

Fisiopatología de la hipervitaminosis B12: del origen al acontecimiento clínico. Revisión de alcance

Pathophysiology of hypervitaminosis B12: from
origin to clinical event. Scoping review

Beatriz Fernández-Téllez^{1a}, José Antonio Franco-Rico^{2b}, Edith Valdez-Martínez^{1c}

Resumen

La función que la hipervitaminosis B12 pudiera tener en la evolución clínica de diversas enfermedades es controversial, además de ser un hallazgo clínico subestimado. El objetivo de esta revisión fue mapear la literatura referente a los mecanismos fisiopatológicos que explican el incremento de los niveles séricos de la vitamina B12 (vB12) en algunas enfermedades en adultos. La *Declaración de Ítems preferidos de reporte para revisiones sistemáticas y metaanálisis-Extensión para revisiones de alcance* (PRISMA-ScR por sus siglas en inglés) guió esta revisión. La búsqueda se realizó en 2 bases de datos (PubMed y Google Académico), en español e inglés, del 2000 al 2024. Se incluyeron 20 estudios de un total de 568 cribados. Tres fueron los principales mecanismos fisiopatológicos que explicaron la hipervitaminosis B12: (1) la suplementación oral o parenteral de vB12, la cual puede inducir la formación de autoanticuerpos anti-transcobalamina II; (2) el aumento sérico de transcobalaminas I, II y III por sobreproducción o por disminución en su depuración, y (3) la deficiencia funcional de las transcobalaminas. En suma, la hipervitaminosis B12 denota un trastorno en el metabolismo de la vB12 y pudiera servir como indicador de un proceso fisiopatológico con potencial diagnóstico y pronóstico para varias enfermedades.

Abstract

The role that hypervitaminosis B12 may play in the clinical course of various diseases is controversial, in addition to being an overlooked laboratory finding. The objective of this review was to map the literature regarding the pathophysiological mechanisms that explain the increased serum levels of vitamin B12 (vB12) in some adult diseases. The *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses-Scoping Review Extension* (PRISMA-ScR) checklist guided this scoping review. The search was performed in 2 electronic databases (PubMed and Google Scholar), in Spanish and English, for the years between 2000 and 2024. Twenty studies out of 568 found and screened were included. The main pathophysiological mechanisms that explained the hypervitaminosis B12 were 3: (1) oral or parenteral supplementation of vB12, which can induce the formation of autoantibodies anti-transcobalamin II; (2) serum increase of transcobalamins I, II and III by overproduction or reduction in their clearance; and (3) functional deficiency of the metabolism of transcobalamins. In sum, hypervitaminosis B12 denotes a disorder in the metabolism of vB12, and it could serve as a biomarker of a pathophysiological process with diagnostic and prognostic potential for various diseases.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro de Documentación en Salud. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0003-1680-6439^a, 0000-0003-1850-7259^b, 0000-0003-2730-7005^c

Palabras clave

Vitamina B 12
Transcobalaminas
Patología
Diagnóstico
Revisión de Alcance

Keywords


Vitamin B 12
Transcobalamins
Pathology
Diagnosis
Scoping Review

Fecha de recibido: 24/07/2025

Fecha de aceptado: 22/09/2025

Comunicación con:

Edith Valdez Martínez

 edith.valdez@imss.gob.mx

 55 5627 6900, extensión 21209

Cómo citar este artículo: Fernández-Téllez B, Franco-Rico JA, Valdez-Martínez E. Fisiopatología de la hipervitaminosis B12: del origen al acontecimiento clínico. Revisión de alcance. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(3):e6764. doi: 10.5281/zenodo.18715386

Introducción

Iniciamos con una sinopsis de las principales rutas biológicas y proteínas involucradas en la absorción de la vitamina B12 (vB12), y la secuencia de interacciones moleculares claves involucradas en su metabolismo normal; después, con base en la evidencia científica existente, explicamos la fisiopatología de la hipervitaminosis B12 en algunas enfermedades.

