

BMJ Best Practice

Thiếu hụt Vitamin B12

Thông tin lâm sàng chính xác ngay tại nơi cần thiết



Cập nhật lần cuối: Jun 22, 2018

Mục Lục

Tóm tắt	3
Thông tin cơ bản	4
Định nghĩa	4
Dịch tễ học	4
Bệnh căn học	4
Sinh lý bệnh học	5
Phòng ngừa	6
Ngăn ngừa sơ cấp	6
Khám sàng lọc	6
Ngăn ngừa thứ cấp	6
Chẩn đoán	7
Tiền sử ca bệnh	7
Cách tiếp cận chẩn đoán từng bước	7
Các yếu tố nguy cơ	9
Các yếu tố về tiền sử và thăm khám	11
Xét nghiệm chẩn đoán	12
Chẩn đoán khác biệt	14
Các tiêu chí chẩn đoán	19
Điều trị	21
Cách tiếp cận điều trị từng bước	21
Tổng quan về các chỉ tiết điều trị	23
Các lựa chọn điều trị	24
Liên lạc theo dõi	33
Khuyến nghị	33
Các biến chứng	33
Tiên lượng	34
Hướng dẫn	35
Hướng dẫn chẩn đoán	35
Hướng dẫn điều trị	35
Nguồn trợ giúp trực tuyến	36
Tài liệu tham khảo	37
Tuyên bố miễn trách nhiệm	43

Tóm tắt

- ♦ Thường biểu hiện với chứng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, nhưng cũng có thể biểu hiện với những rối loạn về tâm thần kinh
- ♦ Những người cao tuổi, bệnh nhân bị chứng kém hấp thu mạn tính, bệnh nhân có tiền sử cắt bỏ hoặc nối tắt dạ dày, và những người dùng một số loại thuốc nhất định (metformin, thuốc ức chế bơm proton) có nguy cơ mắc bệnh.
- ♦ Chẩn đoán sớm rất quan trọng trong việc phòng ngừa và ngăn chặn sự tiến triển của các chứng rối loạn thần kinh như bệnh lý thần kinh ngoại biên và sa sút trí tuệ.
- ♦ Nồng độ axit methylmalonic và homocysteine có thể giúp chẩn đoán thiếu hụt vitamin B12 ở tình trạng ban đầu, chưa có triệu chứng.
- ♦ Cần tìm ra nguyên nhân gây thiếu hụt vitamin B12 khi đã xác nhận được chẩn đoán.
- ♦ Điều trị bằng liệu pháp vitamin B12 liều cao đường uống có thể có hiệu quả như liệu pháp vitamin B12 tiêm bắp.

Định nghĩa

Thiếu hụt vitamin B12 là tình trạng thường gặp có thể biểu hiện với các chứng rối loạn thần kinh, tâm thần và huyết học. Vitamin B12 là vitamin thiết yếu và tình trạng thiếu hụt thường xảy ra khi hấp thu không đủ hoặc cung cấp qua thức ăn không đủ. Mặc dù tình trạng thiếu hụt nặng có thể gây tổn thương thần kinh vĩnh viễn, thế nhưng các biểu hiện ban đầu thường không dễ phát hiện hoặc không có triệu chứng.

Khả năng thiếu hụt vitamin B12 được xác định theo nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh như sau: <148 picomol/L (<200 picogram/mL) cho thấy có khả năng cao xảy ra tình trạng thiếu hụt, 148 đến 258 picomol/L (201-350 picogram/mL) cho thấy có thể xảy ra tình trạng thiếu hụt, và >258 picomol/L (>350 picogram/mL) cho thấy không có khả năng xảy ra tình trạng thiếu hụt.[1] [2]

Dịch tễ học

Nghiên cứu Framingham Offspring Study thấy đến 39% người trưởng thành ở Hoa Kỳ có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12 (được định nghĩa là vitamin B12 trong huyết thanh <258 picomol/L [<350 picogram/mL]).[3] Tỷ lệ hiện mắc tăng theo độ tuổi và dao động từ 5% đến 15% ở người cao tuổi tùy thuộc vào nhóm đối tượng được nghiên cứu và phương pháp chẩn đoán.[4] [5] [6] [7]

Thiếu hụt vitamin B12 do dinh dưỡng không thường gặp ở Hoa Kỳ, nhưng có thể thấy rõ ở những người ăn chay không dùng thực phẩm bổ sung. Trên toàn cầu, tỷ lệ hiện mắc thiếu hụt vitamin B12 có thể cao hơn ở Hoa Kỳ, đặc biệt là ở các nước đang phát triển. Một số nghiên cứu đã phát hiện thấy bằng chứng cho thấy nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh thấp (<148 picomol/L [<200 picogram/mL]) ở 25% đến 70% nhóm đối tượng được nghiên cứu.[8] [9] [10] [11] Khi số lượng thủ thuật phẫu thuật nối tắt dạ dày điều trị bệnh béo phì ngày càng tăng, có khả năng tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ hiện mắc thiếu hụt vitamin B12 sẽ tăng ở Hoa Kỳ.[12] Một đánh giá hệ thống đã phát hiện thấy tình trạng thiếu hụt vitamin B12 thường gặp trong thời gian mang thai và nồng độ vitamin B12 giảm từ ba tháng đầu thai kỳ đến ba tháng cuối thai kỳ.[13]

Bệnh căn học

Vitamin B12 là một vitamin thiết yếu chỉ nhận được từ chế độ ăn uống hoặc bằng cách bổ sung. Các nguồn dinh dưỡng bao gồm các sản phẩm từ sữa và động vật như thịt, gia cầm, sữa và trứng. Nguồn dự trữ vitamin B12 trong gan vẫn còn trong cơ thể trong nhiều năm, do đó thiếu hụt vitamin B12 phụ thuộc vào tình trạng thiếu hụt mạn tính, lâu dài.

Bất cứ yếu tố nào làm giảm lượng thu nạp hoặc hấp thu vitamin B12 cũng khiến mọi người có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12. Nhìn chung, căn nguyên gây thiếu hụt vitamin B12 có thể được phân thành:

- Giảm cung cấp từ thực phẩm
- Giảm phân giải vitamin B12 từ thức ăn trong dạ dày
- Kém hấp thu từ đường tiêu hóa.

Những bệnh nhân có nguy cơ cao bị thiếu hụt vitamin B12 bao gồm:

- Chế độ ăn chay nghiêm ngặt
- Tiền sử phẫu thuật dạ dày hoặc ruột
- Tiền sử viêm teo dạ dày
- Thiếu máu ác tính, một tình trạng trong đó sự phá hủy do cơ chế tự miễn của các tế bào thành sản sinh ra yếu tố nội tại dẫn đến giảm hấp thu vitamin B12 từ đường tiêu hóa

- Kém hấp thu trong dạ dày.

Thuốc làm giảm khả năng phân giải vitamin B12 từ nguồn thực phẩm (thuốc chẹn axit và thuốc ức chế bơm proton) hoặc giảm khả năng hấp thu vitamin B12 (metformin) cũng có thể gây thiếu hụt.

Bất kỳ hội chứng kém hấp thu nào cũng có thể khiến bệnh nhân có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12, chẳng hạn như:

- Bệnh Crohn
- Bệnh Coeliac
- Hội chứng vi khuẩn tăng trưởng quá nhanh.

Các nghiên cứu cho thấy một mối liên hệ giữa nhiễm *Helicobacter pylori* và thiếu hụt vitamin B12.[14] [15] Tuy nhiên, vẫn chưa rõ rằng vi sinh vật hay viêm teo dạ dày gây thiếu hụt vitamin B12.[16]

Thuốc chống co giật (ví dụ: carbamazepine) có liên quan đến thiếu hụt vitamin B12.[17] [18] Cơ chế chính xác không rõ ràng nhưng có thể bao gồm gây ảnh hưởng đến sự hấp thu, gắn kết trong huyết tương, chuyển hóa trong tế bào và bài tiết qua thận.

Sinh lý bệnh học

Nguồn dinh dưỡng giàu vitamin B12 (thịt, gia cầm, sữa) được tiêu hóa và giải phóng từ thực phẩm nhờ axit dạ dày. Sau đó vitamin B12 tự do sẽ liên kết với yếu tố nội tại (IF), được tiết ra từ các tế bào thành của đáy dạ dày. Phức hợp vitamin B12-IF sau đó sẽ di chuyển đến ruột non, tại đây nhập bào sẽ xảy ra ở đoạn cuối hồi tràng, nhờ quá trình này nó sẽ liên kết với transcobalamin. Phức hợp transcobalamin-vitamin B12 (holotranscobalamin) sau đó được giải phóng vào huyết thanh để tế bào sử dụng. Bất kỳ sự can thiệp nào vào quá trình này đều có thể khiến bệnh nhân có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12.

Vitamin B12 là một đồng yếu tố thiết yếu trong quá trình tổng hợp DNA và có liên quan mật thiết với quá trình chuyển hóa folate. Cụ thể, vitamin B12 là đồng yếu tố quan trọng trong hai quá trình sinh hóa đóng vai trò là tiền chất axit methylmalonic và homocysteine. Thiếu hụt vitamin B12 làm giảm sự chuyển đổi axit methylmalonic thành succinyl co-A. Thiếu hụt vitamin B12 hoặc folate làm giảm sự chuyển đổi homocysteine thành methionine. Methionine rất quan trọng trong quá trình sản sinh S-adenosylmethionine, chất được cho là quan trọng trong chức năng thần kinh. Vitamin B12 và folate được cho là yếu tố không thể thiếu trong chức năng tạo huyết và tủy xương bình thường.

Do đó, sự thiếu hụt vitamin B12 kéo dài và ở mức độ nặng có thể gây rối loạn thần kinh và huyết học.[19] Mối quan hệ giữa bệnh tâm thần (sa sút trí tuệ, trầm cảm, suy giảm nhận thức) và thiếu hụt vitamin B12 cũng đã được báo cáo.[20]

Ngăn ngừa sơ cấp

Khẩu phần dinh dưỡng được khuyến nghị (RDA) đối với vitamin B12 là 2,4 microgram/ngày ở nam và nữ từ 14 tuổi trở lên.^[42] Trong thời gian mang thai và cho con bú, RDA tương ứng là 2,6 và 2,8 microgram/ngày. Hầu hết vitamin B12 thu được thông qua ăn thịt và các sản phẩm từ sữa, và các mức dự trữ vitamin B12 trong cơ thể vẫn tồn tại trong nhiều năm. Những người ăn chay có thể có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12 và cần bổ sung các loại thực phẩm giàu vitamin B12 hoặc một loại vitamin tổng hợp chứa tối thiểu 2,4 microgram vitamin B12 vào chế độ ăn uống mỗi ngày. Những người có tiền sử phẫu thuật nối tắt dạ dày hoặc cắt dạ dày cần bổ sung thêm vitamin B12 vào chế độ ăn uống.

Khám sàng lọc

Sàng lọc đang còn gây tranh cãi, nhưng các bác sĩ lâm sàng cần xem xét các yếu tố nguy cơ nhất định khi cân nhắc xét nghiệm thiếu hụt vitamin B12:

- Tuổi cao đã cho thấy tăng nguy cơ bị thiếu hụt vitamin B12.^{[4] [5] [6] [7]}
- Sử dụng lâu dài một số loại thuốc nhất định, như metformin, thuốc ức chế bơm proton và thuốc chống co giật cũng có thể khiến bệnh nhân có nguy cơ bị thiếu hụt.
- Tình trạng suy dinh dưỡng và ăn thuần chay hoặc ăn chay khiến mọi người có nguy cơ thiếu hụt vitamin và có thể yêu cầu theo dõi nồng độ vitamin trong huyết thanh.
- Bệnh nhân có bệnh đường tiêu hóa mạn tính có thể gây ra chứng kém hấp thu hoặc hấp thu không đủ (ví dụ: bệnh Crohn, bệnh coeliac) và bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật dạ dày hoặc cắt lách đầu cuối cần được sàng lọc xem có bị thiếu hụt hay không.
- Bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh đa dây thần kinh do tiểu đường (DPN), hoặc DPN trầm trọng hơn, có thể có nguy cơ cao đồng mắc thiếu hụt vitamin B12.^[52]

Nguy cơ ung thư dạ dày cao gấp 2-3 lần đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị thiếu máu ác tính và có thể cần theo dõi nội soi ở những bệnh nhân này.^[53]

Ngăn ngừa thứ cấp

Người ăn thuần chay và người cao tuổi có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12. Những người này cần được theo dõi và cần cân nhắc bổ sung vitamin B12. Không chắc chắn liều tối ưu, nhưng người cao tuổi có thể cần liều >500 microgram/ngày để hấp thu tối ưu.^[73] Hầu hết người ăn thuần chay nên sử dụng vitamin B12 tự do trong các loại vitamin tổng hợp hoặc thực phẩm bổ sung tiêu chuẩn mà không gặp khó khăn, và lượng tiêu thụ mục tiêu tối thiểu phải đáp ứng khẩu phần dinh dưỡng được khuyến nghị (2,4 microgram/ngày).

