

Perniciozna anemija i polimorfizmi MTHFR:

Metabolička spona između autoimunosti i metilacije

Autor: Davor Moravek

Tip članka: Sveobuhvatni narativni pregled (*Comprehensive Narrative Review*)

Datum: siječanj 2026

Sažetak:

Pozadina: Perniciozna anemija (PA) i polimorfizmi u genu za metilentetrahidrofolat reduktazu (MTHFR) klinički se često tretiraju kao nepovezani entiteti – prvi kao autoimuna bolest želuca, a drugi kao genetska varijacija. Međutim, suvremena biokemija ukazuje na to da se ova stanja presijecaju u kritičnoj točki jedno-ugljičnog metabolizma.

Cilj: Ovaj rad sintetizira postojeće dokaze o interakciji deficita vitamina B12 (uzrokovnog PA) i smanjene aktivnosti enzima MTHFR (uključujući varijante C677T i A1298C), analizirajući potencijalne sinergističke učinke na neurološke, hematološke i gastrične ishode.

Metodologija: Provedena je opsežna pretraga baza podataka (PubMed, Scopus, Web of Science) za razdoblje od 2000. do 2025. godine. Selekcija radova temeljila se na rigoroznim kvalitativnim kriterijima relevantnosti prema smjernicama SANRA, s fokusom na mehanističke studije i kliničke ishode.

Rasprava: Iako rutinsko testiranje na MTHFR u općoj populaciji nema dokazanu kliničku korist, kod pacijenata s PA prisutnost genotipa 677TT može drastično pogoršati fenomen „metilne zamke“ (methyl trap). To teorijski vodi do ubrzane demijelinizacije i povećanog rizika od gastrične atrofije. Status riboflavina (B2) identificiran je kao ključni modificirajući faktor stabilnosti enzima.

Zaključak: Koegzistencija PA i polimorfizama MTHFR sugerira potrebu za preciznom medicinom koja nadilazi algoritamske smjernice, uzimajući u obzir optimizaciju statusa vitamina B12 (preferencijalno hidroksokobalamin) i riboflavina, uz nužan oprez pri interpretaciji uloge nemetabolizirane folne kiseline (UMFA).

Ključne riječi:

perniciozna anemija; MTHFR; vitamin B12; metilacija; homocistein; riboflavin; autoimuni gastritis.

Pernicious Anaemia and MTHFR Polymorphisms: The Metabolic Nexus Between Autoimmunity and Methylation

Abstract:

Background: Pernicious anaemia (PA) and polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene are often treated as distinct clinical entities—the former as an autoimmune gastric disease and the latter as a genetic variation. However, contemporary biochemistry indicates that these conditions intersect at a critical junction of one-carbon metabolism.

Objective: This paper synthesizes existing evidence regarding the interaction between PA-induced vitamin B12 deficiency and reduced MTHFR enzyme activity (including C677T and A1298C variants), analyzing potential synergistic effects on neurological, hematological, and gastric outcomes.

Methods: A comprehensive search of PubMed, Scopus, and Web of Science databases was conducted for the period from 2000 to 2025. Study selection was based on rigorous qualitative relevance criteria according to SANRA guidelines, focusing on mechanistic studies and clinical outcomes.

Discussion: Although routine MTHFR testing in the general population lacks proven clinical utility, the presence of the 677TT genotype in patients with PA may drastically exacerbate the "methyl trap" phenomenon. Theoretically, this leads to accelerated demyelination and an increased risk of gastric atrophy. Riboflavin (B2) status has been identified as a key modifying factor for enzyme stability.

Conclusion: The coexistence of PA and MTHFR polymorphisms suggests a need for precision medicine that goes beyond algorithmic guidelines, considering the optimization of vitamin B12 status (preferentially hydroxocobalamin) and riboflavin, while exercising necessary caution in interpreting the role of unmetabolized folic acid (UMFA).

Keywords:

pernicious anaemia; MTHFR; vitamin B12; methylation; homocysteine; riboflavin; autoimmune gastritis.

Uvod: Fragmentirani pejzaž i potreba za integracijom

Klinički pristup deficitu vitamina B12 i metabolizmu folata često je fragmentiran, razapet između hematologije, gastroenterologije i medicinske genetike. Perniciozna anemija (PA), kao završni stadij autoimunog gastritisa, tradicionalno se definira kroz prizmu destrukcije parijetalnih stanica i posljedične malapsorpcije kobalamina (Langan & Goodbred, 2017). S druge strane, polimorfizmi gena *MTHFR* (metilentetrahidrofolat reduktaza) prošli su put od percipirane „panaceje” do predmeta skepticizma, prvenstveno zbog nedostatka dokaza o korisnosti testiranja u općoj populaciji (Hickey et al., 2013).