La vB12 de origen natural proviene del consumo de proteína de origen animal. En la [figura 1](#) se señala que, en la boca, la vB12 se une a la haptocorrina (o transcobalamina I) secretada por las glándulas salivales. En el duodeno, las enzimas proteolíticas pancreáticas degradan esa haptocorrina y la vB12 liberada es entonces captada por el factor intrínseco (glicoproteína secretada por las células parietales de la mucosa de la pared del estómago). En el íleon terminal, específicamente en los enterocitos, la vB12 unida al factor intrínseco es absorbida por endocitosis, acción mediada por el receptor denominado complejo Cubilina/AMN (cubilina, proteína de membrana periférica; AMN o *amnionless*, proteína transmembrana con actividad endocítica). Una vez en el citoplasma, el factor intrínseco es degradado dentro del lisosoma;^{1,2} la vB12 allí liberada regresa al citoplasma con la ayuda de la LMBD1 (proteína localizada en la membrana lisosomal).³ La vB12 es exportada al torrente sanguíneo por el transportador MRP-1 (*multidrug resistant protein 1*, perteneciente a la familia de los transportadores ABC).² En el torrente sanguíneo, ≈ 20% de la vB12 se une a su transportador, la transcobalamina II (TCII), codificada por el gen *TCNII*,^{4,5} con la que forma el complejo TCII-B12. Este complejo representa la fracción biológicamente disponible o activa de la vB12. El complejo TCII-B12 se une a los receptores de la membrana plasmática, los CD320, para proveer de vB12 a las células.^{2,6,7} La vB12 intracelular tiene 2 formas activas, la metilcobalamina citoplasmática y la adenosilcobalamina mitocondrial. Ambas son cofactores esenciales para las enzimas metionina sintetasa y la metilmalonil-CoA mutasa, enzimas directamente implicadas en el proceso de metilación del AND y ARN, la síntesis de bases púricas, y en la succinilación y producción de ATP.^{8,9} En los riñones, gran cantidad de TCII-B12 es filtrada y recapturada mediante el receptor-transportador megalina (proteína localizada en la membrana de las células del túbulo proximal).^{10,11} Cuando los requerimientos celulares de vB12 están saturados, se lleva a cabo la excreción de vB12 por filtración glomerular.^{6,7} Además, en sangre ≈ 80% de vB12 se une a las transcobalaminas I y III (TCI y TCIII) para limitar su pérdida; estas transcobalaminas también se unen a corrinoides (análogos inactivos de vB12) para impedir que estos penetren a la célula vía la ruta del receptor del complejo TCII-vB12.^{12,13}

Las concentraciones séricas anormalmente elevadas de vB12 son un hallazgo clínico frecuentemente mal entendido y subestimado,^{12,14,15} debido a, por un lado, la falta de consenso sobre cómo interpretar la hipervitaminosis B12;^{5,14} y, por el otro lado, la controversia sobre el rol que la hipervitaminosis B12 pudiera tener en la historia y evolución de diversas enfermedades. Esto representa una brecha en el conocimiento científico que limita la toma de decisiones informadas en la práctica clínica. El objetivo de esta revisión de alcance fue mapear el campo de investigación referente a los mecanismos fisiopatológicos que explican el incremento de los niveles séricos de vB12 en diversas enfermedades en adultos, con el propósito de identificar áreas donde aún se requiere de investigación y de resumir la evidencia que ayude al clínico a profundizar su entendimiento e interpretación de la hipervitaminosis B12.

Metodología

Se hizo una revisión de alcance apegada a las directrices de la declaración PRISMA-ScR (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – Scoping Review Extension*).¹⁶ La pregunta de investigación se formuló utilizando el acrónimo PCC (población, concepto, contexto) ([cuadro 1](#)): ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de la hipervitaminosis B12 en adultos con patologías crónicas y agudas?

