado general de nutrición de los voluntarios se midió el peso, la talla y se calculó índice de masa corporal (IMC, kg/m²). El peso se tomó con una balanza electrónica digital de 0 a 150 ± 0.05 kg de capacidad (ADN FV-150 K, Japón) y la talla con un estadiómetro Holtain (Holtain Limited, Dyfed, Britain). El peso y la talla se midieron de acuerdo a la técnica de Durnin (16). Para la clasificación de bajo peso, normal, sobrepeso y obesidad se consideraron los puntos de corte para adultos de <18.5, 18.5-24.9, =25-29.9 y >30 kg/m², respectivamente (17). Se utilizaron estos puntos de corte debido a que no hay en la actualidad un consenso sobre los puntos de corte de IMC para la población de >60 años.

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico NCSS 2001. Para evaluar el efecto del sexo sobre las variables de interés se utilizó una prueba t para dos muestras independientes, para aquellas variables de comportamiento normal y la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para las variables no distribuidas normalmente. Los valores se reportan como media ± desviación estándar y como medianas (95% intervalo de confianza), respectivamente. Para analizar las diferencias en proporciones de la deficiencia de vitamina B₁₂ por sexo se utilizó una prueba de ji cuadrada (χ^2). La significancia estadística se consideró a una $p < 0.05$

RESULTADOS

Se presentan resultados de 100 sujetos independientes mayores de 60 años del Noroeste de México. La edad y las características antropométricas, así como los valores promedios de vitaminas séricas se presentan en la Tabla 1. Considerando los valores de IMC se encontró que un voluntario presentó bajo peso (IMC <18.5), 28 estuvieron dentro del rango normal (IMC entre 18.5-24.9), 50 presentaron sobrepeso (IMC =25-29.9) y 21 obesidad (IMC >30). El valor promedio de hemoglobina se encontró dentro del rango normal, sin embargo a nivel individual 5 hombres y una mujer presentaron una hemoglobina por debajo de los puntos de corte. Con respecto a los niveles séricos de la vit-B₁₂, 30% presentó valores considerados como deficiencia, 52% presentó un estado adecuado y 18% niveles elevados. Los adultos mayores con deficiencia de vit-B₁₂ tenían un IMC en el rango de 24-35.7 kg/m². La prevalencia de deficiencia de vit-B₁₂ fue significativamente mayor en hombres ($p < 0.05$) (Figura 1). Para el folato, el 38% presentó valores normales y 62% presentó valores considerados como exceso. Al comparar las medianas de la vit-B₁₂ entre los sujetos se encontró un efecto del sexo (Tabla 1), los hombres presentaron niveles significativamente menores que las mujeres, no siendo así para el folato. Este mismo comportamiento se observó para los sujetos en el rango normal de vitamina B₁₂ (Tabla 2).

TABLA 1
Edad, parámetros antropométricos y bioquímicos de adultos mayores †

	Sexo		Total n=100
	Mujeres n=50	Hombres n=50	
Edad, años	68.1 ± 6.0	67.3 ± 5.6	67.7 ± 5.8
Peso, kg	65.6 ± 12.2	77.8 ± 12.3*	71.4 ± 13.8
Talla, cm	155.1 ± 5.6	169.5 ± 6.7*	162.3 ± 9.4
IMC, kg/m ²	26.9 ± 4.6	26.9 ± 3.1	26.9 ± 3.9
Hemoglobina (g/dL)	13.7 ± 1.2	14.6 ± 1.3*	14.2 ± 1.3
Vitamina B ₁₂ , pmol/L ‡	292.1 (217.8, 377.4)	169.8 (140.4, 207.1)*	217.8 (180.3, 250.7)
Folato sérico, ng/mL ‡	20.0 (15.0, 27.2)	19.5 (17.8, 23.5)	19.8 (17.3, 22.5)

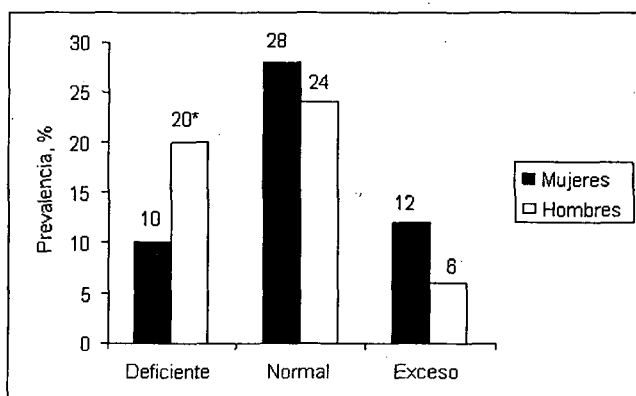
†Media ± Desviación estándar. ‡Mediana y rangos para variables de comportamiento no normal. IMC= Índice de masa corporal. * $p < 0.05$.