Ở những bệnh nhân được chẩn đoán thiếu máu ác tính (do thiếu yếu tố nội tại), khuyến nghị theo dõi bằng nội soi dưới kính hiển vi tăng nguy cơ phát triển ung thư dạ dày. Nguy cơ ung thư dạ dày cao gấp 2-3 lần đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị thiếu máu ác tính.^[53]

Tiền sử ca bệnh

Tiền sử ca bệnh #1

Một người đàn ông 68 tuổi đến khám lâm sàng định kỳ và theo dõi bệnh tăng huyết áp, tăng lipid huyết và nhược giáp. Ông than phiền về tình trạng mệt mỏi nhẹ nhưng vẫn khỏe mạnh. Xét nghiệm cho thấy Hematocrit 0,34 (34%), với MCV là 110 fL (110 micromet³). Khi hỏi thêm, ông cho biết không uống rượu cũng không có bất kỳ triệu chứng nào khác.

Các bài trình bày khác

Thiếu hụt vitamin B12 có thể ít có triệu chứng. Các bác sĩ lâm sàng có thể bắt đầu tiến hành xét nghiệm xác định thiếu hụt vitamin vì bệnh nhân than phiền về các triệu chứng thần kinh mơ hồ như dị cảm hoặc lo ngại về bệnh lý thần kinh ngoại biên. Chứng thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ có các tế bào nhân đa múi phân nhiều đoạn là phát hiện thường thấy ở tình trạng thiếu hụt vitamin B12 nhưng thường biểu hiện ở các giai đoạn sau của tình trạng thiếu hụt. Thiếu hụt vitamin B12 cũng có thể gây thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp, một rối loạn thần kinh nặng có biểu hiện thất điều và các dấu hiệu và triệu chứng của tổn thương neuron vận động phía dưới (yếu cơ, giảm phản xạ).

Cách tiếp cận chẩn đoán từng bước

Bệnh thần kinh liên quan đến thiếu hụt vitamin B12 có thể không hồi phục được; do đó, phát hiện sớm có vai trò rất quan trọng trong việc phòng ngừa tổn thương thần kinh vĩnh viễn. Thông thường, chẩn đoán thiếu hụt vitamin B12 dựa vào việc tìm ra nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh thấp (nhìn chung, <148 picomol/L [<200 picogram/mL]) và các triệu chứng lâm sàng phù hợp với tình trạng thiếu hụt vitamin B12. Tuy nhiên, việc sử dụng các chất chỉ điểm của tình trạng thiếu hụt mô như homocysteine, axit methylmalonic (MMA), và holotranscobalamin đã cải thiện công tác chẩn đoán sớm tình trạng thiếu hụt vitamin B12. Vẫn chưa xác định được cách sử dụng tối ưu vitamin B12 trong huyết thanh và các chất chỉ điểm mô, nhưng hướng dẫn chung sẽ giúp bác sĩ lâm sàng xác định xem bệnh nhân có thực sự thiếu hụt vitamin B12 hay không.

Nhóm có nguy cơ

Các bác sĩ lâm sàng cần cân nhắc các yếu tố nguy cơ nhất định khi xem xét người cần được xét nghiệm về tình trạng thiếu hụt vitamin B12. Tuổi cao làm tăng nguy cơ.^{[4] [5] [6]} Sử dụng lâu dài một số loại thuốc nhất định (cụ thể là metformin, thuốc đối kháng thụ thể H₂, thuốc ức chế bơm proton và thuốc chống co giật) cũng có thể khiến bệnh nhân có nguy cơ bị thiếu hụt.^[31] Cuối cùng, bệnh nhân có bệnh đường tiêu hóa (GI) mạn tính có thể gây ra chứng kém hấp thu hoặc hấp thu không đủ, bao gồm bệnh Crohn và bệnh coeliac và những người có tiền sử phẫu thuật đường tiêu hóa trên, bao gồm cắt dạ dày, nối tắt dạ dày hoặc cắt bỏ hồi tràng, cần được xét nghiệm xem có bị thiếu hụt vitamin B12 không.

Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có bệnh thần kinh không rõ nguyên nhân (đặc biệt, giảm cảm giác rung, bất thường về dáng đi và bệnh lý thần kinh ngoại biên) cần được xét nghiệm xem có bị thiếu hụt vitamin B12 hay không. Các than phiền về tâm thần kinh như trầm cảm và sa sút trí tuệ cũng có thể là dấu hiệu để bác sĩ lâm sàng xác định tình trạng thiếu hụt vitamin B12 tiềm ẩn. Những dấu hiệu muộn của tình trạng thiếu hụt vitamin B12 bao gồm viêm khế môi, viêm lưỡi và các dấu hiệu của thiếu máu và giảm tiểu cầu rõ ràng.

Xét nghiệm chẩn đoán ban đầu

Vitamin B12 trong huyết thanh vẫn là xét nghiệm chẩn đoán ban đầu hữu ích do sự sẵn có rộng rãi và sự quen thuộc của nó. Tuy nhiên, phải thận trọng khi diễn giải các giá trị, vì không có ngưỡng rõ ràng cho tình trạng thiếu hụt.[43]

Thông thường, vitamin B12 trong huyết thanh có thể được chia nhỏ thành 3 giá trị:[1] [2]

- Thiếu hụt vitamin B12 có khả năng xảy ra: <148 picomol/L (<200 picogram/mL)
- Thiếu hụt vitamin B12 có thể xảy ra: 148 đến 258 picomol/L (201 đến 350 picogram/mL)
- Ít có khả năng thiếu hụt vitamin B12 : >258 picomol/L (>350 picogram/mL).

Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu với phết máu ngoại vi là xét nghiệm hữu ích để xác định xem có bằng chứng của hồng cầu khổng lồ và thiếu máu rõ ràng, giảm bạch cầu hoặc giảm tiểu cầu hay không. Điều này gợi ý tình trạng thiếu hụt vitamin B12 nặng và kéo dài hơn. Tuy nhiên, thể tích trung bình hồng cầu (MCV) bình thường, haemoglobin và dung tích hồng cầu không hữu ích để loại trừ tình trạng thiếu hụt vitamin B12, vì nhiều bệnh nhân bị thiếu hụt vitamin B12 có thể có các thông số huyết học bình thường.

Phết dàn máu ngoại vi có thể cho thấy các tế bào có nhân đa hình nhiều phân nhiều đoạn kinh điển và đại hồng cầu được phát hiện thấy ở tình trạng thiếu hụt vitamin B12 nặng kèm theo thiếu máu hồng cầu khổng lồ, nhưng không nhạy cảm với thiếu hụt vitamin B12 giai đoạn đầu.

Trong kỷ nguyên bổ sung axit folic, rất hiếm gặp tình trạng thiếu hụt folate đồng mắc. Ở một số nơi trên thế giới phổ biến tình trạng thiếu hụt dinh dưỡng, xét nghiệm thiếu hụt axit folic đồng mắc và điều trị có thể giúp làm rõ liệu tình trạng thiếu hụt vitamin B12 thực sự có cùng tồn tại hay không.

Số lượng hồng cầu lưới cũng có thể được xem xét để phân biệt tình trạng thiếu hụt B12 do thiếu máu huyết tán. Thiếu hụt vitamin B12 đi kèm với chỉ số hồng cầu lưới thấp, trong khi thiếu máu huyết tán đi kèm với chỉ số hồng cầu lưới cao.

Đánh giá lâm sàng về mức độ nặng của tình trạng thiếu hụt

Mức độ nặng của tình trạng thiếu hụt có thể được phân loại về mặt lâm sàng như sau:

- Biểu hiện thần kinh từ nhẹ đến trung bình: rối loạn cảm giác/dị cảm, đa dây thần kinh và trầm cảm
- Biểu hiện huyết học từ nhẹ đến trung bình: thường không có triệu chứng với dung tích hồng cầu bình thường và MCV ở giới hạn trên của khoảng bình thường hoặc tăng nhẹ.
- Biểu hiện thần kinh nặng: thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp, sa sút trí tuệ hoặc suy giảm nhận thức. Thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp là tình trạng thoái hóa thần kinh tiến triển của các cột sau và bên của tủy sống. Bệnh nhân có biểu hiện thất điều, giảm cảm giác rung, yếu cơ và giãn xạ.
- Biểu hiện huyết học nặng: giảm ba dòng và thiếu máu có triệu chứng rõ rệt.

Xét nghiệm chẩn đoán xác nhận

Vitamin B12 trong huyết thanh <148 picomol/L (<200 picogram/mL): chẩn đoán xác nhận thường không cần thiết và cần bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm. Đáp ứng lâm sàng và huyết thanh trong khi theo dõi xác nhận tình trạng thiếu hụt vitamin B12.

Vitamin B12 trong huyết thanh từ 148 đến 258 picomol/L (201 đến 350 picogram/mL): MMA có thể rất nhạy với thiếu hụt vitamin B12 nhưng mức độ dương tính giả cao nếu BN có bệnh thận. Ngoài ra, chưa xác định được mức MMA bất thường. Bệnh nhân có vitamin B12 trong huyết thanh trong phạm vi này, cùng với mức MMA tăng cao, có thể được coi là có khả năng bị thiếu hụt vitamin B12. Chẩn đoán được xác nhận nếu mức vitamin trở về bình thường và vitamin B12 trong huyết thanh tăng lên khi được điều trị vitamin B12 thỏa đáng.

MMA: có thể tăng (tức là, >0,4 micromol/L) khi thiếu hụt folate. MMA tăng có thể giả và cần phải được theo dõi sau đó để xác định xem MMA có trở về bình thường khi được điều trị thích đáng hay không. Kết quả cần được giải thích cẩn thận ở những người có bệnh thận vì bệnh thận có thể làm tăng mức MMA.

Homocysteine: có thể tăng (tức là, >15 micromol/L [>2,03 mg/dL]) khi thiếu hụt folate, nhược giáp và thiếu hụt vitamin B12. Bệnh nhân có homocysteine tăng cao liên quan đến thiếu hụt vitamin B12 (khi thiếu hụt folate và nhược giáp được loại trừ) cần bình thường hóa bằng cách điều trị vitamin B12 theo kinh nghiệm.

Holotranscobalamin (hTC): đây là transcobalamin liên kết với vitamin B12 và có thể là thước đo nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh thực sự có chức năng. Chất này đang được kiểm tra như là một chất chỉ điểm cụ thể cho khả năng hấp thu vitamin B12. hTC có thể là chất chỉ điểm đầu tiên được phát hiện khi bị thiếu hụt vitamin B12. Nồng độ hTC <35 picogram/L có thể phù hợp với thiếu hụt vitamin B12 và có thể được xem xét, nhưng xét nghiệm này không có sẵn rộng rãi.[1] [44] [45] [46]

Nồng độ gastrin trong huyết thanh khi đói: nồng độ gastrin tăng khi không có axit dịch vị trong dạ dày và có thể báo hiệu bệnh thiếu máu ác tính (PA).[47]

Xác định nguyên nhân tiềm ẩn của tình trạng thiếu hụt vitamin B12

Sau khi thiết lập được chẩn đoán thiếu hụt vitamin B12, cần tìm kiếm căn nguyên. Mặc dù điều trị vẫn giữ nguyên, thiếu hụt vitamin B12 có thể đưa bác sĩ lâm sàng tinh thông đến khám phá quá trình kém hấp thu tiềm ẩn như bệnh coeliac hoặc bệnh Crohn.

PA có thể được xác định bằng cách xét nghiệm như sau:

- Kháng thể kháng yếu tố nội tại (IF): chỉ có độ nhạy 50%, nhưng độ đặc hiệu cao với PA.[2]
- Kháng thể kháng tế bào vách dạ dày (APC): có độ nhạy cao (85%), nhưng có độ đặc hiệu thấp với PA vì kháng thể APC có thể tăng khi viêm teo dạ dày.[2]
- Nồng độ gastrin trong huyết thanh khi đói tăng khi không có axit dịch vị trong dạ dày và có thể báo hiệu PA.[47]

Xét nghiệm Schilling, xét nghiệm kinh điển để xác định khả năng hấp thu vitamin B12, không được sử dụng rộng rãi do khó thực hiện xét nghiệm và thu được vitamin B12 được đánh dấu phóng xạ.