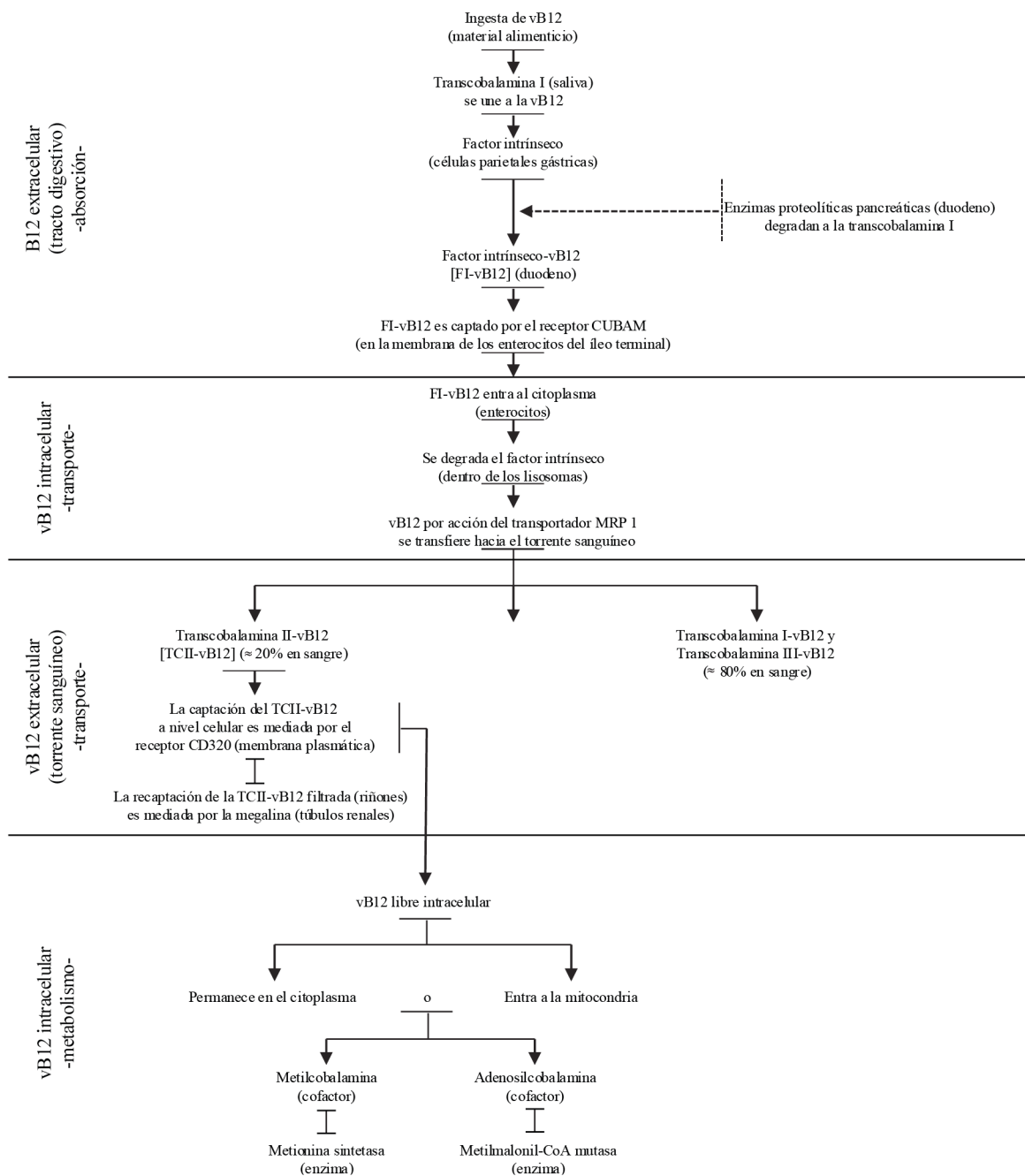
Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios realizados en animales, mujeres embarazadas, individuos con patologías que comprometerían la absorción de vB12, y los estudios cuyo fin era evaluar la respuesta terapéutica a la suplementación de la vB12.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las bases de datos consultadas fueron PubMed y Google Académico y se emplearon los términos MeSH: “*biomarkers*”, “*inflammation mediators*”, “*vitamin B12*”, “*hypervitaminosis B12*”, “*high plasma cobalamin*”, “*high plasma vitamin B12*”, “*transcobalamins*”, “*malignancies*”, “*chronic disease*”, además de sinónimos y palabras estrechamente relacionadas, tanto en inglés como en español. La búsqueda se limitó de enero de 2000 a diciembre de 2024. Los resultados de las búsquedas fueron exportados a una hoja de cálculo en Excel, donde se identificaron y etiquetaron todos los duplicados y los que cumplían criterios de exclusión. No hubo necesidad de contactar a los autores de los estudios incluidos.