Međutim, redukcionistički pristup koji ova stanja promatra izolirano zanemaruje temeljnu biokemijsku istinu: oba poremećaja udaraju na isti sustav – ciklus metilacije. Ovaj pregledni rad istražuje hipotezu „dvostrukog metaboličkog udarca”:

Imunološki udarac: PA eliminira kofaktor (vitamin B12).

Genetski udarac: Varijanta *MTHFR* ograničava dostupnost supstrata (5-MTHF).

Cilj ovog rada nije samo opisati koincidenciju dvaju stanja, već mehanistički objasniti varijabilnost u fenotipskoj ekspresiji PA – zašto neki pacijenti razvijaju tešku subakutnu kombiniranu degeneraciju (SCD) unatoč graničnim nalazima B12, dok drugi s dubokim deficitom prezentiraju samo blagu anemiju.

Metodologija

Ovaj rad strukturiran je kao sveobuhvatni narativni pregled (*narrative review*), dizajniran da integrira disparatne izvore podataka u koherentni klinički model.

Strategija pretraživanja: Obuhvaćene su primarne baze podataka PubMed, Scopus i Web of Science za razdoblje od siječnja 2000. do siječnja 2025. godine. Korišteni su složeni algoritmi pretraživanja koji su uključivali pojmove: „*Vitamin B12 Deficiency*”, „*Autoimmune Gastritis*”, „*MTHFR*”, „*Homocysteine*” i „*Subacute Combined Degeneration*”.

Kriteriji selekcije: Umjesto oslanjanja na automatizirane kvantitativne filtere, provedena je kvalitativna evaluacija prema principima SANRA skale (*Scale for the Assessment of Narrative Review Articles*). Prioritet je dan meta-analizama, sustavnim pregledima te kliničkim studijama koje eksplicitno povezuju genotip s fenotipom.

Inkluzija i ekskluzija: Uključeni su radovi na engleskom jeziku koji istražuju mehanizme metilacije u kontekstu deficita nutrijenata. Isključene su studije koje se bave isključivo opstetričkim ishodima (defekti neuralne cijevi) ili trombofilijom u općoj populaciji, osim ako nisu sadržavale podatke relevantne za metabolizam kobalamina.

Biokemija jedno-ugliječnog metabolizma: Anatomija kolapsa

Da bismo razumjeli kliničku sliku, nužno je dekonstruirati biokemiju sinteze S-adenozilmetionina (SAME), univerzalnog donatora metilnih skupina.

Enzim metionin sintaza (MTR): Kritično raskrižje

Enzim metionin sintaza (MTR) jedina je točka u ljudskom metabolizmu gdje se susreću folatni ciklus i metionski ciklus. MTR katalizira prijenos metilne skupine s 5-metiltetrahidrofolata (5-MTHF) na homocistein, stvarajući metionin.

Uloga B12: Metilkobalamin djeluje kao prostetska skupina enzima, nužna za održavanje oksidacijskog stanja kobalta. Bez B12, enzim postaje inertan. U PA, nedostatak unutrašnjeg faktora (IF) onemogućuje apsorpciju dijetalnog B12, dovodeći do stanične deprivacije metilkobalamina.

„Metilna zamka” (*The Methyl Trap*)

Koncept „metilne zamke” biokemijski je temelj za razumijevanje ove patologije. Enzim MTHFR konvertira 5,10-metilen-THF u 5-MTHF. Ova reakcija je fiziološki **ireverzibilna**. Ako je MTR blokiran (nedostatak B12), 5-MTHF se ne može iskoristiti za remetilaciju homocisteina, ali se niti ne može vratiti u oblik potreban za sintezu DNA (timidilat).

Rezultat: Folat ostaje „zarobljen” u neupotrebljivom obliku, što dovodi do funkcionalnog nedostatka folata unatoč (često povišenim) razinama u serumu (Smulders et al., 2006).