[\[VIDEO: Venepuncture and phlebotomy animated demonstration\]](#)

Các yếu tố nguy cơ

Mạnh

tuổi >65

- Tỷ lệ hiện mắc tăng theo độ tuổi,[5] với 12% đến 15% số người >65 tuổi được báo cáo có bằng chứng sinh hóa về tình trạng thiếu hụt vitamin B12.[4] [7] [11] Nguy cơ có thể liên quan đến sự hấp thụ kém từ đường tiêu hóa (GI) và tỷ lệ hiện mắc viêm teo dạ dày cao hơn ở người cao tuổi.[21]

phẫu thuật dạ dày (nối tắt hoặc cắt bỏ)

- Các tế bào thành của dạ dày sản sinh ra yếu tố nội tại, yếu tố này liên kết với vitamin B12 tự do và thúc đẩy hấp thụ ở đoạn cuối hồi tràng. Những người đã được phẫu thuật dạ dày hoặc nối tắt dạ dày có nguy cơ cao bị thiếu hụt vitamin B12 do hấp thu không đủ.[22] Trong một nghiên cứu, 31% bệnh nhân phẫu thuật dạ dày bị thiếu hụt

vitamin B12 so với 2% bệnh nhân đối chứng phù hợp về độ tuổi, giới tính và chủng tộc không có tiền sử phẫu thuật dạ dày.[23] Một nghiên cứu khác đã phát hiện thấy 33% bệnh nhân đã nối tắt dạ dày Roux-en-Y bị thiếu hụt vitamin B12 sau 2 năm mặc dù đã được điều trị định kỳ bằng vitamin tổng hợp.[24] Trong một nghiên cứu tổng quát, thiếu hụt vitamin B12 đã được phát hiện thấy ở 6,5% bệnh nhân 12 tháng sau khi tiến hành phẫu thuật nối tắt dạ dày Roux-en-Y so với chỉ 2,3% bệnh nhân trước khi thực hiện phẫu thuật.[12]

bệnh tiêu hóa (GI) mạn tính

- Các bệnh tiêu hóa mạn tính (ví dụ: bệnh Crohn và bệnh celiac) có thể gây ra chứng kém hấp thu hoặc hấp thu không đủ vitamin B12.
- Sự hấp thu vitamin B12 xảy ra ở đoạn cuối hồi tràng; do đó, những người mắc bệnh về đoạn cuối hồi tràng có nguy cơ cao bị thiếu hụt vitamin B12.[25] Trong một nghiên cứu, bằng chứng về tình trạng thiếu hụt vitamin B12 đã được phát hiện thấy ở hơn 50% bệnh nhân mắc bệnh Crohn đã cắt bỏ >20 cm đoạn cuối hồi tràng.[26]

chế độ ăn chay

- Những người ăn thuần chay không dùng thực phẩm bổ sung có nguy cơ bị thiếu hụt vitamin B12. Có tới 88% người ăn chay đã được phát hiện có bằng chứng thiếu hụt vitamin B12 trong một nghiên cứu.[27]

sử dụng metformin

- Sử dụng metformin lâu dài đã được cho thấy là gây ra mức vitamin B12 trong huyết thanh thấp và khiến bệnh nhân có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12.[28] [29] [30] [31] [32] [33] Trong một thử nghiệm chọn ngẫu nhiên có đối chứng nhỏ, nguy cơ tuyệt đối bị thiếu hụt vitamin B12 cao hơn 7,2% ở những bệnh nhân sử dụng metformin trong 4,3 năm so với ở những bệnh nhân dùng giả dược (số cần để gây hại là 13,8).[34] Cơ chế không rõ ràng nhưng có thể liên quan đến chứng kém hấp thu.

Sử dụng thuốc đối kháng thụ thể H2 hoặc thuốc ức chế bơm proton

- Vitamin B12 liên kết với thức ăn phải được giải phóng nhờ axit peptic tiết ra từ dạ dày. Do đó, những người dùng thuốc đối kháng thụ thể H2 hoặc thuốc ức chế bơm proton lâu dài có thể có nguy cơ thiếu hụt vitamin B12.[35] [36] [37] Một nghiên cứu lớn đã phát hiện thấy sử dụng các thuốc ức chế bơm proton hoặc thuốc đối kháng thụ thể H2 kéo dài hơn 2 năm làm tăng nguy cơ bị thiếu hụt vitamin B12.[38]

Yếu

Nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori*

- Các nghiên cứu cho thấy một mối liên hệ tiềm năng giữa nhiễm H pylori và thiếu hụt vitamin B12.[14] [15] Tuy nhiên, vẫn chưa rõ ràng vi sinh vật hay viêm teo dạ dày gây thiếu hụt vitamin B12.[39]

sử dụng thuốc chống co giật

- Carbamazepine và các thuốc chống co giật khác có liên quan đến thiếu hụt vitamin B12.[17] [18] Cơ chế chính xác không rõ ràng nhưng có thể bao gồm gây ảnh hưởng đến sự hấp thu, gắn kết trong huyết tương, chuyển hóa trong tế bào và bài tiết qua thận.

Tiểu đường

- Một nghiên cứu đã báo cáo tình trạng thiếu hụt vitamin B12 ở 22% số người có bệnh tiểu đường type 2.[40] Thiếu hụt vitamin B12 có thể dễ dàng bị bỏ qua như một nguyên nhân gây bệnh thần kinh ở những người có bệnh tiểu đường type 2.[40] Những bệnh nhân lớn tuổi bị bệnh tiểu đường dùng metformin có nguy cơ đặc biệt cao hơn vì metformin có thể gây thiếu hụt vitamin B12.

Mang thai

- Một đánh giá hệ thống đã phát hiện thấy tình trạng thiếu hụt vitamin B12 thường gặp trong thời gian mang thai và nồng độ vitamin B12 giảm từ ba tháng đầu thai kỳ đến ba tháng cuối thai kỳ.[13] Thiếu hụt vitamin B12 trong thời gian mang thai có thể làm tăng nguy cơ nhẹ cân khi sinh và sinh non.[41] [UK Medicines Information: how should severe vitamin B12 deficiency in pregnancy be managed?]

Các yếu tố về tiền sử và thăm khám

Các yếu tố chẩn đoán chủ yếu

có các yếu tố nguy cơ (thường gặp)

- Các yếu tố nguy cơ chính bao gồm >65 tuổi, tiền sử phẫu thuật dạ dày (cắt dạ dày hoặc nối tắt dạ dày để điều trị béo phì), ăn thuần chay và ăn chay, bệnh đường tiêu hóa mạn tính (ví dụ: bệnh Crohn hoặc bệnh coeliac) và sử dụng các loại thuốc gây bệnh đã biết (thuốc ức chế bơm proton, thuốc đối kháng thụ thể H2, metformin, thuốc chống co giật).

tuổi già (thường gặp)

- Bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ cao bị viêm teo dạ dày và đã được chứng minh là tăng tỷ lệ hiện mắc thiếu hụt vitamin B12.[4] [5] [7] [21]

tiền sử phẫu thuật dạ dày (cắt dạ dày hoặc nối tắt dạ dày để điều trị béo phì) (thường gặp)

- Bệnh nhân được nối tắt dạ dày hoặc cắt dạ dày có tỷ lệ mắc mới thiếu hụt vitamin B12 cao hơn do kém hấp thu (do thiếu yếu tố nội tại).[48] Vì phẫu thuật nối tắt dạ dày cho bệnh béo phì khá phổ biến nên bác sĩ lâm sàng cần thường xuyên kiểm tra xem bệnh nhân có phát triển tình trạng thiếu hụt vitamin B12 hay không, đặc biệt ở những bệnh nhân chỉ dùng thực phẩm bổ sung vitamin tổng hợp.[49]

Các yếu tố chẩn đoán khác

dị cảm (thường gặp)

- Có thể là triệu chứng sớm và khó thấy của tổn thương thần kinh.

chế độ ăn thuần chay và ăn chay (không thường gặp)

- Người ăn chay nghiêm ngặt và đặc biệt là người ăn thuần chay không bổ sung vitamin tổng hợp có nguy cơ cao bị thiếu hụt vitamin B12 do thiếu dinh dưỡng.

bệnh tiêu hóa mạn tính (ví dụ: bệnh Crohn hoặc bệnh coeliac) (không thường gặp)

- Các tình trạng gây kém hấp thu làm tăng nguy cơ thiếu hụt vitamin B12.

thuốc (thuốc ức chế bơm proton, thuốc đối kháng thụ thể H2, metformin, thuốc chống co giật) (không thường gặp)

- Có thể có nguy cơ cao hơn do giảm khả năng phân giải vitamin B12 từ thực phẩm (thuốc ức chế bơm proton và thuốc đối kháng thụ thể H2) hoặc can thiệp vào quá trình hấp thu (metformin và thuốc chống co giật).

thất điều (không thường gặp)

- Thiếu hụt vitamin B12 có thể gây thoái hóa cột sau và cuối cùng dẫn đến dáng đi mất điều hòa.

giảm cảm giác rung (không thường gặp)

- Dấu hiệu kinh điển của thoái hóa cột sau.

thử nghiệm Romberg dương tính (không thường gặp)

- Dấu hiệu kinh điển của thoái hóa cột sau.

Xanh nhợt (không thường gặp)

- Thường là dấu hiệu muộn của thiếu hụt vitamin B12.

Chấm xuất huyết (không thường gặp)

- Thường là dấu hiệu muộn của thiếu hụt vitamin B12.

viêm lưỡi (không thường gặp)

- Thường là dấu hiệu muộn của thiếu hụt vitamin B12.

viêm khớp môi (không thường gặp)

- Bệnh nhân bị viêm khớp môi cần được xét nghiệm thiếu hụt vitamin B12.

Suy giảm nhận thức (không thường gặp)

- Ở những bệnh nhân bị sa sút trí tuệ hoặc suy giảm nhận thức, thiếu hụt vitamin B12 cần được loại trừ là nguyên nhân.

Xét nghiệm chẩn đoán

Xét nghiệm thứ nhất cần yêu cầu

Xét nghiệm	Kết quả
Công thức máu • Để xác định dung tích hồng cầu, hemoglobin và MCV ban đầu. • Hữu ích để việc chẩn đoán thiếu hụt vitamin B12 nặng và kéo dài, nhưng không hữu ích để chẩn đoán thiếu hụt vitamin B12 giai đoạn đầu. • Không hữu ích để loại trừ thiếu hụt vitamin B12, vì nhiều bệnh nhân bị thiếu hụt vitamin B12 có thể có các thông số huyết học bình thường.^[50] • Có tới 28% số người bị thiếu hụt vitamin B12 được ghi nhận không bị thiếu máu.^[50]	tăng MCV, dung tích hồng cầu thấp
soi phết máu ngoại vi • Tế bào có nhân đa hình phân nhiều đoạn kinh điển và đại hồng cầu được quan sát thấy ở tình trạng thiếu hụt vitamin B12 nặng, gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ. • Đại hồng cầu là tiền thân của hồng cầu vì vậy số lượng tăng thể hiện trò quan trọng của vitamin B12 đối với sự tạo huyết. • Có thể bình thường ở tình trạng thiếu hụt giai đoạn đầu.	đại hồng cầu, tế bào có nhân đa hình phân nhiều đoạn

Xét nghiệm	Kết quả
Vitamin B12 máu - Vitamin B12 trong huyết thanh <148 picomol/L (<200 picogam/mL) cho thấy có khả năng bị thiếu hụt vitamin B12. Chẩn đoán xác nhận thường không cần thiết và cần bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm.[1] [2] - Cần tiến hành xét nghiệm bổ sung để loại trừ tình trạng thiếu hụt vitamin B12 có thể xảy ra (148-258 picomol/L [201-350 picogam/mL]). - Bệnh nhân có vitamin B12 trong huyết thanh >258 picomol/L (>350 picogam/mL) ít khả năng bị thiếu hụt vitamin B12. - Nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh tối ưu cho chức năng huyết học và thần kinh vẫn chưa được xác định.	<148 picomol/L (<200 picogam/mL) có khả năng thiếu hụt; 148 đến 258 picomol/L (201 đến 350 picogam/mL) có thể thiếu hụt; >258 picomol/L (>350 picogam/mL) ít khả năng bị thiếu hụt
số lượng hồng cầu lưới - Được sử dụng để phân biệt tình trạng thiếu hụt B12 với thiếu máu huyết tán. - Chỉ số hồng cầu lưới thấp cho biết giảm sản sinh hồng cầu lưới, không giống như ở tình trạng thiếu máu huyết tán, chỉ số hồng cầu lưới sẽ tăng lên.	chỉ số hồng cầu lưới hiệu chỉnh thấp

Các xét nghiệm khác cần cân nhắc

Xét nghiệm	Kết quả
axit methylmalonic (MMA) - Một chất chỉ điểm của tình trạng thiếu hụt vitamin B12 trong mô. - Thận trọng ở bệnh thận, có thể thấy mức MMA tăng. - MMA tăng có thể giả tạo và cần phải được theo dõi sau đó để xác định xem MMA có trở về bình thường khi được điều trị thích đáng hay không.	tăng (>0,4 micromol/L, nhưng có thể đặc hiệu trong phòng thí nghiệm)
homocysteine - Một chất chỉ điểm của tình trạng thiếu hụt vitamin B12 trong mô. - Không đặc hiệu như axit methylmalonic (MMA) với thiếu hụt vitamin B12. Cũng tăng cao ở tình trạng thiếu hụt folate và nhược giáp. - Có sẵn hơn MMA.	tăng (>15 micromol/L [>2,03 mg/dL], nhưng có thể đặc hiệu trong phòng thí nghiệm)
holotranscobalamin - Một chất chỉ điểm của tình trạng thiếu hụt vitamin B12 trong mô. - Đo vitamin B12 liên kết với transcobalamin. Mức thấp cùng với vitamin B12 trong huyết thanh bình thường thấp gợi ý hấp thu không đủ. - Không phổ biến rộng rãi.	<35 picogam/L có giá trị chẩn đoán
kháng thể kháng yếu tố nội tại (IF) Sau khi xác nhận tình trạng thiếu hụt vitamin B12, Nếu kháng thể có thể xác định được liệu thiếu máu ác tính (PA) có phải là nguyên nhân hay không. Chỉ có độ nhạy 50%, nhưng có độ đặc hiệu cao với PA.[2]	dương tính nếu PA là nguyên nhân
kháng thể kháng tế bào vách dạ dày (APC) - Sau khi xác nhận tình trạng thiếu hụt vitamin B12, kháng thể APC có thể, kết hợp với các xét nghiệm khác, giúp xác định được liệu thiếu máu ác tính (PA) có phải là nguyên nhân hay không. - Có độ nhạy cao (85%), nhưng có độ đặc hiệu thấp với PA vì kháng thể APC có thể tăng cao ở tình trạng viêm teo dạ dày.[2]	kết quả dương tính có thể gợi ý PA; kết quả dương tính không đủ để chẩn đoán PA vì kháng thể APC có thể tăng cao ở tình trạng viêm teo dạ dày
gastrin trong huyết thanh (khi đói) Nồng độ gastrin tăng khi không có axit dịch vị trong dạ dày và có thể báo hiệu bệnh thiếu máu ác tính.[47]	tăng cao nếu thiếu máu ác tính là nguyên nhân

