

Asociación entre los niveles de vitamina B₁₂ y el deterioro cognitivo en personas mayores

Sara G. Aguilar-Navarro,¹ Juan C. Carbajal-Silva,¹ María G. I. Palacios-Hernández,¹
Lidia A. Gutiérrez-Gutierrez,² José A. Ávila-Funes¹ y Alberto J. Mimenza-Alvarado^{1*}

¹Servicio de Geriatría; ²Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Aún es controversial si la deficiencia de vitamina B₁₂ se asocia a alteraciones cognitivas. **Objetivo:** Conocer la asociación entre los niveles séricos de vitamina B₁₂ y el desempeño cognitivo. **Métodos:** Se incluyeron 241 personas ≥ 60 años con medición de niveles séricos de vitamina B₁₂. Se realizó evaluación física y cognitiva y se formaron tres grupos: cognición normal (CN), deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia. Los niveles de vitamina B₁₂ se clasificaron en suficiencia (> 400 pg/mL), deficiencia subclínica (201-400 pg/mL) y deficiencia absoluta (≤ 200 pg/mL). Se realizó análisis de regresión lineal multivariado para evaluar la asociación entre función cognitiva y niveles de vitamina B₁₂ después de controlar las variables confusoras. **Resultados:** La media de edad fue 81.4 ± 8.0 años; 68 % fue del sexo femenino; 17.8 y 39.8 % presentaron deficiencia absoluta y subclínica de vitamina B₁₂; 80 individuos (33 %) cumplieron los criterios de DCL y 70 (29 %), de demencia. Despues de ajustar por edad, sexo y escolaridad, los sujetos con DCL y demencia tuvieron niveles más bajos de vitamina B₁₂ comparados con aquellos con CN ($p = 0.019$). **Conclusiones:** Se observó asociación estadísticamente significativa entre el desempeño cognitivo global y los niveles bajos de vitamina B₁₂.

PALABRAS CLAVE: Adulto mayor. Demencia. Deterioro cognitivo leve. Vitamina B₁₂.

Association between vitamin B₁₂ levels and cognitive impairment in older adults

Abstract

Introduction: Whether vitamin B₁₂ deficiency is associated with cognitive impairment remains controversial. **Objective:** To determine the association between vitamin B₁₂ serum levels and cognitive performance. **Methods:** Two-hundred and forty-one adults aged ≥ 60 years who had serum vitamin B₁₂ serum levels measurement were included. Physical and cognitive evaluation was carried out, and three groups were formed: normal cognition (NC), mild cognitive impairment (MCI) and dementia. Vitamin B₁₂ levels were classified as sufficiency (> 400 pg/mL), subclinical deficiency (201-400 pg/mL), and absolute deficiency (≤ 200 pg/mL). Multivariate linear regression analysis was used to evaluate the association between cognitive function and vitamin B₁₂ levels after controlling for confounding variables. **Results:** Mean age was 81.4 ± 8.0 years; 68% were females; 17.8 % and 39.8% had absolute and subclinical vitamin B₁₂ deficiency, respectively; 80 individuals (33%) met the criteria for MCI, and 70 (29%), for dementia. Those with MCI and dementia had lower vitamin B₁₂ levels in comparison with those with NC after adjusting for age, gender and educational level ($p = 0.019$). **Conclusions:** A statistically significant association was observed between global cognitive performance and levels of vitamin B₁₂.

KEYWORDS: Older adults. Dementia. Mild cognitive impairment. Vitamin B₁₂.

***Correspondencia:**

Alberto J. Mimenza-Alvarado

E-mail: a.mimenza@hotmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 31-05-2022

Fecha de aceptación: 08-09-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000187

Gac Med Mex. 2023;159:32-37

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Los trastornos neurocognitivos representan un espectro de padecimientos que incluye al deterioro cognitivo leve (DCL) y la demencia, cuyo riesgo de aparición aumenta con la edad.¹ Específicamente, el DCL representa un estado clínico caracterizado por la queja de pérdida de memoria objetiva y alteración en otros dominios cognitivos, que no es lo suficientemente grave para afectar el estado funcional.² La demencia incluye un deterioro cognitivo global que afecta la autonomía de los pacientes y sus cuidadores.³ La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular constituyen las causas más comunes, sin embargo, existen causas reversibles como depresión, hipotiroidismo, hidrocefalia normotensa y deficiencia de vitaminas, entre ellas vitamina B₁₂.^{4,5}