Figura 1 Descripción sintética de la ruta que la vB12 transita desde los alimentos hasta llegar al torrente sanguíneo para alcanzar las diferentes células del organismo



Cuadro I Estrategia de búsqueda mediante el acrónimo PCC

Criterios de inclusión	
Población (P)	Adultos ≥ 18 años
Contexto (C)	Enfermedades crónicas OR agudas AND fisiopatología OR mecanismos patogénicos
Concepto (C)	Hipervitaminosis B12
Tipos de estudios	Primarios OR secundarios, AND cuantitativos OR cualitativos
Idioma	Español OR inglés
Fecha de publicación	2000 a 2024

Tanto OR como AND fueron los operadores booleanos empleados

Estudios, datos y hallazgos encontrados

Sobre 568 estudios encontrados se eligieron 20 (figura 2). El tamizaje inicial de títulos y resúmenes fue realizado de forma independiente por 2 revisores [BF, JAF]. Todos los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se recuperaron en texto completo para identificar las publicaciones relevantes. Este proceso de selección ameritó reuniones iterativas entre revisores para identificar coincidencia en la selección de estudios o para discutir los casos de discrepancias y llegar a una decisión consensuada. Los 20 artículos finalmente incluidos se clasificaron según las

enfermedades asociadas a la hipervitaminosis B12 y se agruparon en las siguientes categorías: cáncer, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, enfermedades inflamatorias e ingesta exógena de vB12.

Se dispuso una hoja de recolección para determinar cuáles variables serían extraídas. Dos revisores (BF, EV) de manera independiente, y por medio de un proceso iterativo continuo, iban graficando la información y discutiendo los hallazgos, para así poder realizar la organización temática de los resultados (figura 3) y la descripción general, narrativa, de la literatura existente.