Xét nghiệm	Kết quả
xét nghiệm Schilling • Đo khả năng hấp thu vitamin B12. • Được thực hiện với khởi đầu xét nghiệm ban đầu là 1000 microgram cyanocobalamin, tiêm bắp. • Thường không có sẵn và hiếm khi được sử dụng.	khác nhau ở các giai đoạn khác nhau

Chẩn đoán khác biệt

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Thiếu hụt axit folic (vitamin B9)	• Thường không có triệu chứng thần kinh. Hiếm khi xảy ra trong kỷ nguyên hiện tại bổ sung axit folic ở Hoa Kỳ.	• Mức folate trong huyết thanh thấp. • Lưu ý rằng folate trong huyết thanh thấp có thể dẫn đến nồng độ vitamin B12 thấp giả. • Điều trị bằng axit folic và xét nghiệm lại.
Hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS)	• Biểu hiện thiếu máu hồng cầu khổng lồ và khó để phân biệt với thiếu hụt vitamin B12 vào lúc đầu. • MDS là nhóm các rối loạn có đặc trưng bất thường nhiễm sắc thể vô tính, tạo huyết không hiệu quả và loạn sản dẫn đến ≥ 1 giảm tế bào máu và thay đổi thiên về phát triển bệnh bạch cầu dòng tủy cấp. • Các rối loạn này có thể phát sinh nguyên phát mà không có bất kỳ biến cố thúc đẩy nào hoặc có thể liên quan đến điều trị trước đó bằng hóa trị hoặc xạ trị.	• Công thức máu trong MDS cho thấy các tế bào hồng cầu dẹt sắc hoặc đại hồng cầu; khoảng 40% bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính và $>30\%$ bị giảm tiểu cầu. Những bất thường về hình thái được phát hiện thấy như các tế bào đại hồng cầu hình bầu dục và bạch cầu hạt có dị thường giả Pelet-Huet (các bạch cầu hạt giảm hạt và giảm phân thùy). • Mô bệnh học tủy xương trong MDS cho thấy loạn sản ở một tỷ lệ nguyên tủy bào không biệt hóa. • Nhuộm sắt màu xanh Prussian dịch hút tủy xương có thể cho thấy nguyên bào sắt có vòng (các tế bào tiền thân erythroid bất thường có hạt xung quanh nhân).
Viêm gan do rượu	• Có thể biểu hiện thiếu máu hồng cầu khổng lồ và thiếu hụt dinh dưỡng. Tiền sử cho thấy có sử dụng rượu.	• Men gan tăng. • Mô bệnh học trên mẫu sinh thiết gan cho thấy thay đổi lớp mỡ, tình trạng viêm và số lượng xơ hóa biến đổi dẫn đến bệnh xơ gan ở tình trạng bệnh gan do rượu nặng, mạn tính.

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Nhược giáp	- Có thể có thiếu máu hồng cầu khổng lồ. - Có thể có dấu hiệu đau cơ và đau khớp, yếu tứ chi và mệt mỏi; các sau kích thích phản xạ gân sâu cơ chậm trở về trạng thái bth gợi ý mạnh mẽ chứng nhược giáp.	Tăng hormon kích thích tuyến giáp, giảm T3 và T4 và tăng creatine kinase.
Bệnh lý thần kinh ngoại biên	Các bệnh thần kinh do chèn ép và bệnh thần kinh do bệnh tiểu đường hoặc bệnh tuyến giáp có thể khó phân biệt với các triệu chứng thần kinh của thiếu hụt vitamin B12.	- Các nghiên cứu dẫn truyền thần kinh và điện đồ cơ hữu ích trong việc xác nhận bệnh thần kinh và mô tả đặc điểm của bệnh thần kinh; tức là, mất myelin, sợi trục, bệnh đa dây thần kinh, viêm đơn dây thần kinh đa ổ, bệnh rễ thần kinh hoặc tổn thương đám rối thần kinh. - Điều trị bằng vitamin B12 có thể cải thiện các triệu chứng, nhưng bệnh thần kinh cũng có thể không hồi phục được.
Bệnh thần kinh do đái tháo đường	Dị cảm là một đặc điểm phổ biến và có thể xảy ra ở tứ chi do bệnh thần kinh ở những người bị tiểu đường không được chẩn đoán trong thời gian dài. Các loại bệnh thần kinh khác có thể biểu hiện ở bệnh tiểu đường, bao gồm bệnh thần kinh tự miễn.	Kháng thể kháng glutamic axit decarboxylase, kháng thể kháng tế bào đảo tụy và tự kháng thể kháng insulin có mặt ở 85% bệnh nhân bị bệnh tiểu đường týp 1 tại thời điểm chẩn đoán, nhưng có thể biến mất trong vòng vài năm.
Hồng cầu khổng lồ do thuốc gây ra	Hồng cầu khổng lồ do một số loại thuốc, bao gồm hydroxyurea, methotrexate, zidovudine, azathioprine, capecitabine và cladribine.	Thường là một chẩn đoán lâm sàng. Nồng độ thuốc trong huyết thanh có thể xác nhận mối liên hệ.
Chứng mất trí	- Có đặc trưng là thay đổi nhận thức (trí nhớ), các triệu chứng tâm thần, thay đổi tính cách, hành vi có vấn đề và các thay đổi trong hoạt động chức năng hàng ngày. - Có thể do nhiều yếu tố khác nhau không thể phân biệt được về mặt lâm sàng với tình trạng thiếu hụt vitamin B12.	- Kiểm tra trạng thái tâm thần hoặc kiểm tra tâm thần kinh cần được tiến hành nếu không chắc chắn kết quả chẩn đoán. - Xét nghiệm vitamin B12 bình thường.

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Trầm cảm	- Có đặc điểm là tâm trạng kém liên tục gây ra các mức độ khác nhau về rối loạn chức năng xã hội, nhận thức, nghề nghiệp và vật lý. - Trầm cảm được chẩn đoán về mặt lâm sàng với phát hiện >5 triệu chứng sau đây, xuất hiện trong cùng khoảng thời gian 2 tuần: trạng thái trầm cảm, mất hứng, thay đổi cân nặng, thay đổi ham muốn tình dục, rối loạn giấc ngủ, vấn đề vận động thần kinh, năng lượng thấp, cảm giác tội lỗi quá mức, tập trung kém và ý nghĩ tự sát.[51]	Xét nghiệm vitamin B12 bình thường.
Thiếu máu ác tính (PA)	Bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu và thiếu hụt vitamin B12. Họ cũng có thể bị sốt và than phiền về đau hoặc khó chịu dạ dày. Các đặc điểm thường gặp bao gồm mệt mỏi, khó thở, dị cảm, đau lưỡi đỏ, tiêu chảy và vàng da nhẹ.	- Sau khi xác nhận tình trạng thiếu hụt vitamin B12, kháng thể kháng yếu tố nội tại có thể xác định được liệu PA có phải là nguyên nhân hay không. Chỉ có độ nhạy 50%, nhưng có độ đặc hiệu cao với PA.[2] - Kháng thể kháng tế bào vách dạ dày (APC) có thể, kết hợp với các xét nghiệm khác, giúp xác định được liệu PA có phải là nguyên nhân hay không. Có độ nhạy cao (85%), nhưng độ đặc hiệu thấp với PA. Kháng thể APC có thể tăng cao ở tình trạng viêm teo dạ dày.[2] - Sau khi bệnh nhân được cho dùng yếu tố nội tại và nồng độ vitamin B12 bình thường, mức gastrin sẽ trở về bình thường.
Bệnh Crohn	Bệnh Crohn có thể ảnh hưởng đến bất kỳ phần nào của đường tiêu hóa và các triệu chứng có thể rất khác nhau.	Những phát hiện kinh điển khi kiểm tra mô học bao gồm sự ảnh hưởng đến tất cả các lớp của thành ruột bởi u hạt, loét và viêm cấp tính và mạn tính.

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Bệnh Coeliac	- Bệnh nhân có các triệu chứng tiêu hóa không rõ nguyên nhân, tiêu chảy mạn tính, thiếu máu do thiếu sắt không rõ nguyên nhân, thiếu hụt vitamin D hoặc phát ban da phù hợp với bệnh viêm da dạng herpes. - Các tình huống khác bao gồm tăng cân chậm, vóc người thấp, viêm miệng áp-tơ nặng tái phát, sảy thai tự nhiên tái phát và vô sinh.	- Kháng thể globulin miễn dịch A kháng gliadin và endomysial. - Xét nghiệm mô bệnh học ruột non là xét nghiệm đặc hiệu và nhạy nhất, cho thấy chứng teo nhung mao và viêm niêm mạc với những thay đổi tăng sản ở các nang. - Thiếu máu do thiếu sắt là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất ở người lớn: - Thiếu hụt folate (và ít gặp hơn là vitamin B12) có thể dẫn đến thiếu máu hồng cầu khổng lồ.
Bệnh loét dạ dày tá tràng do nhiễm Helicobacter pylori	- H pylori là một vi khuẩn gram âm, vi ái khí, sống trong dạ dày và tá tràng. Nó gây ra viêm teo dạ dày cấp thấp mạn tính và liên quan chặt chẽ đến sự phát triển của loét tá tràng và dạ dày và ung thư dạ dày. - Hơn 80% người bị nhiễm vi khuẩn này không có triệu chứng.	- Kết quả kiểm tra hơi thở carbon urê dương tính. - Phương pháp đáng tin cậy nhất để phát hiện nhiễm H pylori là sinh thiết nội soi. Mô bệnh học cho thấy teo dạ dày, viêm, và vi khuẩn trên các thuốc nhuộm đặc biệt.
Viêm tụy mạn tính	- Tiền sử có bệnh sỏi mật hoặc lạm dụng rượu. - Có đặc điểm đau bụng dai dẳng hoặc tái phát và tổn thương tiến triển đến tuyến tụy và các cấu trúc xung quanh, dẫn đến tạo sẹo và mất chức năng.	- Siêu âm hoặc chụp CT bụng có thể cho thấy xơ hóa và vôi hóa tuyến tụy. - Đánh giá enzym tuyến tụy là xét nghiệm nhạy và đặc hiệu nhất để chẩn đoán suy tụy từ nhẹ đến trung bình hoặc viêm tụy mạn tính, nhưng đánh giá này chỉ có ở một vài trung tâm. Lấy dịch tụy bằng ống thông dạ dày tá tràng trong khi kích thích hormon ngoại sinh bằng cholecystokinin và/hoặc secretin. - Giúp phân biệt các dạng kém hấp thu do tuyến tụy và không do tuyến tụy.
Tăng trưởng quá mức vi khuẩn ở ruột non	Tiền sử có thể cho thấy các tình trạng làm thay đổi giải phẫu ruột, nhu động và sự bài tiết axit dạ dày. Những tình trạng này bao gồm sử dụng thuốc ức chế bơm proton và rối loạn cấu trúc giải phẫu trong ruột, bao gồm lỗ rò, túi thừa và quai ruột mù sau khi phẫu thuật.	- Xét nghiệm xác định đòi hỏi nuôi cấy dịch hồng tràng mọc >10⁵ vi khuẩn/mL. - Xét nghiệm thở hydro có thể cho thấy chứng kém hấp thu, nhưng không nhạy hoặc đặc hiệu với sự tăng trưởng quá mức vi khuẩn. - Thử nghiệm điều trị bằng kháng sinh trong vòng 1 tuần có thể cung cấp giá trị chẩn đoán.