La deficiencia de vitamina B₁₂ afecta entre 5.8 y 35 % de las personas mayores.⁶ Es ocasionada por múltiples factores como absorción deficiente debido a disminución del factor intrínseco o uso prolongado de fármacos, ingesta reducida de alimentos ricos en vitamina B₁₂ y diversas afecciones médicas concomitantes.⁷ Es importante mencionar que la vitamina B₁₂ es un factor esencial para el metabolismo del carbono, la metilación del ADN, la síntesis de nucleótidos y colesterol y la mielinización en el sistema nervioso central.^{8,9} Los mecanismos por los que su deficiencia produce alteración cognitiva no son claros, aunque han sido asociados el incremento de homocisteína, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial.¹⁰

Por lo anterior, el objetivo de nuestro estudio fue describir la asociación entre los niveles séricos de vitamina B₁₂ y el desempeño cognitivo en personas mayores.

Métodos

Estudio realizado entre septiembre de 2019 y septiembre de 2020 en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México, el cual fue aprobado por el comité de ética local (GER-3893-21-22-1). Todos los participantes otorgaron su consentimiento informado.

Se incluyeron participantes de 60 años o más atendidos ambulatoriamente, en quienes se cuantificaron los niveles séricos de vitamina B₁₂. A todos los participantes se les realizó evaluación clínica y cognitiva y se les clasificó en tres grupos de acuerdo con su evaluación:

- Cognición normal (CN), quienes negaron queja de pérdida de memoria y cuya evaluación cognitiva

fue normal de acuerdo con la edad, el sexo y la escolaridad:

- DCL, según los criterios de la Clínica Mayo.²
- Demencia, de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional sobre Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer.³

Se excluyeron los individuos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor sin tratamiento o ≥ 6 puntos en la Escala de Depresión Geriátrica de 15 ítems (GDS-15),¹¹ ingesta de suplementos con vitamina B₁₂, autoinforme de veganismo, reporte en expediente clínico de hipotiroidismo no controlado, trastornos neurológicos agudos con lesiones cerebrales estructurales que pueden afectar las funciones cognitivas (enfermedad cerebrovascular, tumor cerebral o hidrocefalia normotensa), síndrome de malabsorción, gastrectomía y enfermedad renal crónica en etapa terminal.

Se utilizó el Mini-Mental State Examination (MMSE), instrumento válido y confiable para el cribado cognitivo en personas mayores mexicanas que evalúa varios dominios cognitivos: orientación, registro, atención, evocación, nominación, repetición, orden verbal, lectura, escritura y praxia visuoconstructiva, con una puntuación máxima de 30 puntos.¹²

Los niveles séricos de vitamina B₁₂ se midieron con el sistema ARCHITECT® i2000 SR 5P02 (Abbott). Se utilizó un inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes.¹³ Los niveles fueron evaluados de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud: suficiencia (> 400 pg/mL), deficiencia subclínica (201-400 pg/mL) y deficiencia absoluta (≤ 200 pg/mL).¹⁴

Otras variables

Se registró edad, sexo, años de escolaridad, alcoholismo, uso de fármacos modificadores de vitamina B₁₂, así como presencia o ausencia de comorbilidades. Se investigó sobre el uso de medicamentos modificadores de los niveles de vitamina B₁₂ (por ejemplo, omeprazol y metformina).¹⁵ Para la evaluación funcional se utilizó el índice de Katz para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD)¹⁶ y el índice de Lawton para medir las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD).¹⁷

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva, medias y desviaciones estándar, la prueba de ANOVA para variables

continuas y prueba de chi cuadrada para comparar datos categóricos. Se realizó un análisis de correlación mediante el coeficiente de Pearson entre los niveles de vitamina B_{12} y los dominios cognitivos afectados. Finalmente, se llevó a cabo un análisis de regresión lineal univariado y multivariado para evaluar la asociación entre niveles de vitamina B_{12} y desempeño cognitivo en función de la puntuación global del MMSE después de controlar por edad, sexo y escolaridad. Se proporcionaron intervalos de confianza (IC) de 95 % y se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó SPSS versión 25 (Chicago, Illinois, Estados Unidos).