TABLA 2
Valores séricos de vitamina B₁₂ y folato en adultos mayores (n=100)

	Mujeres mediana (ICI, ICS)	Hombres mediana (ICI, ICS)	Total mediana (ICI, ICS)
Vitamina B ₁₂			
Deficiente (<150 pmol/L)	123.0 (78.8, 142.3)	117.1 (96.3, 133.0)	117.1 (97.8, 132.9)
Normal (150-700 pmol/L)	270.0 (217.8, 331.6)	216.7 (171.5, 250.7)*	235.1 (205.0, 256.9)
Elevado (> 700 pmol/L)	8.0x10 ⁴ (1.4x10 ³ , 6.5x10 ⁵)	9.8x10 ³ (7.7x10 ² , 2.1x10 ⁵)	8.0x10 ³ (2.0x10 ³ , 65.x10 ⁴)
Folato			
Deficiente (< 3 ng/mL)	—	—	—
Normal (3-17 ng/mL)	12.6 (9.5, 13.8)	13.5 (10.1, 14.7)	12.8 (11.5, 13.8)
Elevado (> 17 ng/mL)	30.1 (22.5, 37.7)	25.1 (20.2, 30.6)	28.4 (22.8, 32.2)

Los resultados se presentan como medianas (intervalo de confianza inferior, intervalo de confianza superior). *Diferencia significativa por sexo ($p < 0.05$) utilizando una prueba no paramétrica para muestras independientes (Mann-Whitney). ICI, ICS = intervalos de confianza inferior y superior respectivamente.

FIGURA 1
Estado de nutrición de vitamina B₁₂ en hombres y mujeres.
* $p < 0.05$



DISCUSION

En este estudio se encontró que el 30% de los adultos mayores presentaron deficiencia de vit-B₁₂, al utilizar el punto de corte de <150 pmol/L para su diagnóstico y el cual ha sido propuesto por algunos investigadores (18-20). Es importante señalar que en este trabajo se planteó evaluar el estado de nutrición de vit-B₁₂ en una muestra pequeña, no representativa, por lo que los resultados deberán ser vistos con precaución al momento de hacer generalizaciones. Sin embargo, la alta proporción de deficiencia encontrada, es similar a la prevalencia reportada en estudios nacionales de otros países (6,21,22).

Estos resultados señalan que en México la deficiencia de vit-B₁₂ puede ser un problema de salud pública importante en los adultos mayores. No obstante, una proporción considerable

(18%) presentó niveles elevados (rango 950 a 230,893.03 pmol/L) de esta vitamina. Con respecto al exceso, los voluntarios no presentaron evidencias clínicas de alguna enfermedad hepática o mieloproliferativa o errores inherentes a la determinación sérica que pudieran asociarse con valores elevados. Por ello, es de suponerse que las altas concentraciones pudieran ser debidas a la administración de hidroxocobalamina, debido a que con la ingestión dietaria, no se alcanzan los niveles farmacológicos encontrados. Con respecto a la administración de hidroxocobalamina, es importante mencionar que durante la entrevista y el examen médico, se les preguntó si habían tomado vit-B₁₂ o inyectado hidroxocobalamina y los voluntarios dijeron que no. Al observar los resultados, los voluntarios y familiares se contactaron nuevamente para preguntarles al respecto y recordaron que efectivamente si se habían inyectado o tomado algún multivitamínico meses previos al estudio. Se ha reportado que los niveles elevados de esta vitamina se han asociado con mayor mortalidad en adultos mayores (23,24).

Los voluntarios incluidos en el estudio tenían un estado de nutrición por IMC de normal a obesidad, no siendo así para el caso del estado de los micronutrientes. Por un lado, 30 voluntarios presentaron deficiencia y 18 tenían exceso de vit-B₁₂ en suero, lo cual podría señalar una mala nutrición asociada a otras causas no dietarias como la mala absorción de cobalamina unida a los alimentos y el uso o abuso de suplementos nutricionales. Independientemente de las causas, una de las implicaciones en materia de nutrición y salud de encontrar deficiencia de vit-B₁₂ es el posible riesgo cardiovascular vía hiperhomocisteinemia. Se reconoce que esta última es un factor independiente de riesgo cardiovascular (25). Así mismo, el estudio Framingham encontró que más de dos tercios de los casos con niveles elevados de homocisteína se asociaron con un estado inadecuado de vit-

B₁₂ (26). Considerando a quienes presentaron deficiencia, un 30% podría estar en riesgo de presentar hiperhomocisteinemia y por consiguiente, riesgo de enfermedad cardiovascular. Así mismo estos adultos podrían estar en riesgo de desarrollar anemia megaloblástica debido a la falta de vit-B₁₂. En un estudio con adultos mayores de Buenos Aires Argentina se encontró hiperhomocisteinemia en un 69.8%, así como deficiencia de B₁₂ y folato sérico (27).