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Hội chứng Zollinger-Ellison	Một tình trạng do khối u tiết ra gastrin gây tăng tiết axit dạ dày dẫn đến bệnh loét. Tình trạng này thường có biểu hiện đau bụng, tiêu chảy và trào ngược dạ dày-thực quản. Các biểu hiện ít gặp hơn bao gồm sút cân, xuất huyết tiêu hóa, buồn nôn và nôn.	Mức gastrin trong huyết thanh khi đói tăng cao trong trường hợp không có axit dịch vị và xét nghiệm bài tiết đường tính hoặc mô học đã chứng minh khối u thần kinh nội tiết.
Sprue nhiệt đới	- Được cho là được kích hoạt hoặc duy trì bởi một loại nhiễm khuẩn chưa xác định. - Biểu hiện các triệu chứng và dấu hiệu kém hấp thu, đau bụng, tiêu chảy và đầy hơi. - Tỷ lệ tái phát khá lớn ở những bệnh nhân đã điều trị nhưng vẫn sống hoặc quay lại vùng lưu hành dịch ở khu vực nhiệt đới.	- Nội soi và sinh thiết ruột non cho thấy teo nhung mao tiến triển ở ruột non tương tự như bệnh coeliac. - Thử nghiệm điều trị bằng tetracycline trong vòng 6 tháng đưa cấu trúc niêm mạc trong ruột non trở về tình trạng bình thường.
Sán cá (Diphyllobothrium latum)	- Sán cá có nguồn gốc từ vùng Scandinavia, miền tây nước Nga và các quốc gia vùng Baltic, mặc dù hiện nay nó cũng có mặt ở Bắc Mỹ, đặc biệt là Tây Bắc Thái Bình Dương. - Nhiễm bệnh phát sinh sau khi ăn cá sống hoặc sản phẩm cá. - Bệnh nhân có các triệu chứng suy dinh dưỡng bao gồm thiếu máu.	Trứng sán cá xuất hiện trong phân 5 đến 6 tuần sau khi nhiễm bệnh và kiểm tra phân có thể xác nhận chẩn đoán.
Nhiễm HIV	Suy dinh dưỡng thường gặp ở bệnh HIV, đặc biệt là ở những vùng nghèo tài nguyên. Một chu kỳ nhiễm bệnh cơ hội gây sụt cân và chán ăn, cùng với tiêu chảy và kém hấp thu, góp phần gây nên tình trạng suy dinh dưỡng này.	Nếu chỉ định xét nghiệm HIV, nên sử dụng kỹ thuật xét nghiệm ELISA Âm tính giả có thể xảy ra trong khoảng thời gian ngay sau khi nhiễm khuẩn và trước khi kháng thể kháng HIV phát triển. Cần phải xác nhận kết quả dương tính bằng Western blot hoặc ELISA thứ hai. Khoảng thời gian có thể được giảm xuống còn 2 đến 4 tuần bằng cách sử dụng các xét nghiệm thế hệ thứ tư và những xét nghiệm thể bao gồm kháng thể IgM kháng HIV.

Tình trạng	Các dấu hiệu/triệu chứng khác biệt	Các xét nghiệm khác biệt
Alpha-thalassaemia	- Một bệnh máu di truyền tính trạng lặn - Nhu cầu vitamin B12 tăng ở bệnh alpha-thalassemia và ở những bệnh nhân này, thiếu hụt vitamin B12 có thể là đặc điểm biểu hiện. Bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu, to gan lách, loét chân và đau xương. Bệnh này phổ biến hơn ở các nước Địa Trung Hải, Châu Á, Trung Đông và Nam Mỹ.	- Công thức máu và phết ngoại vi cho thấy hồng cầu nhỏ, tăng hồng cầu thứ phát, giảm sắc hồng cầu, và thiếu máu nhẹ. - Chẩn đoán được thực hiện bằng cách kết hợp giữa các nghiên cứu gia đình và loại trừ cả thiếu máu do thiếu sắt và đặc điểm của bệnh beta-thalassemia. - Điện di hemoglobin cho thấy tăng tỷ lệ các chuỗi beta-alpha-globin.
Đa xơ cứng	- Biểu hiện thần kinh của chứng thiếu hụt vitamin B12 có thể giống với các triệu chứng lâm sàng của bệnh đa xơ cứng. Tuy nhiên, trong hầu hết các ca bệnh đa xơ cứng, thường kèm theo tổn thương não - Biểu hiện khác nhau: xảy ra nhiều đợt cách nhau về không gian (tức là, các triệu chứng thần kinh bắt nguồn từ các tổn thương ở các vị trí khác nhau trên hệ thần kinh trung ương) và thời gian. Các triệu chứng có thể bao gồm yếu chi tiến triển, dáng đi khó khăn, thất điều, mất cân bằng và chóng mặt kịch phát.	- MRI não thường cho thấy các vùng mất myelin. - Xét nghiệm dịch não tủy (CSF) cho thấy có dải đơn dòng và IgG nâng lên.
Bệnh giang mai (tabes dorsalis)	- Tiền sử nhiễm giang mai hoặc bệnh lây truyền qua đường tình dục. - Các triệu chứng thần kinh của giang mai và thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp có thể tương tự nhau.	- Chẩn đoán phân biệt không phải lúc nào cũng phụ thuộc vào một mình phản ứng của Phòng thí nghiệm nghiên cứu bệnh hoa liễu (VDRL). - Cần xét nghiệm CSF để chẩn đoán bệnh giang mai thần kinh. - Xét nghiệm phản ứng CSF của VDRL đặc hiệu nhưng không nhạy với bệnh giang mai thần kinh. - Xét nghiệm phản ứng hấp thu kháng thể xoắn khuẩn huỳnh quang CSF nhạy, nhưng không đặc hiệu với bệnh giang mai thần kinh.

Các tiêu chí chẩn đoán

Nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh

Thông thường, vitamin B12 trong huyết thanh có thể được chia nhỏ thành 3 giá trị:^{[1] [2]}

- Thiếu hụt vitamin B12 có khả năng xảy ra: <148 picomol/L (<200 picogram/mL)
- Thiếu hụt vitamin B12 có thể xảy ra: 148 đến 258 picomol/L (201 đến 350 picogram/mL)
- Ít có khả năng thiếu hụt vitamin B12 : >258 picomol/L (>350 picogram/mL).

Cách tiếp cận điều trị từng bước

Bệnh nhân có các triệu chứng huyết học hoặc thần kinh nặng của chứng thiếu hụt vitamin B12 cần điều trị ngay lập tức bằng phác đồ cyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin chuyên sâu trong hơn 1 tháng, sau đó dùng liều duy trì liên tục. Bệnh nhân có triệu chứng thiếu hụt vitamin B12 từ nhẹ đến trung bình cần được bắt đầu và tiếp tục dùng liều cyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin ở mức duy trì. Những bệnh nhân không có triệu chứng có nguy cơ cao bị thiếu hụt vitamin B12 (ví dụ: người ăn thuần chay và người ăn chay, bệnh nhân cao tuổi, những người bị bệnh đường tiêu hóa [GI] mạn tính) cũng cần liều cyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin ở mức duy trì vì biến chứng huyết học và thần kinh của chứng thiếu hụt vitamin B12 có thể không hồi phục được một khi đã xuất hiện. Nếu nguyên nhân gây thiếu hụt vitamin B12 chưa được xác định thì cần bắt đầu điều trị trong khi tiến hành xét nghiệm thêm.

Các phương án điều trị bằng vitamin B12

Các phương án khả dụng bao gồm cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa (tiêm bắp hoặc dưới da), dùng qua đường uống, ngâm dưới lưỡi, hoặc xịt mũi. Cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa là phương pháp điều trị đáng tin cậy và quen thuộc nhất đối với tình trạng thiếu hụt vitamin B12, đặc biệt là với bệnh nhân bị thiếu máu nặng và/hoặc bệnh thần kinh (thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp, sa sút trí tuệ hoặc suy giảm nhận thức).[19] Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

Cyanocobalamin liều cao dùng qua đường uống có thể được hấp thu đầy đủ, ngay cả ở những bệnh nhân bị thiếu máu ác tính hoặc cắt bỏ đoạn cuối hồi tràng đáng kể.[54] [55] Các phát hiện từ đánh giá Cochrane gợi ý rằng cyanocobalamin dùng qua đường uống có hiệu quả như, nếu không hiệu quả hơn, cyanocobalamin tiêm bắp ở bệnh nhân thiếu hụt vitamin B12.[56] Khả năng hấp thu có thể được tối đa bằng cách dùng khi đói.

Cyanocobalamin dạng ngâm dưới lưỡi và xịt mũi đã được cho thấy là có hiệu quả đối với thiếu hụt vitamin B12; tuy nhiên, chúng thường không được sử dụng trong điều trị thiếu hụt vitamin B12 do có ít bằng chứng và ít hiểu biết về liều tối ưu.[57] [58] [59]

Có triệu chứng

triệu chứng nặng

- Bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng huyết học nặng (giảm ba dòng và thiếu máu có triệu chứng rõ rệt) hoặc thần kinh (thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp, sa sút trí tuệ hoặc suy giảm nhận thức) của tình trạng thiếu hụt vitamin B12 cần được điều trị khẩn cấp và cấp tính.[60]
- Bệnh nhân bị thiếu máu có triệu chứng và giảm ba dòng cần nhập viện và giới thiệu đến chuyên gia tư vấn về huyết học, và trong trường hợp hiếm gặp, có thể cần truyền hồng cầu (RBC). Nếu có dấu hiệu của suy tim sung huyết, thì cần truyền khối hồng cầu cùng với liệu pháp thuốc lợi tiểu liều thấp. Phác đồ cấp tính gồm 1000 microgram cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa hàng ngày trong 1-2 tuần và sau đó một lần một tuần trong tối đa 1 tháng, cho đến khi quan sát thấy tăng hồng cầu lưới đáng kể trong tủy.[61] Bổ sung axit folic có thể giúp phục hồi những bất thường về huyết học.
- Bệnh nhân có triệu chứng thần kinh nặng có thể cần được giới thiệu và đánh giá thần kinh và tâm thần lão học trong khi bắt đầu phác đồ điều trị ngoài tiêu hóa cấp tính. Trong một số trường hợp, các triệu chứng thần kinh có thể không hồi phục được mặc dù đã bình thường hóa nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh.
- Điều trị duy trì liên tục là dùng cyanocobalamin qua đường uống ngày một lần hoặc cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa tháng một lần.

các triệu chứng nhẹ đến vừa

- Điều trị cấp tính và duy trì cho các bệnh nhân có triệu chứng thiếu hụt vitamin B12 nhẹ đến trung bình (ví dụ: thiếu máu nhẹ, rối loạn cảm giác/dị cảm, đa dây thần kinh, trầm cảm) với cyanocobalamin dùng qua đường uống ngày một lần hoặc cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa tháng một lần, tùy thuộc vào lựa chọn của bác sĩ lâm sàng.
- Bệnh nhân được điều trị bằng cyanocobalamin dùng qua đường uống cần đáp ứng trong vòng 8 tuần. Nếu vitamin B12 trong huyết thanh không tăng đáng kể sau thời gian này, các bác sĩ lâm sàng nên chuyển sang dùng cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa (nếu chưa được sử dụng) hoặc cân nhắc các nguyên nhân khác.

Thiếu hụt không có triệu chứng hoặc không rõ rệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao

Bệnh nhân có nguy cơ cao (ví dụ: bệnh nhân cao tuổi và những người có chế độ ăn hạn chế hoặc bệnh dạ dày ruột mạn tính) cần được theo dõi tình trạng thiếu hụt vitamin B12 và thậm chí nếu không có triệu chứng, họ cần được cân nhắc điều trị bằng cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa. Điều này là do các biến chứng huyết học và thần kinh của thiếu hụt vitamin B12 có thể không hồi phục được một khi đã xuất hiện. Ở Anh, các hướng dẫn khuyến nghị xem xét một thử nghiệm điều trị theo kinh nghiệm bằng cyanocobalamin liều thấp trong 1 tháng ở những bệnh nhân thiếu hụt mức cobalamine trong huyết thanh không rõ ràng (cận lâm sàng) trong hai lần.[1]

Bệnh nhân cao tuổi (>65 tuổi) cần được tư vấn chế độ ăn uống về tầm quan trọng của việc ăn thức ăn có nguồn gốc từ động vật như thịt, cá, trứng và sữa, và dùng thực phẩm bổ sung vitamin tổng hợp. Những người đang trong chế độ ăn hạn chế, chẳng hạn như người ăn thuần chay và người ăn chay, cần được tư vấn rằng có thể cần phải theo dõi và bổ sung suốt đời. Trẻ nhũ nhi của các bà mẹ ăn thuần chay cần phải bổ sung từ khi sinh ra.