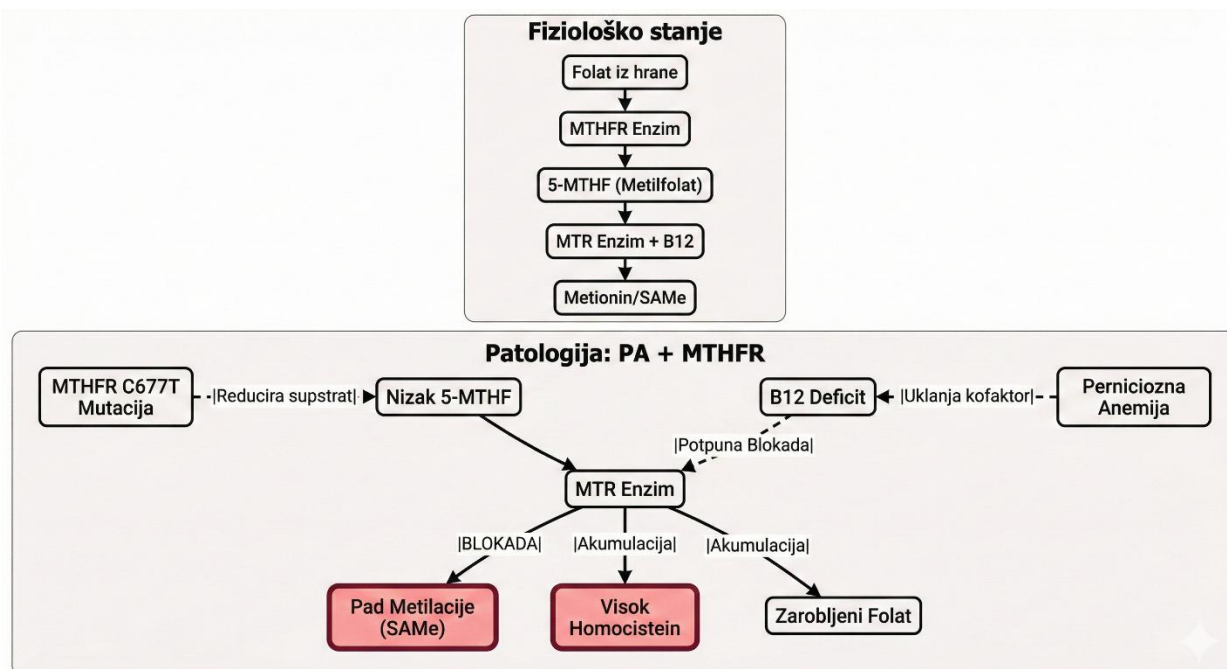
Genetska varijabla: Spektar MTHFR disfunkcije

Osim dobro poznatog polimorfizma C677T, važno je razmotriti i A1298C varijantu.

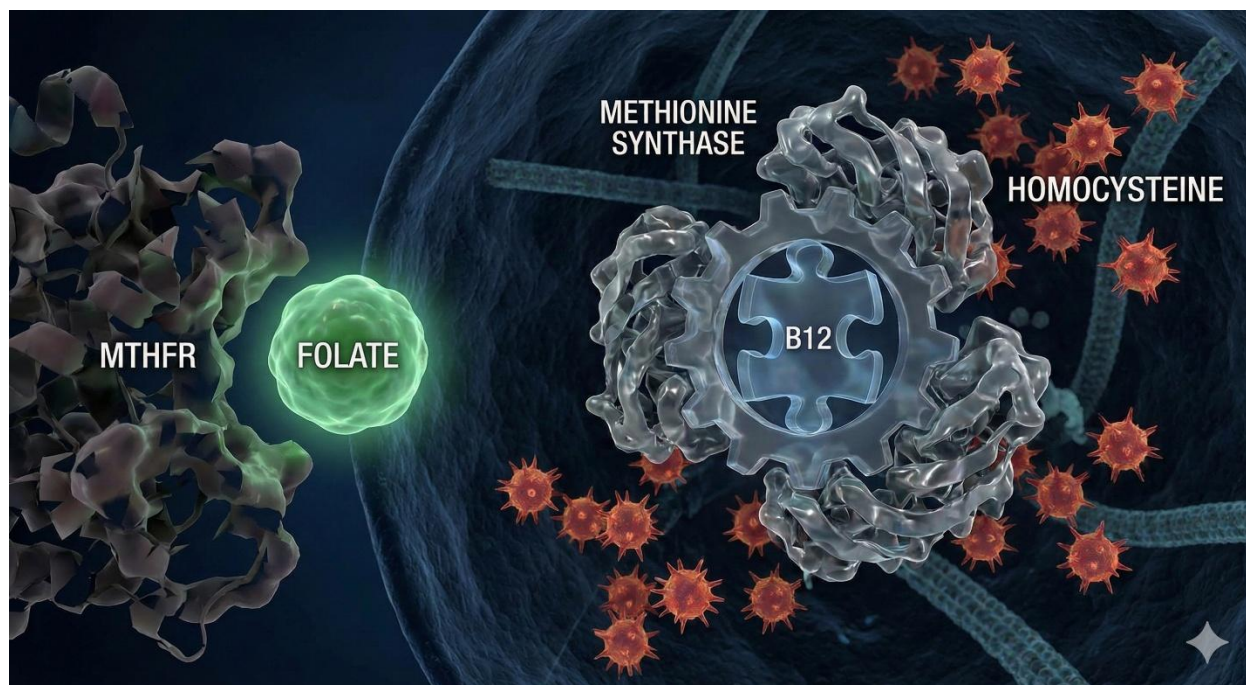
C677T Homozigoti (TT): Enzim je termolabilan zbog slabijeg vezanja FAD kofaktora, s preostalom aktivnošću od cca 30 % *in vitro*.