Resultados

De los 500 participantes, 241 (48.2 %) fueron incluidos para el análisis final (Figura 1); 68 % correspondió al sexo femenino, la edad media fue 81.4 ± 8.0 años y la escolaridad promedio, 7.6 ± 5.7 . Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión, presente en 155 individuos (64.3 %), diabetes en 90 (40 %) e hipotiroidismo en 72 (30 %); 114 sujetos (47.3 %) utilizaban fármacos modificadores de niveles de vitamina B_{12} (omeprazol y metformina); 91 participantes (38 %) calificaron con CN, 80 (33 %) con DCL y 70 (29 %) con demencia. La media del MMSE fue 22.3 ± 5.4 . Los niveles de vitamina B_{12} fueron 421.81 ± 242 pg/mL. La prevalencia de deficiencia absoluta y subclínica de B_{12} fue 17.8 y 39.8 %, respectivamente (Tabla 1).

Las personas con demencia tenían mayor dependencia en las AIVD en comparación con aquellas con DCL y CN (3.3 ± 2.6 versus 4.3 ± 3.0 y 5.3 ± 2.6 , $p < 0.001$), además tuvieron una puntuación global de MMSE más baja (15.3 ± 3.5 versus 22.6 ± 1.8 y 27.4 ± 1.5 , $p < 0.001$) y menores niveles de vitamina de B_{12} (357.04 ± 199 versus 397.9 ± 241 y 492.63 ± 256 , $p < 0.001$). El déficit absoluto de B_{12} fue más frecuente en los grupos con DCL y demencia en comparación con el grupo con CN (26.3 % y 21.4 % versus 7.7 %, $p < 0.001$). Se observó 50 % de pacientes con demencia, 38.5 % con CN y 32.5 % con DCL que presentaron déficit subclínico ($p < 0.001$). Los individuos con CN y demencia tuvieron mayor uso de metformina y omeprazol respecto a los participantes con DCL, sin diferencia estadística ($p = 0.513$).

Las puntuaciones del MMSE según los niveles de B_{12} se muestran en la Tabla 2. Los participantes con deficiencia absoluta de vitamina B_{12} tuvieron menor puntuación global en comparación con aquellos con

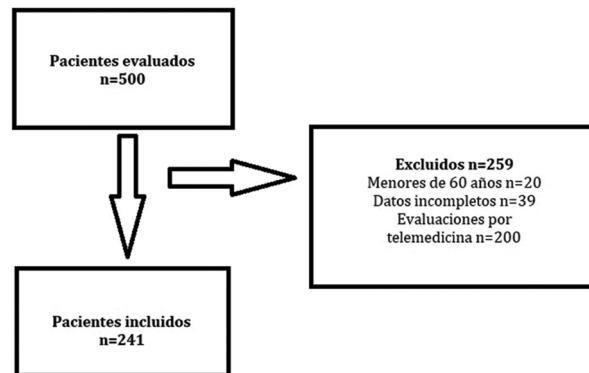


Figura 1. Flujo de la inclusión de los participantes en el estudio.

deficiencia subclínica y suficiencia (21.1 ± 4.6 versus 21.7 ± 5.8 y 23.4 ± 5.2 , $p = 0.019$). El grupo con deficiencia absoluta de B_{12} tuvo peor desempeño en los dominios de orientación temporal ($p = 0.021$), atención ($p < 0.001$) y lectura ($p = 0.035$) respecto a los participantes con deficiencia subclínica y con niveles suficientes de vitamina B_{12} .

El análisis de correlación mostró una $r = 0.187$ ($p = 0.01$) respecto a los niveles de B_{12} y la puntuación total del MMSE en los dominios de orientación temporal ($r = 0.120$), espacio ($r = 0.167$), atención ($r = 0.192$), lectura ($r = 0.134$) y praxia visuoconstructiva ($r = 0.151$), resultados que se describen en la Tabla 3. Finalmente, en la Tabla 4 se detalla el modelo de regresión lineal univariado y multivariado. En el modelo no ajustado, los participantes con niveles suficientes de B_{12} mostraron mejor desempeño cognitivo global en comparación con quienes tenían niveles subclínicos o deficiencia ($\beta = 0.15$, IC 95 % = 0.13-0.17, $p < 0.001$), así como en dominios específicos de orientación ($\beta = 0.21$, IC 95 % = 0.14-0.28, $p < 0.001$) y atención ($\beta = 0.24$, IC 95 % = 0.18 a 0.30, $p < 0.001$). Posterior al ajuste por edad, sexo y años de escolaridad, se observó una asociación inversa y estadísticamente significativa en el desempeño cognitivo global ($\beta = 0.14$, IC 95 % = 0.12 a 0.16, $p < 0.001$).