Bệnh nhân có bệnh GI mạn tính có thể gây ra chứng kém hấp thu hoặc hấp thu không đầy đủ (ví dụ: thiếu máu ác tính, bệnh Crohn, bệnh coeliac) hoặc những người đã trải qua phẫu thuật dạ dày hoặc cắt bỏ đoạn cuối hồi tràng cần được điều trị bằng cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa.[62]

Những bệnh nhân đã phẫu thuật giảm cân có thể không đủ khả năng duy trì đủ nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh bằng vitamin tổng hợp; do đó cần dùng cyanocobalamin qua đường uống, ngoài đường tiêu hóa hoặc xịt mũi.[49] [63] Một loại thực phẩm bổ sung vitamin tổng hợp dạng uống được tối ưu hóa cho phẫu thuật giảm cân đã cho thấy lợi ích tiềm năng trong việc giảm thiếu hụt vitamin sau phẫu thuật nối tắt dạ dày Roux-en-Y, nhưng vẫn còn ít bằng chứng.[64]

Theo dõi đáp ứng với điều trị

Tăng hồng cầu lưới nhanh trong tủy xương là biểu hiện có đáp ứng với điều trị ở những bệnh nhân bị thiếu máu nặng do thiếu hụt vitamin B12 và có thể đo được trong 1-2 tuần. Các chất chỉ điểm khác cho thấy thiếu hụt, bao gồm axit methylmalonic, homocysteine, và thể tích trung bình hồng cầu, cần trở về bình thường trong 8 tuần được điều trị đầy đủ. Nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh (cobalamin trong huyết thanh) cần trở lại bình thường trước khi bắt đầu điều trị duy trì.

Hầu hết bệnh nhân được xác định thiếu hụt vitamin B12 cần phải được điều trị duy trì suốt đời với cyanocobalamin dùng qua đường uống ngày một lần hoặc cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa tháng một lần. Cyanocobalamin dùng qua đường uống thường được dung nạp tốt để duy trì. Cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa thường được dành riêng cho những người không thể uống thuốc hàng ngày hoặc đã ghi nhận thất bại trong việc điều trị bằng đường uống. Một số bác sĩ lâm sàng có thể cố gắng giảm đến liều thấp nhất có hiệu quả của cyanocobalamin khi qua đường uống duy trì. Theo dõi định kỳ sau khi điều trị bổ xung có thể giúp xác định những bệnh nhân có thể duy trì nồng độ trong huyết thanh với liều dùng qua đường uống <1000 microgram/ngày.[65] Mặc dù sự hấp thu cyanocobalamin dùng qua đường uống xảy ra ở liều <1000 microgram/ngày, có thể có sự hấp thu biến đổi và ít hơn đáp ứng tối đa trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm.[66] [67] [68]

Tổng quan về các chi tiết điều trị

Tham khảo cơ sở dữ liệu dược địa phương của quý vị để biết thông tin toàn diện về thuốc, bao gồm các chống chỉ định, tương tác giữa các loại thuốc, và liều dùng thay thế. (xem [Tuyên bố miễn trách nhiệm](#))

Cấp tính		(tóm tắt)
có triệu chứng		
■ triệu chứng nặng	1	cyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa
	thêm	gửi thiệu đến bác sĩ chuyên khoa thần kinh và/hoặc bác sĩ chuyên khoa huyết học
	bổ sung	truyền máu ± thuốc lợi tiểu
	bổ sung	axit folic dùng qua đường uống
	thêm	cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa suốt đời hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa
■ các triệu chứng nhẹ đến vừa	1	cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa
	thêm	cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa suốt đời hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa
thiếu hụt không có triệu chứng hoặc không rõ ràng		
■ bệnh nhân >65 tuổi có chế độ ăn kém	1	bổ sung dinh dưỡng + vitamin tổng hợp
	2	cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa suốt đời hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa
■ chế độ ăn thuần chay hoặc ăn chay	1	bổ sung dinh dưỡng + vitamin tổng hợp
	2	cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa suốt đời hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa
■ bị bệnh tiêu hóa (GI) mạn tính	1	cyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa
■ sau khi phẫu thuật giảm cân	1	cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa hoặc dạng xịt mũi hay hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Các lựa chọn điều trị

Cấp tính

có triệu chứng

■ triệu chứng nặng

1 cyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Các lựa chọn sơ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da ngày một lần trong 1-2 tuần, sau đó là 1000 microgram tuần một lần trong 1 tháng

HOẶC

» **hydroxocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp ba lần một tuần trong 2 tuần, sau đó là 1000 microgram 3 tháng một lần

» Bệnh nhân có triệu chứng huyết học nặng (giảm ba dòng và thiếu máu có triệu chứng rõ rệt) hoặc thần kinh (thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp, sa sút trí tuệ hoặc suy giảm nhận thức) của tình trạng thiếu hụt vitamin B12 cần được nhập viện và điều trị khẩn cấp và cấp tính.

» Phác đồ cấp tính của cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa được cho dùng hàng ngày trong 1 đến 2 tuần và sau đó là tuần một lần cho đến 1 tháng, đến khi quan sát thấy sự tăng hồng cầu lưới đáng kể trong tủy.

» Tăng hồng cầu lưới nhanh trong tủy xương có thể đo được trong 1 đến 2 tuần như là một đáp ứng với điều trị. Các chất chỉ điểm khác của tình trạng thiếu hụt, bao gồm axit methylmalonic, homocysteine, và thể tích trung bình hồng cầu, cần trở về bình thường trong 8 tuần được điều trị đầy đủ.

» Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

thêm giới thiệu đến bác sĩ chuyên khoa thần kinh và/hoặc bác sĩ chuyên khoa huyết học

» Có thể được chỉ định giới thiệu đến bác sĩ chuyên khoa thần kinh.

» Trong một số trường hợp, các triệu chứng thần kinh có thể không hồi phục được mặc dù nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh trở lại bình thường.

Cấp tính

bổ sung

» Bệnh nhân bị thiếu máu có triệu chứng và giảm ba dòng cần được giới thiệu đến bác sĩ chuyên khoa huyết học.

truyền máu ± thuốc lợi tiểu

Các lựa chọn sơ cấp

» **bumetanide**: ban đầu 0,5 đến 2 mg dùng qua đường uống/tĩnh mạch một hoặc hai lần mỗi ngày, tăng dần liều theo đáp ứng, tối đa 10 mg/ngày

» Bệnh nhân bị thiếu máu có triệu chứng và giảm ba dòng cần nhập viện và giới thiệu cố vấn về huyết học và, trong trường hợp hiếm gặp, có thể cần truyền hồng cầu (RBC).

» Nếu có dấu hiệu của suy tim sung huyết, nên theo dõi tim và cần truyền khối RBC cùng với liệu pháp thuốc lợi tiểu liều thấp.

bổ sung

axit folic dùng qua đường uống

Các lựa chọn sơ cấp

» **axit folic**: 1 mg dùng qua đường uống ngày một lần

» Bổ sung folate có thể giúp phục hồi những bất thường về huyết học.

thêm

cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa suốt đời hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Các lựa chọn sơ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram dùng qua đường uống ngày một lần

Các lựa chọn thứ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da tháng một lần

HOẶC

» **hydroxocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp 3 tháng một lần

» Hầu hết bệnh nhân được xác định thiếu hụt vitamin B12 cần phải được điều trị duy trì suốt đời với cyanocobalamin dùng qua đường uống ngày một lần hoặc cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa tháng một lần.

» Cyanocobalamin dùng qua đường uống thường được dung nạp tốt với liệu pháp duy trì. Cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa thường được dành riêng cho những người không thể uống thuốc hàng ngày

Cấp tính

■ các triệu chứng nhẹ đến vừa

1

hoặc đã ghi nhận thất bại trong việc điều trị bằng đường uống.

» Một số bác sĩ lâm sàng có thể cố gắng giảm liều đến mức thấp nhất có hiệu quả của cyanocobalamin khi dùng qua đường uống duy trì. Theo dõi định kỳ sau điều trị bổ xung có thể xác định những bệnh nhân có thể duy trì nồng độ trong huyết thanh với liều dùng qua đường uống <1000 microgram/ngày.[65]

» Mặc dù sự hấp thu cyanocobalamin dùng qua đường uống xảy ra ở liều <1000 microgram/ngày, có thể có sự hấp thu biến đổi và ít hơn đáp ứng tối đa trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm.[66] [67] [68]

» Khả năng hấp thu có thể được tối đa bằng cách dùng khi đói.

» Đáp ứng với cyanocobalamin dùng qua đường uống hàng ngày sẽ được quan sát thấy trong vòng 8 tuần. Nếu vitamin B12 trong huyết thanh không tăng đáng kể sau thời gian này, các bác sĩ lâm sàng nên chuyển sang dùng cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa hoặc xem xét các nguyên nhân khác.

» Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Các lựa chọn sơ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram dùng qua đường uống ngày một lần; 1000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da tháng một lần

HOẶC

» **hydroxocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp 3 tháng một lần

» Điều trị các bệnh nhân có triệu chứng thiếu hụt vitamin B12 nhẹ đến trung bình (ví dụ: thiếu máu nhẹ, rối loạn cảm giác/dị cảm, đa dây thần kinh, trầm cảm) với cyanocobalamin dùng qua đường uống ngày một lần hoặc cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa tháng một lần, tùy thuộc vào lựa chọn của bác sĩ lâm sàng.

» Ở bệnh nhân được điều trị bằng cyanocobalamin dùng qua đường uống, đáp ứng sẽ được quan sát thấy trong vòng 8 tuần. Nếu vitamin B12 trong huyết thanh không tăng đáng kể sau thời gian này, các bác sĩ lâm sàng nên chuyển sang dùng cyanocobalamin ngoài

Cấp tính

thêm

đường tiêu hóa (nếu chưa được sử dụng) hoặc xem xét các nguyên nhân khác.

» Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa suốt đời hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Các lựa chọn sơ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram dùng qua đường uống ngày một lần

Các lựa chọn thứ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da tháng một lần

HOẶC

» **hydroxocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp 3 tháng một lần

» Hầu hết bệnh nhân được xác định thiếu hụt vitamin B12 cần phải được điều trị duy trì suốt đời với cyanocobalamin dùng qua đường uống ngày một lần hoặc cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa tháng một lần.

» Cyanocobalamin dùng qua đường uống thường được dung nạp tốt với liệu pháp duy trì. Cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa thường được dành riêng cho những người không thể uống thuốc hàng ngày hoặc đã ghi nhận thất bại trong việc điều trị bằng đường uống.

» Một số bác sĩ lâm sàng có thể cố gắng giảm liều đến mức thấp nhất có hiệu quả của cyanocobalamin khi dùng qua đường uống duy trì. Theo dõi định kỳ sau điều trị bổ xung có thể xác định những bệnh nhân có thể duy trì nồng độ trong huyết thanh với liều dùng qua đường uống <1000 microgram/ngày.[65]

» Mặc dù sự hấp thu cyanocobalamin dùng qua đường uống xảy ra ở liều <1000 microgram/ngày, có thể có sự hấp thu biến đổi và ít hơn đáp ứng tối đa trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm.[66] [67] [68]

» Khả năng hấp thu có thể được tối đa bằng cách dùng khi đói.

» Đáp ứng với cyanocobalamin dùng qua đường uống hàng ngày sẽ được quan sát thấy trong vòng 8 tuần. Nếu vitamin B12 trong huyết thanh không tăng đáng

Cấp tính

kể sau thời gian này, các bác sĩ lâm sàng nên chuyển sang dùng cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa hoặc xem xét các nguyên nhân khác.

» Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

thiếu hụt không có triệu chứng hoặc không rõ ràng

- bệnh nhân >65 tuổi có chế độ ăn kém

1 bổ sung dinh dưỡng + vitamin tổng hợp

» Ở những người >65 tuổi, khoảng 12% đến 15% có bằng chứng sinh hóa về tình trạng thiếu hụt vitamin B12.[4] [7] [11]

» Vitamin B12 trong huyết thanh thấp (<148 picomol/L; <200 picogram/mL) có thể không gây triệu chứng, khuyến nghị là phương pháp điều trị đầu tiên ở nhóm này là quan tâm đến chế độ ăn uống, nhấn mạnh vai trò của các thức ăn có nguồn gốc từ động vật như thịt, cá, trứng và sữa, và dùng chất bổ sung vitamin tổng hợp. Kết hợp chế độ ăn uống và vitamin tổng hợp phải đáp ứng khẩu phần dinh dưỡng được khuyến nghị là 2,4 microgram/ngày.[42]

2 cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa suốt đời hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Các lựa chọn sơ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram dùng qua đường uống ngày một lần
Ở Anh, các hướng dẫn điều trị khuyến cáo có thể xem xét điều trị thử theo kinh nghiệm bằng cyanocobalamin liều thấp (50 microgram/ngày) trong 1 tháng ở những bệnh nhân thiếu hụt mức cobalamine trong huyết thanh không rõ ràng (cận lâm sàng) trong 2 lần. 24942828 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12959/full>

Các lựa chọn thứ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da tháng một lần

HOẶC

Cấp tính

» **hydroxocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp 3 tháng một lần

» Nếu chế độ ăn uống và thực phẩm bổ sung vitamin tổng hợp không giúp ích gì hoặc nếu không thể cải thiện chế độ ăn uống thì nên điều trị bằng cyanocobalamin.

» Hầu hết bệnh nhân được xác định thiếu hụt vitamin B12 cần phải được điều trị duy trì suốt đời với cyanocobalamin dùng qua đường uống ngày một lần hoặc cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa tháng một lần.

» Cyanocobalamin dùng qua đường uống thường được dung nạp tốt với liệu pháp duy trì. Cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa thường được dành riêng cho những người không thể uống thuốc hàng ngày hoặc đã ghi nhận thất bại trong việc điều trị liều cao qua đường uống.