A1298C: Sama po sebi ima manji utjecaj, ali u kombinaciji s C677T (složena heterozigotnost) dovodi do biokemijskog profila sličnog TT homozigotima (Giammarco et al., 2024).

Dijagram 1: Mehanizam „Dvostrukog udarca” (*Double Hit*)



Ovaj dijagram prikazuje kako konvergencija genetskog defekta (MTHFR) i autoimunog deficita (PA) dovodi do potpunog zastoja metilacije.



Klinička korisnost i kontroverze testiranja

Važno je adresirati skepticizam prema testiranju *MTHFR* i jasno razgraničiti populacijski probir od ciljane dijagnostike.

Opća populacija: Velike meta-analize (Grandone et al., 2014; Fatahi et al., 2019) nisu našle značajnu poveznicu između C677T i kardiovaskularnih ishoda (poput venske tromboze) u općoj populaciji koja nije deficitarna nutrijentima. Zbog toga ACMG s pravom ne preporučuje rutinsko testiranje za trombofiliju.

Kontekst perniciozne anemije: Ovaj rad argumentira da se nalazi iz opće populacije ne mogu automatski ekstrapolirati na pacijente s PA. Kod PA pacijenata, metilacijski ciklus je već kompromitiran. U tom kontekstu, dodatno smanjenje aktivnosti enzima *MTHFR* vjerojatno djeluje kao „prekretnica” koja gura pacijenta iz stanja kompenzacije u dekompenzaciju.

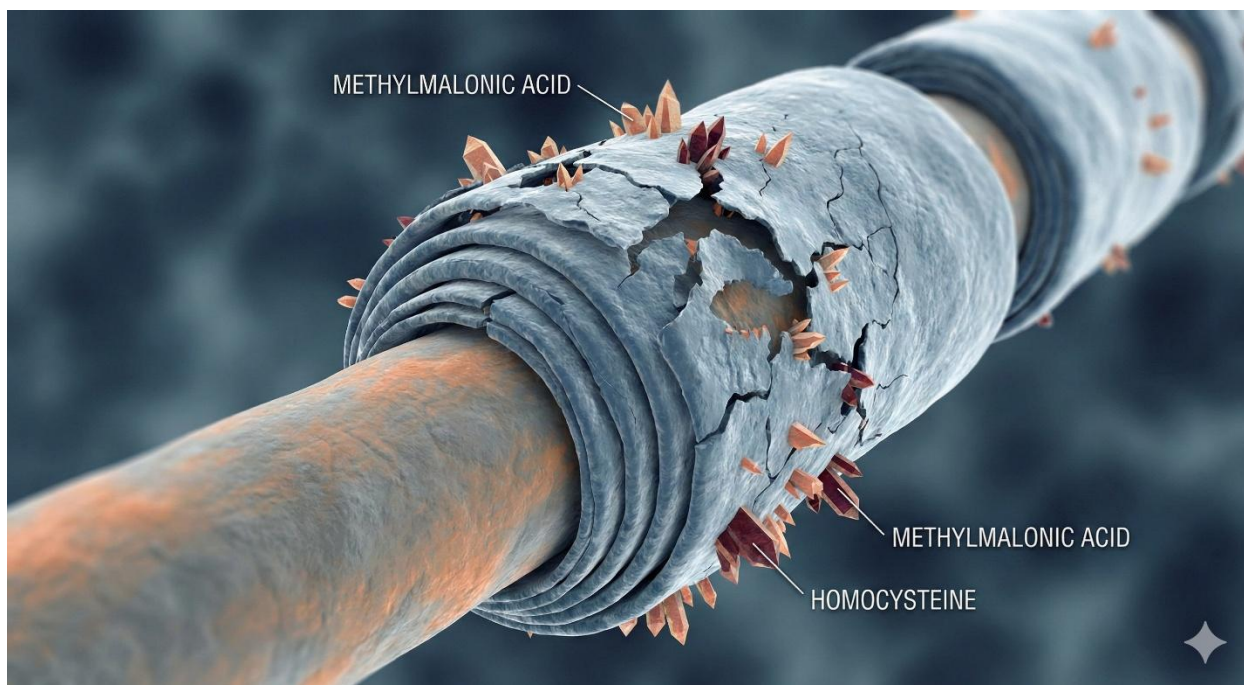
Patofiziologija interakcije: Kliničke manifestacije

Neurologija: Sinergija homocisteina i MMA

Neurološka oštećenja kod PA nisu samo posljedica anemije.