Otra implicación es que el consumo de alimentos fortificados con vit-B₁₂, no pudieran impactar favorablemente a los sujetos con deficiencia de esta vitamina debido los problemas de mala absorción que se acentúan con el envejecimiento. Se reconoce que la mala absorción de vit-B₁₂ unida a los alimentos es una de las principales causas de deficiencia. Este síndrome se caracteriza por la inhabilidad para liberar la vit-B₁₂ de las proteínas dietarias y mientras que la absorción de vit-B₁₂ libre, permanece normal (28).

Con relación al efecto del sexo sobre las concentraciones y prevalencia de deficiencia de vit-B₁₂ se reconoce que las mujeres son más susceptibles de presentar deficiencia debido a la anemia perniciosa por la falta del factor intrínseco, no obstante los hombres de este estudio presentaron valores significativamente menores que las mujeres. Estos resultados son similares a los reportados por Carmel y colaboradores (29). Lo anterior sugiere que la deficiencia en hombres podría estar relacionada con otras causas de deficiencia de vit-B₁₂ (29) como podría ser una ingestión insuficiente o por infección de *Helicobacter pylori*. Se reconoce que esta última es mas frecuente en hombres que en mujeres.

Se ha reportado que del 20% al 50% de adultos mayores tiene gastritis crónica atrófica asociada a *Helicobacter pylori* (30). Dadas las limitaciones metodológicas en el diseño del estudio y la alta proporción de adultos mayores con deficiencia de vit-B₁₂, se podría suponer que la alta prevalencia de esta deficiencia pudiera deberse a una malabsorción de cobalamina unida a los alimentos, en donde la gastritis crónica asociada a *H. pylori* podría ser una contribuyente importante. La característica principal de esta enfermedad es la reducción de la secreción de ácido clorhídrico y pepsinógeno.

En relación al folato no se encontró ningún adulto mayor con deficiencia, por el contrario una proporción importante (62%) presentó niveles elevados, lo que señala que posiblemente la concentración elevada de folato en plasma se deba a cambios recientes en el consumo de alimentos fortificados con ácido fólico o por el consumo de suplementos vitamínicos. En México, la Secretaria de Salud inició un programa para promover la adición de nutrimentos a las harinas de trigo y maíz (alimentos de mayor consumo a nivel nacional) que se procesan industrialmente. Se recomendó la adición de 2 mg/kg y 0.5 mg/kg de ácido fólico para las harinas de trigo y maíz, respectivamente (31). En Estados Unidos se ha demostrado una mejora en los niveles séricos de folato

después de la política de fortificación de granos y cereales (32). Es importante puntualizar que para deficiencia de folato se debe de utilizar los niveles eritrocitarios, los cuales indican las reservas corporales. No obstante, al haber una mejora en los niveles de folato también existe una mejora en los niveles eritrocitarios (29). Considerando esto último y los valores séricos de folato encontrados suponemos los voluntarios realmente no presentaban deficiencia de folato.

CONCLUSIONES

La proporción de adultos mayores con deficiencia de vit-B₁₂ fue alta en ambos sexos. No siendo así para el ácido fólico. Los hombres presentaron niveles séricos más bajos que las mujeres. Considerando los efectos reportados de la deficiencia de vit-B₁₂ y la alta proporción encontrada en este trabajo, se sugiere realizar más estudios dirigidos a evaluar el estado de nutrición de vit-B₁₂ e investigar las causas de la deficiencia tanto nutricionales como no nutricionales o dietarias. De manera adicional, seria importante investigar los riesgos asociados con la deficiencia en la población creciente de la tercera edad de México y otros países de América Latina. Con respecto al folato, una alta proporción presentó niveles elevado de esta vitamina en suero, por lo que se recomienda explorar el estado de nutrición del ácido fólico a través de la evaluación de niveles eritrocitarios y séricos, así como evaluar el impacto de la fortificación de harinas y cereales en México.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo de CONACYT (J37891-M) para el proyecto: Estudio de la composición corporal en el adulto mayor, con el modelo de cuatro compartimientos basado en densitometría (pletismografía y absorciometría dual de rayos X) y deuterio, del cual se derivó el presente trabajo de investigación. Asimismo, al Centro de investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. A los voluntarios y a sus familiares, así como también al MC Rene Urquidez, MC Raquel Huerta Huerta, MC Flavia A. Pérez, QFB Diana Mendoza y al Médico Francisco Navarrete por el apoyo técnico brindado.