» Một số bác sĩ lâm sàng có thể cố gắng giảm liều đến mức thấp nhất có hiệu quả của cyanocobalamin khi dùng qua đường uống duy trì. Theo dõi định kỳ sau điều trị bổ xung có thể xác định những bệnh nhân có thể duy trì nồng độ trong huyết thanh với liều dùng qua đường uống <1000 microgram/ngày.[65]

» Mặc dù sự hấp thu cyanocobalamin dùng qua đường uống xảy ra ở liều <1000 microgram/ngày, có thể có sự hấp thu biến đổi và ít hơn đáp ứng tối đa trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm.[66] [67] [68]

» Khả năng hấp thu có thể được tối đa bằng cách dùng khi đói.

» Đáp ứng với cyanocobalamin dùng qua đường uống hàng ngày sẽ được quan sát thấy trong vòng 8 tuần. Nếu vitamin B12 trong huyết thanh không tăng đáng kể sau thời gian này, các bác sĩ lâm sàng nên chuyển sang dùng cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa hoặc xem xét các nguyên nhân khác.

» Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

■ chế độ ăn thuần chay hoặc ăn chay

1

bổ sung dinh dưỡng + vitamin tổng hợp

» Bệnh nhân cần được tư vấn để bổ sung thực phẩm giàu vitamin B12 và thực phẩm bổ sung vitamin tổng hợp vào chế độ ăn uống để đáp ứng khẩu phần dinh dưỡng được khuyến nghị là 2,4 microgram/ngày.[42]

2

cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa suốt đời hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Cấp tính

Các lựa chọn sơ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram dùng qua đường uống ngày một lần
Ở Anh, các hướng dẫn khuyến cáo có thể điều trị thử nghiệm bằng cyanocobalamin liều thấp (50 microgram/ngày) trong 1 tháng ở những bệnh nhân thiếu hụt mức cobalamine trong huyết thanh cận lâm sàng trong 2 lần. 24942828 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12959/full>

Các lựa chọn thứ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da tháng một lần

HOẶC

» **hydroxocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp 3 tháng một lần

» Nên điều trị duy trì suốt đời bằng cyanocobalamin dùng qua đường uống ngày một lần hoặc cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa tháng một lần.

» Cyanocobalamin dùng qua đường uống thường được dung nạp tốt với liệu pháp duy trì. Cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa thường được dành riêng cho những người không thể uống thuốc hàng ngày hoặc đã ghi nhận thất bại trong việc điều trị bằng đường uống.

» Một số bác sĩ lâm sàng có thể cố gắng giảm liều đến mức thấp nhất có hiệu quả của cyanocobalamin khi dùng qua đường uống duy trì. Theo dõi định kỳ sau điều trị bổ xung có thể xác định những bệnh nhân có thể duy trì nồng độ trong huyết thanh với liều dùng qua đường uống <1000 microgram/ngày.[65]

» Mặc dù sự hấp thu cyanocobalamin dùng qua đường uống xảy ra ở liều <1000 microgram/ngày, có thể có sự hấp thu biến đổi và ít hơn đáp ứng tối đa trên lâm sàng và trong phòng thí nghiệm.[66] [67] [68]

» Khả năng hấp thu có thể được tối đa bằng cách dùng khi đói.

» Đáp ứng với cyanocobalamin dùng qua đường uống hàng ngày sẽ được quan sát thấy trong vòng 8 tuần. Nếu vitamin B12 trong huyết thanh không tăng đáng kể sau thời gian này, các bác sĩ lâm sàng nên chuyển

Cấp tính

■ bị bệnh tiêu hóa (GI) mạn tính

1

sang dùng cyanocobalamin ngoài đường tiêu hóa hoặc xem xét các nguyên nhân khác.

» Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

cyanocobalamin hoặc hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Các lựa chọn sơ cấp

» **cyanocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da tháng một lần

HOẶC

» **hydroxocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp 3 tháng một lần

» Bệnh nhân có bệnh tiêu hóa (GI) mạn tính có thể gây ra chứng kém hấp thu hoặc hấp thu không đầy đủ (ví dụ: thiếu máu ác tính, bệnh Crohn, bệnh coeliac) và những người đã trải qua phẫu thuật dạ dày hoặc cắt bỏ đoạn cuối hồi tràng cần được điều trị bằng cyanocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa.[62]

» Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

cyanocobalamin dùng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa hoặc dạng xịt mũi hay hydroxocobalamin dùng ngoài đường tiêu hóa

Các lựa chọn sơ cấp

» **cyanocobalamin**: 350-1000 microgram dùng qua đường uống ngày một lần; hoặc 1000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da tháng một lần; hoặc 3000 microgram tiêm bắp/tiêm dưới da 6 tháng một lần; hoặc 500 microgram dạng xịt mũi tuần một lần
Ở Anh, các hướng dẫn khuyến cáo có thể điều trị thử nghiệm bằng cyanocobalamin liều thấp (50 microgram/ngày) trong 1 tháng ở những bệnh nhân thiếu hụt mức cobalamine trong huyết thanh cận lâm sàng trong 2 lần. 24942828 Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12959/full>

HOẶC

■ sau khi phẫu thuật giảm cân

1

Cấp tính

» **hydroxocobalamin**: 1000 microgram tiêm bắp 3 tháng một lần

» Vitamin tổng hợp có thể không đủ để duy trì nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh ở bệnh nhân đã phẫu thuật giảm cân; do đó, cần cho dùng cyanocobalamin qua đường uống, ngoài đường tiêu hóa hoặc dạng xịt mũi.[49] [63] Một loại thực phẩm bổ sung vitamin tổng hợp dạng uống được tối ưu hóa cho phẫu thuật giảm cân đã cho thấy lợi ích tiềm năng trong việc giảm thiểu hụt vitamin sau phẫu thuật nối tắt dạ dày Roux-en-Y, nhưng vẫn còn ít bằng chứng.[64]

» Ở châu Âu, hydroxocobalamin thường được sử dụng hơn cyanocobalamin. Hydroxocobalamin được giữ lại lâu hơn trong cơ thể so với cyanocobalamin, nhưng ưu thế của cyanocobalamin chưa được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng.

Khuyến nghị

Giám sát

Bệnh nhân bị thiếu hụt vitamin B12 cần phải được theo dõi sát sao để xác nhận chẩn đoán và xác định đáp ứng với điều trị. Ở những bệnh nhân có triệu chứng tối thiểu và không bị thiếu máu gây ảnh hưởng đến huyết động, việc này thường có thể được thực hiện từ 2 đến 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị. Theo dõi nồng độ vitamin B12 trong huyết thanh, nồng độ axit methylmalonic hoặc mức homocysteine để xác định đáp ứng với điều trị. Đáp ứng không hoàn toàn sẽ cảnh báo bác sĩ lâm sàng tìm kiếm các nguyên nhân khác của bệnh thiếu máu hồng cầu khổng lồ và/hoặc bệnh thần kinh.

Hướng dẫn dành cho bệnh nhân

Bác sĩ lâm sàng cần đảm bảo bệnh nhân được theo dõi theo chỉ định lâm sàng vì một số bệnh nhân có thể không khỏi hẳn các triệu chứng thần kinh, mặc dù điều trị thích hợp. Cần được giải thích rằng việc điều trị chỉ có thể ngăn ngừa các biến chứng tâm thần kinh khác. Bệnh nhân cần được thông báo về tầm quan trọng của việc ăn thức ăn có nguồn gốc từ động vật, như cá, thịt, trứng và sữa, hoặc dùng thực phẩm bổ sung vitamin tổng hợp.[42]

Các biến chứng

Các biến chứng	Khung thời gian	Khả năng
khiếm khuyết thần kinh	dài hạn	cao
Những người không được điều trị thích đáng tình trạng thiếu hụt vitamin B12 có thể có tổn thương thần kinh tiến triển.		
thiếu hụt huyết học	dài hạn	cao
Những người không được điều trị thích đáng tình trạng thiếu hụt vitamin B12 có thể bị thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu tiến triển.		
Ung thư dạ dày	dài hạn	thấp
Ung thư dạ dày là biến chứng lâu dài của bệnh thiếu máu ác tính không được điều trị (có kháng thể kháng yếu tố nội tại). Nguy cơ ung thư dạ dày cao gấp 2-3 lần đã được ghi nhận ở những bệnh nhân bị thiếu máu ác tính.[53]		
cân nặng khi sinh thấp và sinh non (thiếu hụt vitamin B12 trong thai kỳ)	biến thiên	thấp
Một đánh giá hệ thống đã phát hiện thấy tình trạng thiếu hụt vitamin B12 thường gặp trong thời gian mang thai và nồng độ vitamin B12 giảm từ ba tháng đầu thai kỳ đến ba tháng cuối thai kỳ.[13]		
Thiếu hụt vitamin B12 trong thời gian mang thai có thể làm tăng nguy cơ nhẹ cân khi sinh và sinh non.[41] [UK Medicines Information: how should severe vitamin B12 deficiency in pregnancy be managed?]		

Tiên lượng

Thiếu hụt vitamin B12 có thể gây ra bệnh thần kinh nguy hiểm và rối loạn huyết học nặng. Chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời có thể ngăn chặn tiến triển và hồi phục bệnh thần kinh.[19] Thật không may, nhiều ca bệnh không thể hồi phục và bệnh lâm sàng có thể không đáp ứng với điều trị đầy đủ.[69] Chẩn đoán sớm trong giai đoạn gần như không triệu chứng có thể là yếu tố quan trọng trong việc ngăn ngừa tổn thương thần kinh vĩnh viễn.

Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ

Điều trị kịp thời ở bệnh nhân thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ do thiếu hụt vitamin B12 có thể phục hồi hoàn toàn quá trình này. Tăng hồng cầu lưới nhanh xảy ra trong vòng 1 đến 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp

Điều trị bằng vitamin B12 thường dẫn đến cải thiện kết quả chụp hình ảnh lâm sàng và chụp cộng hưởng từ của tình trạng thoái hóa cột sống kết hợp bán cấp và có thể làm dừng quá trình tiến triển của bệnh. Tuy nhiên, chỉ một số ít bệnh nhân khỏi hẳn bằng cách thay thế vitamin B12.[69]

Bệnh thần kinh khác

Điều trị bằng vitamin B12 có thể cải thiện chứng sa sút trí tuệ, bệnh lý thần kinh ngoại biên, trầm cảm và các dấu hiệu và triệu chứng tâm thần kinh khác, và nó có thể làm ngừng quá trình tiến triển và phục hồi bệnh thần kinh nếu được cho dùng sớm, nhưng điều trị thường không làm hết hoàn toàn quá trình này.[70] [71] Một đánh giá hệ thống đã thấy không có đủ bằng chứng để rút ra bất kỳ kết luận nào về tác dụng của việc bổ sung vitamin B và axit béo lên tình trạng suy giảm nhận thức hoặc sa sút trí tuệ.[72]

Hướng dẫn chẩn đoán

Châu Âu

Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders

Nhà xuất bản: British Society for Haematology

Xuất bản lần cuối: 2014

Bắc Mỹ

Cobalamin (vitamin B12) deficiency: investigation and management

Nhà xuất bản: Guidelines and Protocols Advisory Committee, British Columbia

Xuất bản lần cuối: 2013

Hướng dẫn điều trị

Châu Âu

Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders

Nhà xuất bản: British Society for Haematology

Xuất bản lần cuối: 2014

Bắc Mỹ

Dietary supplement fact sheet: vitamin B12

Nhà xuất bản: Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health

Xuất bản lần cuối: 2018

Dietary guidelines for Americans 2015-2020

Nhà xuất bản: US Department of Health and Human Services; US Department of Agriculture

Xuất bản lần cuối: 2015

Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update

Nhà xuất bản: American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery

Xuất bản lần cuối: 2013

Cobalamin (vitamin B12) deficiency: investigation and management

Nhà xuất bản: Guidelines and Protocols Advisory Committee, British Columbia

Xuất bản lần cuối: 2013

Wheat and maize flour fortification: practical recommendations for national application

Nhà xuất bản: World Health Organization; Food and Agriculture Organization of the United Nations; United Nations Children's Fund; Global Alliance for Improved Nutrition; Micronutrient Initiative; Flour Fortification Initiative

Xuất bản lần cuối: 2008

Nguồn trợ giúp trực tuyến

1. [UK Medicines Information: how should severe vitamin B12 deficiency in pregnancy be managed? \(*external link*\)](#)

Các bài báo chủ yếu

- Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med. 1999 Jun 28;159(12):1289-98. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
- Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. J Am Geriatr Soc. 1992 Dec;40(12):1197-204. [Tóm lược](#)
- Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004 Aug 3;171(3):251-9. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
- Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):149-60. [Tóm lược](#)
- Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Mar 15;(3):CD004655. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. Blood. 2008 Sep 15;112(6):2214-21. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)