Subakutna kombinirana degeneracija (SCD): Zhang et al. (2019) pokazali su višu učestalost T alela kod pacijenata sa SCD-om u usporedbi s onima koji imaju samo hematološke simptome PA.

Mehanizam: Manjak SAME onemogućuje metilaciju bazičnog proteina mijelina (MBP), što dovodi do destabilizacije mijelinske ovojnice stražnjih snopova kralježnične moždine. Dodatno, povišena metilmalonska kiselina (MMA) djeluje kao direktni mitohondrijski toksin. Koegzistencija *MTHFR* mutacije i B12 deficita rezultira ekstremnim razinama homocisteina, koji djeluje ekscitotoksično na NMDA receptore u neuronima.



Nemetabolizirana folna kiselina (UMFA)

Postoji zabrinutost da visoke razine sintetske folne kiseline mogu „maskirati” B12 deficit – korigirati anemiju dok neuropatija napreduje.

Imunološki učinci: Edemekong et al. (2024) sugeriraju da UMFA može smanjiti citotoksičnost NK (*Natural Killer*) stanica, što je potencijalno relevantno za pacijente s autoimunim bolestima koji su već imunokompromitirani.

Neurotoksičnost: Iako većina podataka potječe iz animalnih modela (PMC10648405), biološka plauzibilnost nalaže oprez. Kod pacijenata s usporenim metabolizmom folata (MTHFR TT), sintetska folna kiselina se teže konvertira i dulje cirkulira kao UMFA.

Onkologija: Paradoks želuca i kolona

Interakcija je tkivno specifična i pokazuje zanimljivu dihotomiju.

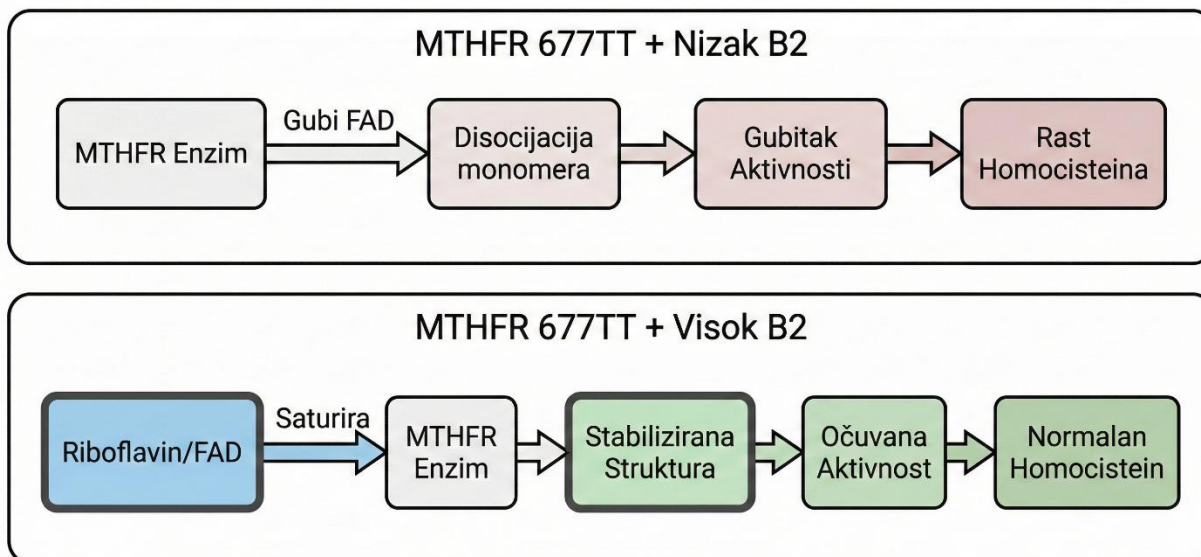
Kolorektalni karcinom (CRC): Meta-analize (Ye et al., 2025) sugeriraju *zaštitni* učinak TT genotipa kod CRC-a (OR = 0,89). Ograničena dostupnost metilnih skupina vjerojatno usporava sintezu nukleotida potrebnih za brzu proliferaciju tumora.

Želučani karcinom: Kod želučanog karcinoma i atrofije (OLGA stadiji III–IV), TT genotip je povezan s *većim* rizikom (Kong et al., 2020). Hipometilacija DNA u želučanoj sluznici, u kombinaciji s kroničnom upalom uzrokovanom autoimunim gastritisom, stvara plodno tlo za malignu alteraciju.