Discusión

Nuestro estudio mostró asociación entre el desempeño cognitivo global y los niveles bajos de vitamina B_{12} . Investigaciones previas han demostrado un peor rendimiento cognitivo mediante pruebas como el MMSE y la prueba de memoria de Wechsler en personas con valores más bajos de vitamina B_{12} ¹⁸ incluso, se han reportado niveles bajos en personas con

Tabla 1. Características de los participantes conforme el rendimiento cognitivo (n = 241)

Característica	Total (n = 241)		CN (n = 91)		DCL (n = 80)		Demencia (n = 70)		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo femenino	164	68.0	55	60.4	61	76.3	48	68.6	0.086
Diabetes mellitus	98	40.7	35	38.5	40	50.0	23	32.9	0.089
HTA	155	64.3	58	63.7	53	66.3	44	62.9	0.901
Hipotiroidismo	72	29.9	30	33.0	20	25.0	22	31.4	0.496
Alcoholismo	37	15.4	20	22.0	7	8.8	10	14.3	0.055
Síntomas depresivos	66	27.4	20	22.0	27	33.8	19	27.1	0.227
Uso de fármacos modificadores de VitB ₁₂ *	114	47.3	46	50.5	33	41.2	35	50	0.513
Rangos de niveles de vitamina B ₁₂ ^{t,‡}									
≤ 200 pg/mL	43	17.8	7	7.7	21	26.3	15	21.4	0.001
201-400 pg/mL	96	39.8	35	38.5	26	32.5	35	50	0.001
≥ 401 pg/mL	102	42.4	49	53.8	33	41.3	20	28.6	0.001
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE		
Nivel de vitamina B ₁₂ (pg/mL)	421.81 ± 242		492.63 ± 256.4		397.9 ± 241.3		357.04 ± 199.1		0.001
Edad en años	81.4 ± 8.0		80.1 ± 7.2		82.4 ± 9.3		82.1 ± 7.1		0.139
Escolaridad en años [‡]	7.6 ± 5.7		9.0 ± 5.8		7.6 ± 6.0		5.8 ± 4.7		0.001
Índice de Katz	5.2 ± 1.3		5.4 ± 1.0		5.2 ± 1.4		5.1 ± 1.5		0.356
LYB [‡]	4.4 ± 2.8		5.3 ± 2.6		4.3 ± 3.0		3.3 ± 2.6		< 0.001
MMSE total ^{t,‡,§}	22.3 ± 5.4		27.4 ± 1.5		22.6 ± 1.8		15.3 ± 3.5		< 0.001

*Omeprazol y metformina.

†Control versus DCL, p < 0.05.

‡Control versus demencia, p < 0.05.

§DCL versus demencia, p < 0.05.

Se analizan los datos con ANOVA para variables continuas y chi cuadrada para variables categóricas. Se realizó análisis *post hoc* con prueba de Bonferroni. CN: cognición normal; DCL: deterioro cognitivo leve; DE: desviación estándar; HAS: hipertensión arterial sistémica; LYB: escala de Lawton and Brody; MMSE: Mini-Mental State Examination.**Tabla 2.** Desempeño cognitivo de los participantes según niveles séricos de vitamina B₁₂

Desempeño cognitivo	Vitamina B ₁₂ (pg/mL)			p
	0-200 (n = 43)	201-400 (n = 96)	401-7500 (n = 102)	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
MMSE	21.1 ± 4.6	21.7 ± 5.8	23.4 ± 5.2	0.019
Dominios MMSE				
Orientación temporal	2.98 ± 1.62	3.26 ± 1.73	3.73 ± 1.47	0.021*
Orientación espacial	4.05 ± 1.13	3.93 ± 1.19	4.25 ± 1.13	0.152
Registro	2.93 ± 0.25	2.78 ± 0.68	2.87 ± 0.41	0.240
Atención	2.53 ± 1.69	3.01 ± 1.82	3.48 ± 1.69	0.009*
Evocación	1.26 ± 1.09	1.42 ± 1.07	1.50 ± 1.01	0.442
Nominación	1.91 ± 0.42	1.84 ± 0.41	1.90 ± 0.35	0.518
Repetición	0.72 ± 0.45	0.72 ± 0.47	0.79 ± 0.43	0.450
Orden verbal	2.49 ± 0.76	2.45 ± 0.86	2.59 ± 0.77	0.467
Lectura	0.72 ± 0.45	0.88 ± 0.44	0.90 ± 0.29	0.035*
Escritura	0.65 ± 0.48	0.73 ± 0.44	0.76 ± 0.42	0.375
Praxias	0.44 ± 0.50	0.51 ± 0.50	0.55 ± 0.50	0.511

*p < 0.05. La prueba t de Student se utilizó para las variables continuas.