Tài liệu tham khảo

1. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. Br J Haematol. 2014 Aug;166(4):496-513. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
2. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med. 1999 Jun 28;159(12):1289-98. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
3. Tucker KL, Rich S, Rosenberg I, et al. Plasma vitamin B-12 concentrations relate to intake source in the Framingham Offspring study. Am J Clin Nutr. 2000 Feb;71(2):514-22. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
4. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. J Am Geriatr Soc. 1992 Dec;40(12):1197-204. [Tóm lược](#)
5. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age Ageing. 2004 Jan;33(1):34-41. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
6. Andres E, Loukili NH, Noel E, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ. 2004 Aug 3;171(3):251-9. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)

7. Pfisterer KJ, Sharratt MT, Heckman GG, et al. Vitamin B12 status in older adults living in Ontario long-term care homes: prevalence and incidence of deficiency with supplementation as a protective factor. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016 Feb;41(2):219-22. [Tóm lược](#)
8. Björkegren K, Svärdsudd 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*. 2001 May;249(5):423-32. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
9. Yajnik CS, Deshpande SS, Lubree HG, et al. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia in rural and urban Indians. *J Assoc Physicians India*. 2006 Oct;54:775-82. [Tóm lược](#)
10. Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, et al. Total plasma homocysteine, folate, and vitamin B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003-2004)/a cross-sectional population based study. *BMC Public Health*. 2006 Feb 13;6:29. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
11. Loikas S, Koskinen P, Irjala K, et al. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age Ageing*. 2007 Mar;36(2):177-83. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
12. Weng TC, Chang CH, Dong YH, et al. Anaemia and related nutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015 Jul 16;5(7):e006964. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
13. Sukumar N, Rafnsson SB, Kandala NB, et al. Prevalence of vitamin B-12 insufficiency during pregnancy and its effect on offspring birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2016 May;103(5):1232-51. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
14. Marino MC, de Olivera CA, Rocha AM, et al. Longterm effect of Helicobacter pylori eradication on plasma homocysteine in elderly patients with cobalamin deficiency. *Gut*. 2007 Apr;56(4):469-74. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
15. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. Helicobacter pylori - is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med*. 2000 May 8;160(9):1349-53. [Tóm lược](#)
16. Lewerin C, Jacobsson S, Lindstedt G, et al. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against Helicobacter pylori in the elderly: implications for vitamin B12, folic acid and iron status and response to oral vitamin therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(9):1050-6. [Tóm lược](#)
17. Aslan K, Bozdemir H, Unsal C, et al. The effect of anticonvulsant drugs on vitamin B12 metabolism. *Int J Lab Hematol*. 2008 Feb;30(1):26-35. [Tóm lược](#)
18. Linnebank M, Moskau S, Semmler A, et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):352-9. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
19. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):149-60. [Tóm lược](#)
20. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med*. 1988 Jun 30;318(26):1720-8. [Tóm lược](#)
21. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 1999;19:357-77. [Tóm lược](#)

22. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. *Nutrition*. 2010;26:1031-1037. [Tóm lược](#)
23. Sumner AE, Chin MM, Abrahm JL, et al. Elevated methylmalonic acid and total homocysteine levels show high prevalence of vitamin B12 deficiency after gastric surgery. *Ann Intern Med*. 1996 Mar 1;124(5):469-76. [Tóm lược](#)
24. Vargas-Ruiz AG, Hernandez-Rivera G, Herrera MF. Prevalence of iron, folate, and vitamin B12 deficiency anemia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2008 Mar;18(3):288-93. [Tóm lược](#)
25. Thompson WG, Wrathell E. The relation between ileal resection and vitamin B12 absorption. *Can J Surg*. 1977 Sep;20(5):461-4. [Tóm lược](#)
26. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition*. 2006 Nov-Dec;22(11-12):1210-3. [Tóm lược](#)
27. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, et al. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jul;78(1):131-6. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
28. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, et al. Vitamin B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*. 1971 Jun 19;2(5763):685-7. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
29. Andres E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2251-2. [Tóm lược](#)
30. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al. Risk factors of B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006 Oct 9;166(18):1975-9. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
31. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Sep;97(3):359-67. [Tóm lược](#)
32. Chapman LE, Darling AL, Brown JE, et al. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*. 2016 Nov;42(5):316-27. [Tóm lược](#)
33. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin b12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1754-61. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
34. de Jager J, Kooy A, Leher P, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 May 20;340:c2181. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
35. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin N B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol*. 2004 Apr;57(4):422-8. [Tóm lược](#)
36. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med*. 1994 Feb 1;120(3):211-5. [Tóm lược](#)
37. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, et al. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2015 Apr;45(4):409-16. [Tóm lược](#)

38. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013 Dec 11;310(22):2435-42. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
39. Lewerin C, Jacobsson S, Lindstedt G, et al. Serum biomarkers for atrophic gastritis and antibodies against Helicobacter pylori in the elderly: implications for vitamin B12, folic acid, and iron status and response to oral vitamin therapy. Scand J Gastroenterol. 2008;43(9):1050-6. [Tóm lược](#)
40. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, et al. The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. J Am Board Fam Med. 2009 Sep-Oct;22(5):528-34. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
41. Rogne T, Tielemans MJ, Chong MF, et al. Associations of maternal vitamin B12 concentration in pregnancy with the risks of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Am J Epidemiol. 2017 Feb 1;185(3):212-23. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
42. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: vitamin B12. March 2018 [internet publication]. [Toàn văn](#)
43. Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2009 Jun;89(6):1981S-96S. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
44. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, et al. Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency. Clin Chem. 2006 Feb;52(2):278-85. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
45. Obeid R, Herrmann W. Holotranscobalamin in laboratory diagnosis of cobalamin deficiency compared to total cobalamin and methylmalonic acid. Clin Chem Lab Med. 2007;45(12):1746-50. [Tóm lược](#)
46. Valente E, Scott JM, Ueland PM, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin b12 status in the elderly. Clin Chem. 2011 Jun;57(6):856-63. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
47. Slingerland DW, Cardarelli JA, Burrows BA, et al. The utility of serum gastrin levels in assessing the significance of low serum vitamin B12 levels. Arch Intern Med. 1984 Jun;144(6):1167-8. [Tóm lược](#)
48. Shankar P, Boylan M, Sriram K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. Nutrition. 2010;26:1031-1037. [Tóm lược](#)
49. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient - 2013 update. Endocr Pract. 2013 Mar-Apr;19(2):337-72. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
50. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med. 1994 Mar;96(3):239-46. [Tóm lược](#)
51. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed., (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.

52. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):156-61. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
53. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: a population-based cohort study. *Cancer*. 1993 Feb 1;71(3):745-50. [Tóm lược](#)
54. Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998 Aug 15;92(4):1191-8. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
55. Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B12 without intrinsic factor. *Acta Med Scand*. 1968 Oct;184(4):247-58. [Tóm lược](#)
56. Wang H, Li L, Qin LL, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Mar 15;(3):CD004655. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
57. Sharabi A, Cohen E, Sulkes J, et al. Replacement therapy for vitamin B12 deficiency: comparison between the sublingual and oral route. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Dec;56(6):635-8. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
58. Slot WB, Merkus FW, Van Deventer SJ, et al. Normalization of plasma vitamin B12 concentration by intranasal hydroxocobalamin in vitamin B12-deficient patients. *Gastroenterology*. 1997 Aug;113(2):430-3. [Tóm lược](#)
59. Parry-Strong A, Langdana F, Haeusler S, et al. Sublingual vitamin B12 compared to intramuscular injection in patients with type 2 diabetes treated with metformin: a randomised trial. *N Z Med J*. 2016 Jun 10;129(1436):67-75. [Tóm lược](#)
60. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood*. 2008 Sep 15;112(6):2214-21. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
61. Butler CC, Vidal-Alaball J, Cannings-John R, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. 2006 Jun;23(3):279-85. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
62. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607. [Tóm lược](#)
63. Mahawar KK, Reid A, Graham Y, et al. Oral vitamin B12 supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. *Obes Surg*. 2018 Jan 9 [Epub ahead of print]. [Tóm lược](#)
64. Homan J, Schijns W, Aarts EO, et al. An optimized multivitamin supplement lowers the number of vitamin and mineral deficiencies three years after Roux-en-Y gastric bypass: a cohort study. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Mar-Apr;12(3):659-67. [Tóm lược](#)
65. Andr  s E, Dali-Youcef N, Vogel T, et al. Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment: an update. *Int J Lab Hematol*. 2009 Feb;31(1):1-8. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
66. Rajan S, Wallace JI, Brodtkin KI, et al. Response of elevated methylmalonic acid to three dose levels of oral cobalamin in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Nov;50(11):1789-95. [Tóm lược](#)

67. Eussen SJ, de Groot LC, Clarke R, et al. Oral cyanocobalamin supplementation in older people with vitamin B12 deficiency: a dose-finding trial. *Arch Intern Med.* 2005 May 23;165(10):1167-72. [Toàn văn](#) [Tóm lược](#)
68. Andr  s E, Fothergill H, Mecili M. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Feb;11(2):249-56. [T  m l  c](#)
69. Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, et al. Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies. *J Gen Intern Med.* 2006 Oct;21(10):1063-8. [Toàn văn](#) [T  m l  c](#)
70. Vogel T, Dali-Youcef N, Kaltenbach G, et al. Homocysteine, vitamin B12, folate and cognitive functions: a systematic and critical review of the literature. *Int J Clin Pract.* 2009 Jul;63(7):1061-7. [T  m l  c](#)
71. Heaton EB, Savage DG, Brust JC, et al. Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine (Baltimore).* 1991 Jul;70(4):229-45. [T  m l  c](#)
72. Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, et al. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J Alzheimers Dis.* 2010;22(1):205-24. [T  m l  c](#)
73. Seal EC, Metz J, Flicker L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of oral vitamin B12 supplementation in older patients with subnormal or borderline serum vitamin B12 concentrations. *J Am Geriatr Soc.* 2002 Jan;50(1):146-51. [T  m l  c](#)

Tuyên bố miễn trách nhiệm

bên ngoài Hoa Kỳ và Canada. BMJ Publishing Group Ltd ("BMJ Group") nỗ lực để đảm bảo rằng các thông tin được cung cấp là chính xác và cập nhật, nhưng chúng tôi và cả những người cấp giấy phép của chúng tôi, là những người cung cấp các nội dung nhất định có liên kết với nội dung của chúng tôi hoặc có thể truy cập được từ nội dung của chúng tôi, đều không đảm bảo điều đó. BMJ Group không ủng hộ hay xác nhận việc sử dụng bất kỳ loại thuốc hay trị liệu nào trong đó và BMJ Group cũng không thực hiện chẩn đoán cho các bệnh nhân. Các chuyên gia y tế cần sử dụng những cân nhắc chuyên môn của mình trong việc sử dụng thông tin này và chăm sóc cho bệnh nhân của họ và thông tin trong này không được coi là sự thay thế cho việc đó.

các phương pháp chẩn đoán, điều trị, liên lạc theo dõi, thuốc và bất kỳ chống chỉ định hay phản ứng phụ nào. Ngoài ra, các tiêu chuẩn và thực hành y khoa đó thay đổi khi có thêm số liệu, và quý vị nên tham khảo nhiều nguồn khác nhau. Chúng tôi đặc biệt khuyến nghị người dùng nên xác minh độc lập các chẩn đoán, điều trị và theo dõi liên lạc được đưa ra, đồng thời đảm bảo rằng thông tin đó là phù hợp cho bệnh nhân trong khu vực của quý vị. Ngoài ra, liên quan đến thuốc kê toa, chúng tôi khuyên quý vị nên kiểm tra trang thông tin sản phẩm kèm theo mỗi loại thuốc để xác minh các điều kiện sử dụng và xác định bất kỳ thay đổi nào về liều dùng hay chống chỉ định, đặc biệt là nếu được chất được cho sử dụng là loại mới, ít được sử dụng, hay có khoảng trị liệu hẹp. Quý vị phải luôn luôn kiểm tra rằng các loại thuốc được dẫn chiếu có giấy phép để sử dụng cho mục đích được nêu và trên cơ sở được cung cấp trong tình trạng "hiện có" như được nêu, và trong phạm vi đầy đủ được pháp luật cho phép BMJ Group và những người cấp giấy phép của mình không chịu bất kỳ trách nhiệm nào cho bất kỳ khía cạnh chăm sóc sức khỏe nào được cung cấp với sự hỗ trợ của thông tin này hay việc sử dụng nào khác của thông tin này.

Xem đầy đủ [Các Điều khoản và Điều kiện Sử dụng Trang Web](#).

Liên hệ với chúng tôi

+ 44 (0) 207 111 1105
support@bmj.com

BMJ
BMA House
Tavistock Square
London
WC1H 9JR
UK

BMJ Best Practice

Những người có đóng góp:

// Các tác giả:

Robert C. Oh, MD, MPH, CAQSM

Director

Faculty Development Fellowship, Madigan Army Medical Center, Tacoma, WA

CÔNG KHAI THÔNG TIN: RCO declares that he has no competing interests.

// Những Người Bình duyệt:

Rebecca Connor, MD

Chief Fellow

Section of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC

CÔNG KHAI THÔNG TIN: RC declares that she has no competing interests.