Interakcija gena i okoliša: Riboflavin kao faktor „spašavanja”

Riboflavin (vitamin B2) je kofaktor za MTHFR u obliku flavin adenin dinukleotida (FAD). Studije (Colomer-Winter et al., 2014) pokazuju da adekvatan status riboflavina može stabilizirati termolabilni enzim kod TT homozigota. Ovo otkriće pretvara „genetski determinizam” u „nutritivno modifikabilni rizik”.

Dijagram 2: Riboflavin kao stabilizator enzima



Klinički menadžment i terapija

Terapijski pristup mora biti precizan. Izbor oblika vitamina B12 i folata nije kozmetičko pitanje, već pitanje farmakokinetike i stanične dostupnosti.

Tablica 1: Usporedba oblika Vitamina B12 (Kobalamina)

Karakteristika	Cijanokobalamin (CNCbl)	Hidroksokobalamin (HOCbl)	Metilkobalamin (MeCbl)
Porijeklo	Sintetski	Prirodni (bakterijski)	Prirodni koenzim
Vezanje za proteine	Slabije	Vrlo jako (bolja retencija)	Umjereno
Metabolički koraci	Zahtijeva decianaciju i redukciju	Zahtijeva redukciju	Direktno aktivan (citoplazma)
Indikacija za PA	Standardna terapija (SAD)	Zlatni standard (EU/UK)	Neuropatija / Dodatak
Prednost kod MTHFR	Niska (troši glutation)	Visoka (pretvara se u oba koenzima)	Visoka (direktni metil donator)

Tablica 2: Diferencijalni terapijski profili

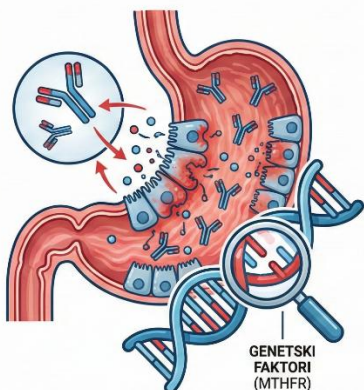
Klinički Profil	Biokemijski Rizik	Preporučeni oblik B12	Pristup Folatima	Ključni Adjunkt
Klasična PA (Wild-type)	Visok MMA, Umjeren Hcy	Hidroksokobalamin (IM)	Individualizirani pristup (Folat ili folna kiselina uz monitoring)	Praćenje feritina
MTHFR 677TT (Bez PA)	Visok Hcy, Normalan MMA	Oralni B12 (Metil/Hidroksi)	5-MTHF ili Folna kiselina + B2	Riboflavin (B2)
Kombinacija (PA + 677TT)	Značajno povišen Hcy , Visok MMA	Intenzivirani B12 (IM)	Preferira se 5-MTHF (izbjegavati sintetsku FK zbog UMFA)	Riboflavin (više doze)
Subklinički B12 + Heterozigot	Marginalni markeri	Oralni B12	Dijetarni folati	Modifikacija prehrane

Tablica 3: Vodič za interpretaciju biomarkera

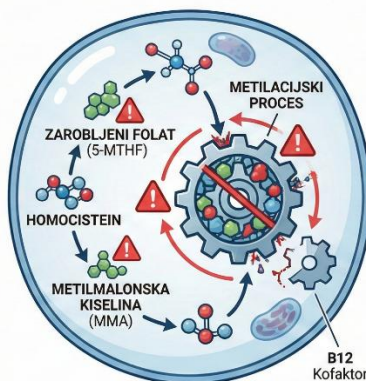
Biomarker	PA (Wild Type)	MTHFR 677TT (Bez PA)	Kombinacija (PA + TT)	Interpretacija
Serum B12	Nizak (<200)	Normalan	Nizak	Niska osjetljivost; često lažno normalan
HoloTC (Aktivni B12)	Nizak	Normalan	Nizak	Najraniji marker deficita B12
Homocistein (Hcy)	Povišen (>15)	Povišen (>15–20)	Vrlo visok (>30–50)	Marker metilacijskog zastoja (nespecifičan)
Metilmalonska kis. (MMA)	Povišena	Normalna	Povišena	Specifičan marker za B12 (mitohondrij)
Folat u serumu	Često povišen	Često nizak	Varijabilan (<i>Trap</i>)	Visok folat uz nizak B12 = Opasnost