REFERENCIAS

1. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. *Prev Med* 2004; 39:1256-66.
2. Smulders Y, Stehouwer CD. Folate metabolism and cardiovascular disease. *Semin Vasc Med* 2005; 5(2):87-97.
3. Verhoef, P. y De Groot L. Dietary determinants of plasma homocysteine concentrations. *Semin Vasc Med* 2005;5:110-4.
4. Wilmink AB, Welch AA, Quick CR, Burns PJ, Hubbard CS, Bradbury AW *et al.* Dietary folate and vitamin B₆ are independent predictors of peripheral arterial occlusive disease. *J Vasc Surg* 2004;39:513-516.

5. Aronow WS, Wilbert S. Homocysteine. The association with atherosclerotic vascular disease in older persons. *Geriatrics* 2003;58:22-28.
6. Clarke R, Grimley J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A *et al.* Vitamin B₁₂ and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33:34-41.
7. Clarke R, Refsum H, Birks J, Grimley J, Johnston C, Sherliker P, *et al.* Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1241-1247.
8. Russell RM. The aging process as a modifier of metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000;72:529-532.
9. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, Martinez H, Lopez P, Muñoz E, Black AK. Vitamin B₁₂ deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr* 1995;62:1013-1019.
10. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board V. Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin, and choline. A report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Others B vitamins, and Choline and Sub-committee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
11. Dharmarajan TS, Adiga GU, Norkus EP. Vitamin B₁₂ deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics* 2003;58:30-38.
12. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B₁₂ deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:299-326.
13. Green TJ, Venn BJ, Skeaff CM, Williams SM. Serum vitamin B₁₂ concentrations and atrophic gastritis in older New Zealanders. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:205-210.
14. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Kayaselcuk F, Kul K, Pata C, Guclu M, Gur G, Boyacioglu S. Predictors of vitamin B12 deficiency: age and *Helicobacter pylori* load of antral mucosa. *Turk J Gastroenterol.* 2003;14:44-9.
15. Food and Drug Administration. 1996. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid, final rule. *Fed. Regist.* 61: 8781-8797.
16. Durnin JVGA. Anthropometric methods for assessing nutritional status. In: Horowitz A, Macfadyen DM, Munro H, Scrimshaw NS, Steen B and Williams TF, eds. *Nutrition in the Elderly.* Oxford University Press 1989:15-32.
17. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation of Obesity. Geneva, 3-5 June 1997.
18. Andres E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloisel F, Schlienger JL, Blickle JF. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-259.
19. de Jong N, Green TJ, Skeaff CM, Gibson RS, McKenzie JE, Ferguson EL. Vitamin B₁₂ and folate status of older New Zealand women. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003;12:85-91.
20. Hermann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B₁₂ deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med* 2003;41:1478-1488.
21. Figlin E, Chetrit A, Shahar A, Shpilberg O, Zivelin A, Rosenberg N, *et al.* High prevalences of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency in elderly subjects in Israel. *Br J Haematol* 2003;123:696-701.
22. 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.
23. Ermens AA, Vlasvled LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem* 2003;36:585-90.
24. Salles N, Hermann F, Sakbani K, Rapin CH, Sieber C. High vitamin B12 level: a strong predictor of mortality in elderly inpatients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:917-8.
25. Coffey M, Crowder GK, Cheek DJ. Reducing coronary artery disease by decreasing homocysteine levels. *Crit Care Nurse* 2003; 23(1):25-30.
26. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH. Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification. *Public Health Rev.* 2000; 28(1-4):117-45.
27. Janson JJ, Galarza CR, Murua A, Quintana I, Przygoda PA, Waisman G, *et al.* Prevalence of hyperhomocysteinemia in an elderly population. *Am J Hypertens* 2002;15:394-7.
28. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000; 51:357-75.
29. Carmel R, Green R, Jacobsen DW, Rasmussen K, Florea M, Azen C. Serum cobalamin, homocysteine, and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population: ethnic and sex differences in cobalamin and metabolite abnormalities. *Am J Clin Nutr* 1999;70:904-10.
30. Baik HW y Russell RM. Vitamin B₁₂ deficiency in the elderly. *Ann Rev Nutr* 1999; 19:357-377.
31. Jorge L, Rosado JL, Camacho-Solís R, Bourges H. Adición de vitaminas y minerales a harinas de maíz y de trigo en México. *Salud Publica Mex* 1999;41:130-137.
32. Dietrich M, Brown CJ, Block G. The effect of folate fortification of cereal-grain products on blood folate status, dietary folate intake, and dietary folate sources among adult non-supplement users in the United States. *J Am Coll Nutr* 2005;24:266-74.

Recibido:06-03-2006

Aceptado: 02-06-2006