DE: desviación estándar; MMSE: Mini-Mental State Examination.

Tabla 3. Análisis de correlación de Pearson según los niveles en suero de vitamina B₁₂ y desempeño cognitivo de los participantes

	MMSE total	O. temporal	O. espacial	Registro	Atención	Evocación	Nominación	Repetición	O. verbal	Lectura	Escritura	Praxias
Vitamina B ₁₂	0.187*	0.120*	0.167*	0.029	0.192*	0.088	0.009	0.059	0.083	0.134*	0.96	0.151*

*p < 0.01. MMSE: Mini-Mental State Examination; O: orientación.

Tabla 4. Análisis de modelos de regresión lineal del desempeño cognitivo de los participantes y niveles de vitamina B₁₂ en suero (pg/mL)

Modelo	No ajustado		Ajustado	
MMSE	Coeficiente β	0.15	Coeficiente β	0.14
	IC 95 %	0.13-0.17	IC 95 %	0.12-0.16
	Valor p	< 0.001*	Valor p	< 0.001*
Orientación	No ajustado		Ajustado	
	Coeficiente β	0.21	Coeficiente β	0.04
	IC 95 %	0.14-0.28	IC 95 %	-0.03-0.13
	Valor p	< 0.001*	Valor p	0.26
Atención	Modelo no ajustado		Ajustado	
	Coeficiente β	0.24	Coeficiente β	0.02
	(IC 95 %)	0.18-0.30	IC 95 %	-0.44-0.92
	Valor p	< 0.001*	Valor p	0.49
Lectura	No ajustado		Ajustado	
	Coeficiente β	0.08	Coeficiente β	0.12
	(IC 95 %)	-0.26-0.42	IC 95 %	0.16-0.22
	Valor p	0.648	Valor p	0.33

*p < 0.05.

Todos los análisis se ajustaron por edad y educación. IC 95 %: intervalo de confianza; MMSE: Mini-Mental State Examination.

enfermedad de Alzheimer respecto a controles sanos.¹⁹ Un metaanálisis demostró asociación entre niveles de vitamina B₁₂ < 250 pmol/L y la presencia de deterioro cognitivo y demencia.²⁰ Otros análisis longitudinales encontraron que la deficiencia de B₁₂ se asoció a disfunción cognitiva.²¹ Lo anterior podría relacionarse con alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro, como cambios en la barrera hematoencefálica, reducción en la eliminación de las especies reactivas de oxígeno, alteración en la regulación inmune y daño a la sustancia blanca por metilación deficiente de la proteína básica de mielina, lo cual se relaciona con degeneración neuronal.^{22,23}

En nuestro estudio, la prevalencia del déficit absoluto y subclínico de vitamina B₁₂ fue de 17.8 y 39.8 %, respectivamente, similar a la reportada en otros trabajos realizados en América Latina y en personas mayores.^{24,25} Nuestros resultados son superiores a los registrados en población general de Estados Unidos y Canadá: 6 y 4.6 %, respectivamente.^{26,27} Las diferencias podrían explicarse por una ingesta dietética baja, influida posiblemente por factores culturales y económicos.²⁸

Otros factores por considerar son la utilización crónica de fármacos comunes en personas mayores, como metformina, con cuyo uso por más de seis semanas se han reportado niveles bajos de vitamina B₁₂.²⁹ Con los inhibidores de la bomba de protones se reporta una probabilidad 4.5 veces mayor de deficiencia de ciano-cobalamina cuando se emplean por más de 12 meses,³⁰ reducen las concentración sérica de la vitamina al inhibir su absorción.¹⁵ Nuestro estudio demostró que tanto el grupo con CN y demencia tuvieron mayor uso de metformina e inhibidores de la bomba de protones, aunque sin diferencia estadística.

El presente análisis tiene algunas limitaciones:

- El diseño transversal impide establecer una relación causa-efecto entre los niveles séricos de vitamina B₁₂ y el desempeño cognitivo.
- La muestra refleja un subconjunto poblacional, por lo que es difícil generalizar los datos a otros niveles de atención.
- La evaluación cognitiva se llevó a cabo mediante una prueba de cribado creada para la detección de demencia tipo Alzheimer.³¹

Una fortaleza de nuestro estudio es que permite conocer la asociación entre niveles bajos de vitamina B₁₂ con diferentes etapas del deterioro cognitivo (DCL y demencia). El modelo de asociación podría permitir establecer a futuro si existe un riesgo de progresión o si la modificación de los niveles de vitamina B₁₂ influye en la severidad del deterioro.