VIZUALNI SAŽETAK: Perniciozna Anemija, MTHFR i Put do Oporavka

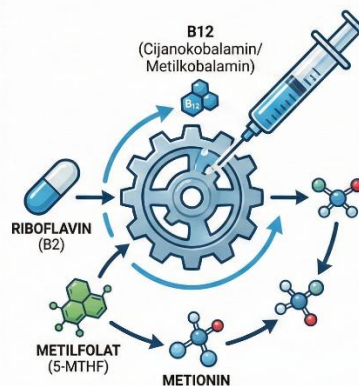
1. UZROK: Autoimunost i Genetska Predispozicija



2. PATOLOGIJA: Blokada Metilacije (Methyl Trap)



3. RJEŠENJE: Terapijska Obnova Procesa



Ograničenja i budući smjerovi

Ograničenja

Prvo, većina podataka potječe iz opservacijskih studija, a ne iz randomiziranih kontroliranih ispitivanja. Uzročnost se ne može definitivno utvrditi, već se oslanjamo na Hillove kriterije kauzalnosti primijenjene na biokemijske putove.

Drugo, nalazi iz opće populacije (nedostatak rizika) ne mogu se direktno ekstrapolirati na PA populaciju, ali nedostatak direktnih komparativnih studija (PA MTHFR+ naspram PA MTHFR-) unutar same PA populacije otežava preciznu kvantifikaciju dodatnog rizika.

Treće, uloga UMFA ostaje u domeni hipoteze; iako animalni modeli pokazuju toksičnost, ljudski podaci su inkonzistentni.

Buduća istraživanja

Potrebna su randomizirana ispitivanja koja bi usporedila neurološki oporavak PA pacijenata liječenih standardnim protokolom (cijanokobalamin + folna kiselina) naspram protokola precizne medicine (hidroksokobalamin + 5-MTHF + riboflavin). Također, uloga riboflavina kao jeftine adjuvantne terapije zahtijeva kliničku validaciju u ovoj specifičnoj populaciji.

Zaključak

Perniciozna anemija i polimorfizmi *MTHFR* distinktni su entiteti čija interakcija stvara kompleksnu metaboličku sliku, karakteriziranu sinergističkim iscrpljivanjem metilacijskih resursa. Prepoznavanje ove interakcije omogućuje kliničarima nijansiraniji pristup koji se odmiče od modela „jedna veličina za sve” (*one-size-fits-all*). Umjesto pukog korigiranja krvne slike, cilj postaje restauracija staničnog metabolizma kroz strateški odabir kofaktora, pretvarajući genetsku vulnerabilnost u upravljivo kliničko stanje.

Bibliografija

Citirana literatura

- Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., i sur.** (ur.). (n.d.). *Homocystinuria due to deficiency of N(5,10)-methylenetetrahydrofolate reductase activity*. GeneReviews®. University of Washington, Seattle.
- Bor, N., & Cetin, E.** (2024). Kinetics of cellular cobalamin uptake and conversion: Comparison of aquo/hydroxocobalamin to cyanocobalamin. *Nutrients*, 13(3), 378.
- Burke, J., i sur.** (2024). *Gastric adenocarcinoma in those with pernicious anemia: A meta-analysis*. The Blood Project. Preuzeto s <https://www.thebloodproject.com>
- Colomer-Winter, C., i sur.** (2014). Riboflavin status modifies the effects of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism on homocysteine. *Journal of Human Genetics*, 59, 1–7.
- Cortese, C., & Motti, C.** (2001). MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutrition*, 4(2B), 493–497.
- De Santis, S., i sur.** (2025). Vitamin Bs as potent anticancer agents through MMP regulation. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, 30(1).
- Devalia, V., Hamilton, M. S., & Molloy, A. M.** (2014). Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *British Journal of Haematology*, 166(4), 496–513.
- Edemekong, P., i sur.** (2024). UMFA and immunoinflammatory responses in sickle cell disease. *Frontiers in Immunology*, 15, 1343687.
- Enoki, Y., Yoshida, M., Aizawa, N., i sur.** (2024). Folic acid deficiency. U *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Fatahi, N., i sur.** (2019). MTHFR C677T polymorphism and metabolic syndrome: Genetic association study. *PLOS ONE*.
- Giammarco, S., Chiusolo, P., Sorrentino, E., i sur.** (2024). MTHFR polymorphisms and vitamin B12 deficiency: Correlation between MTHFR polymorphisms and clinical and laboratory findings. *Annals of Hematology*, 103(10), 3973–3977.
- Grandone, E., i sur.** (2014). MTHFR C677T polymorphism and myocardial infarction: Meta-analysis with 44 studies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(8).
- Gunnala, P., i sur.** (2025). How increased dietary folic acid impacts health: Review 2025. *Nutrients*.
- Hagnelius, N. O., Gustafson, L., Cavallin, L., i sur.** (2012). Blood concentrations of homocysteine and methylmalonic acid among demented and non-demented Swedish elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 2(1), 499–513.
- Hickey, S. E., Curry, C. J., & Toriello, H. V.** (2013). ACMG Practice Guideline: Lack of evidence for MTHFR polymorphism testing. *Genetics in Medicine*, 15(2), 153–156.
- Kong, X., He, M., Tan, S., i sur.** (2020). Association of MTHFR C677T polymorphism with severity and localization of chronic atrophic gastritis patients without Helicobacter pylori infection. *BMC Cancer*, 20(1), 468.
- Langan, R. C., & Goodbred, A. J.** (2017). Vitamin B12 deficiency: Recognition and management. *American Family Physician*, 96(6), 384–389.
- Miller, J. W., Aiello, L. M., & Coderre, T. J.** (2020). High folic acid or folate combined with low vitamin B-12 status and cognitive function in older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(6), 1547–1554.
- Morris, M. S., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., & Selhub, J.** (2007). Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), 193–200.
- Palladino, M., Chiusolo, P., Reddiconto, G., i sur.** (2009). MTHFR polymorphisms involved in vitamin B12 deficiency associated with atrophic gastritis. *Biochemical Genetics*, 47(9–10), 645–650.
- Palmer, A. M., Kamynina, E., Field, M. S., & Stover, P. J.** (2017). Folate rescues vitamin B12 depletion-induced inhibition of nuclear thymidylate biosynthesis and genome instability. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences USA, 114(20), E4604–E4613.

Planello, A., i sur. (2024). MTHFR genetic testing: Is there a clinical utility? *Revista da Associação Médica Brasileira*, 70(1).

Pratama, S., i sur. (2022). The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating diabetic neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 16(10), 102620.

Richardson, i sur. (2023). Serum riboflavin and pancreatic cancer: Dose-dependent association. *Cancer Epidemiology*, 86, 102432.

RIVM. (1992). *Neurotoxicity of folic acid in humans*. RIVM Reports.

Sil, A., i sur. (2015). A randomized, open labeled study comparing the serum levels of cobalamin after three doses of 500 mcg vs. a single dose methylcobalamin of 1500 mcg. *ePain*, 31(3), 183.

Smulders, Y. M., Smith, D. E., & Kok, R. M. (2006). Cellular folate vitamers distribution during and after correction of vitamin B12 deficiency: A case for the methylfolate trap. *British Journal of Haematology*, 132(5), 623–629.

Razni Autori. (2015–2023). Review of folic acid neurotoxicity in animal models. *PMC Compendium*, PMC10648405.

Ye, J., i sur. (2025). MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer: Meta-analysis 100 studies. *Nature Scientific Reports*.

Zhang, X., Hou, C., Liu, P., i sur. (2019). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and subacute combined degeneration: Revealing a genetic predisposition. *Frontiers in Neurology*, 10, 408.

Dodatna literatura (za šire proučavanje)

Green, R. (2017). Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*, 129(19), 2603–2611.

Herrmann, W., i sur. (2003). Holotranscobalamin, a marker of vitamin B12 status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(3).

Kostick, W. K., i sur. (2022). Clinical presentation of subacute combined degeneration in the setting of nitrous oxide use. *Cureus*.

Lahner, H., i sur. (2024). Diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B12 deficiency in adults. *Journal of Clinical Medicine*.

Ludvigsson, J. F., i sur. (2021). Familial risks between pernicious anemia and other autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*.

Nair, R. (2012). A prospective, open label, 24-week trial of oral methylcobalamin. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*.

NICE. (2024). *Vitamin B12 deficiency in over 16s: Diagnosis and management* (Guideline NG239).

Owen, J. (2022). Vitamin B12. *BMJ*, 376, e068623.

Pernicious Anaemia Society. (n.d.). *USA pernicious anemia guidelines*.

Rahimi, Z., i sur. (2024). MTHFR rs1801131 and breast cancer risk. *Nature Scientific Reports*.

Selhub, J., i sur. (2009). Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment. *The American Journal of Clinical Nutrition*.

Sullivan, M. R., i sur. (2021). Methionine synthase is essential for cancer cell proliferation. *Nature Metabolism*.

Teufel, A., i sur. (2021). GWAS meta-analysis of pernicious anemia. *Nature Communications*.

Toh, B. H., i sur. (2011). Pernicious anemia - genetic insights. *Autoimmunity Reviews*.

Vannella, L., i sur. (2021). Autoimmune gastritis with and without pernicious anemia. *Nature Reviews*.

You, S., i sur. (2022). MTHFR C677T and intracerebral hemorrhage. *Frontiers in Genetics*.