Conclusiones

Nuestro estudio demostró una asociación entre el desempeño cognitivo global y los niveles séricos

bajos de vitamina B₁₂ en personas mayores. Los participantes con niveles de suficiencia muestran un mejor desempeño cognitivo global.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores consiguieron la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Park DC, Reuter-Lorenz P. The adaptive brain: aging and neurocognitive scaffolding. *Annu Rev Psychol.* 2009;60:173-96.
2. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol.* 2005;62:1160-3.
3. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:263-9.
4. Chari D, Ali R, Gupta R. Reversible dementia in elderly: really uncommon? *JGMH.* 2015;2:30-7.
5. Livingston G, Sommerlad A, Ortega V, Costafreda S, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017; 390:2673-734.
6. Lankarani K, Peymani P, Zare S, Tabrizi R, Kazemi M, Omrani G. Prevalence of vitamin B₁₂ and folate deficiencies and homocysteinemía in elderly population of Shiraz, southern Iran. *Trop J Pharm Res.* 2015; 14:1907-12.
7. Johnson M, Hausman D, Davey A, Poon L, Allen R, Stabler S. Vitamin B₁₂ deficiency in African American and white octogenarians and centenarians in Georgia. *J Nutr Health Aging.* 2010;14:339-45.
8. Porter K, Hoey L, Hughes C, Ward M, McNulty H. Causes, consequences and public health implications of low b-vitamin status in ageing. *Nutrients.* 2016;8:725.
9. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368:149-60.
10. Ostrakhovitch E, Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. *Ageing Res Rev.* 2019;49:144-64.
11. Yesavage JA, Brink T, Rose T, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17:37-49.
12. Reyes S, Beaman P, García-Peña C, Villa M, Heres, J, Córdova A, et al. Validation of a Modified Version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Spanish. *Aging, Neuropsychology, and Cognition.* 2004;11:1-11.
13. Aizpurua LM, Aguirre F, Fernández D, Dieuzeide P, Eandi S. Vitamina B₁₂ activa (holotranscobalamina). *Rev Hematol.* 2019;23: 92-4.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vitamin B₁₂ deficiency in resettled Bhutanese refugees-United States, 2008-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:343-6.
15. Miller J. Proton pump inhibitors, H₂-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr.* 2018;9:511S-8S.
16. Katz S, Ford A, Moskowitz R, Jackson B, Jaffe M. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-9.
17. Lawton M, Brody E. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-86.
18. Stuurenburg HJ, Mueller-Thomsen T, Methner A. Vitamin B 12 plasma concentrations in Alzheimer disease. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004; 25:176-7.
19. Refsum H, Smith AD. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:959-61.
20. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *Int Psychogeriatr.* 2012;24:541-56.
21. Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, et al. Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1384-91.
22. Köbe T, Witte AV, Schnelle A, Grittner U, Tesky VA, Pantel J, et al. Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:1045-54.
23. Ueno A, Hamano T, Enomoto S, Shirafuji N, Nagata M, Kimura H, et al. Influences of vitamin B12 supplementation on cognition and homocysteine in patients with vitamin B12 deficiency and cognitive impairment. *Nutrients.* 2022;14:1494.
24. Clarke R, Sherliker P, Hin H, Nexo E, Hvas AM, Schneede J, et al. Detection of vitamin B12 deficiency in older people by measuring vitamin B12 or the active fraction of vitamin B12, holotranscobalamin. *Clin Chem.* 2007;53:963-70.
25. Ramírez-Perea A, Pacheco Bl, Astizárran-García H, Esparza-Romero J, Aleman-Mateo H. [Vitamin B12 and folate in non-institutionalized urban older people]. *Arch Latinoam Nutr.* 2006;56:135-40.
26. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:442-50.
27. MacFarlane AJ, Greene-Finstone LS, Shi Y. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:1079-87.
28. Allen LH, Rosado JL, Casterline JE, Martínez H, López P, Muñoz E, et al. Vitamin B-12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr.* 1995;62:1013-9.
29. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016;42:316-27.
30. Mascole GM, Sturkenboom MC, Kuipers EJ. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly. *Drugs Aging.* 2014;31:263-82.
31. Carnero-Pardo C. Should the mini-mental state examination be retired? *Neurologia.* 2014;29:473-81.