Figura 2 Diagrama de flujo PRISMA

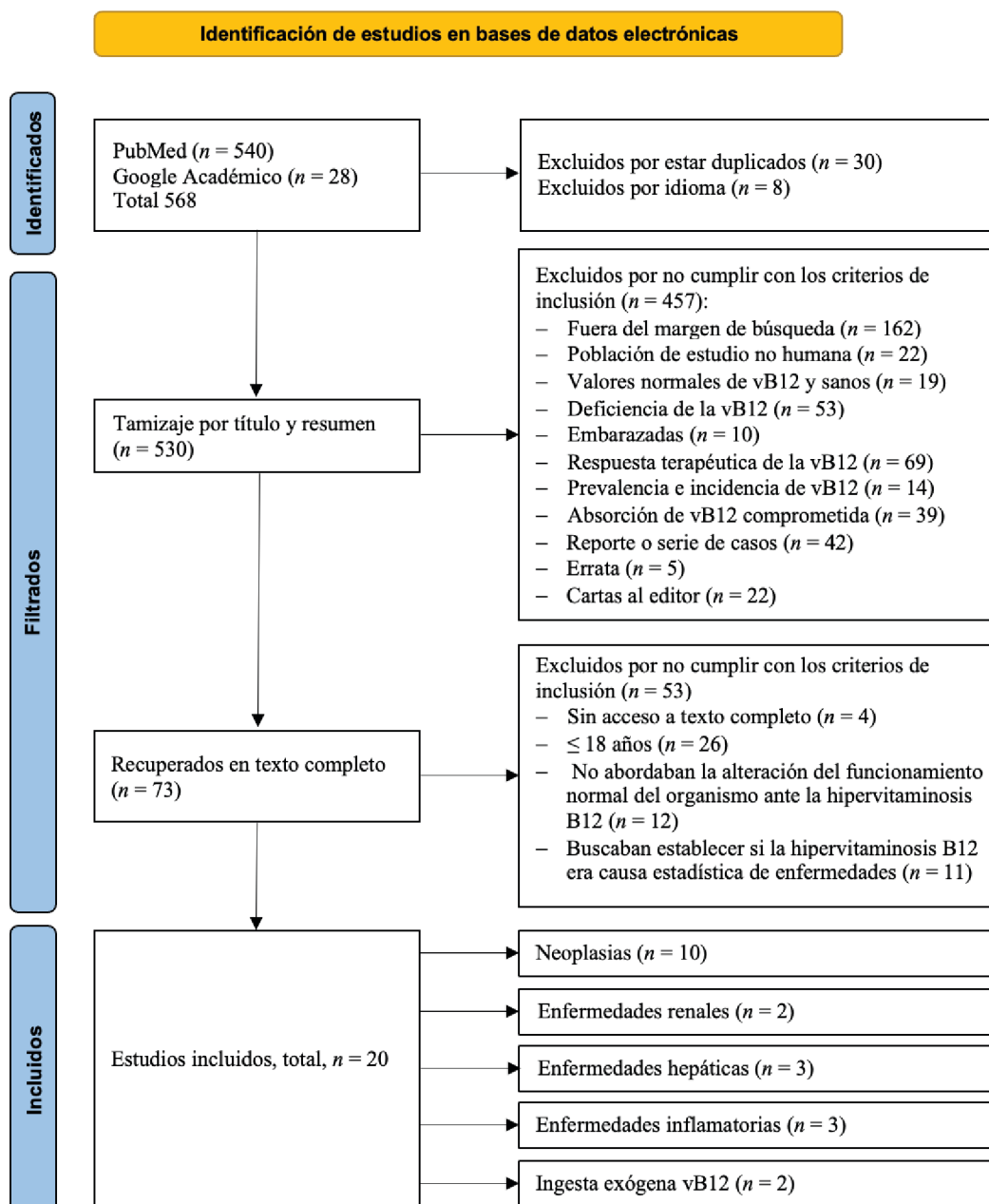
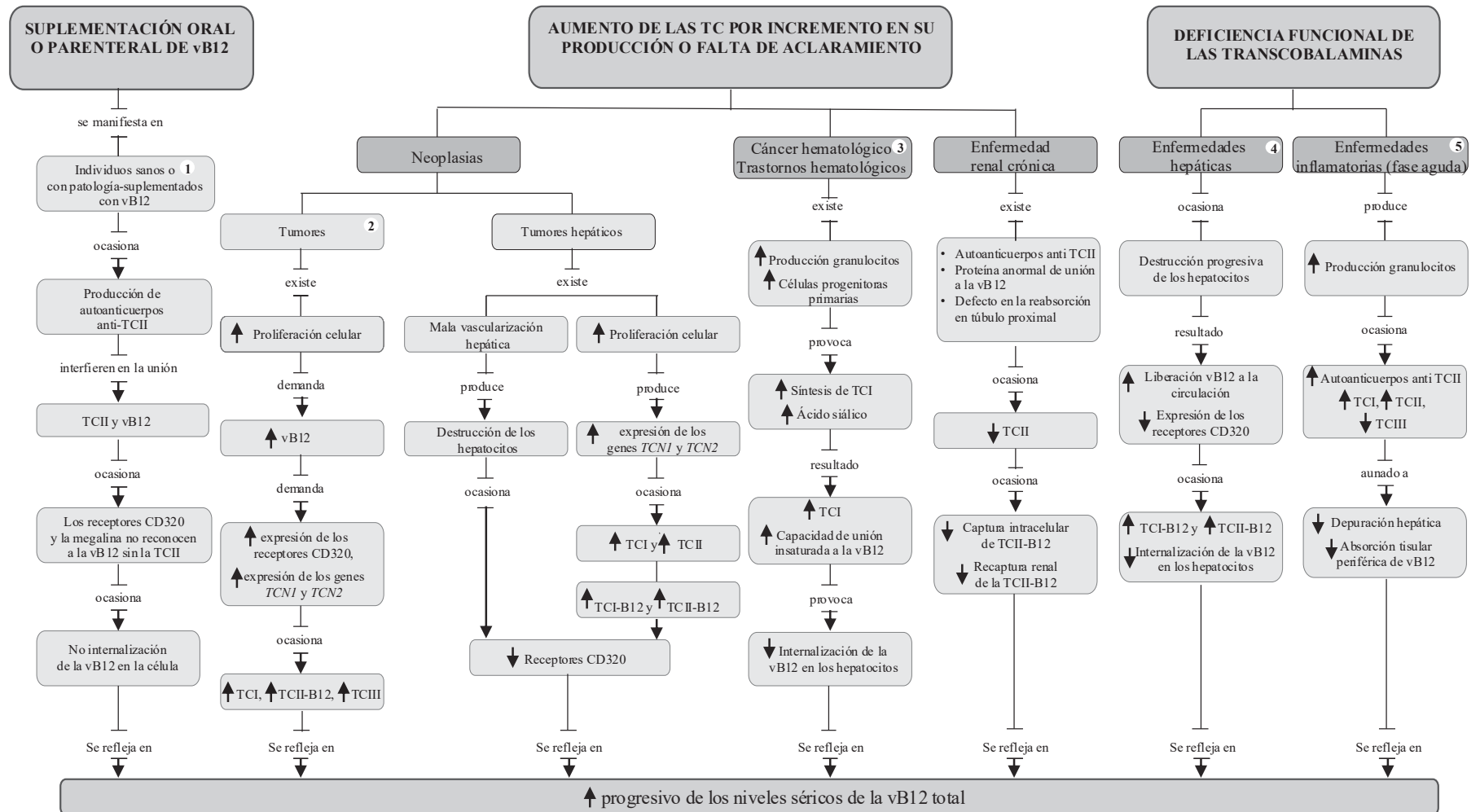


Figura 3 Mecanismos que explican brevemente la fisiopatología de la hipervitaminosis B12 total^{4,5,9,12,14,15,17-30}



- 1** Anemia perniciosa, neoplasias gástricas
2 Cánceres de mama, pulmón, colorrectal, gástrico, tumores pancreáticos, próstata
3 Leucemias mieloides agudas, policitemia vera, síndromes mieloproliferativos crónicos, síndrome hipereosinofílico primario
4 Enfermedad hepática aguda y crónica, por ejemplo: hepatitis aguda, enfermedad hepática por alcoholismo, cirrosis hepática
5 Ejemplos: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Still, enfermedad de Gaucher

- Abreviaturas y simbología**
vB12 = vitamina B12
TCI = transcobalamina I
TCII = transcobalamina II
TCII-B12 = complejo transcobalamina II-vB12
TCI-B12 = complejo transcobalamina I-vB12
↑ = incremento
↓ = disminución

Resultados

Existen 3 principales mecanismos que explican el incremento anormal de los niveles séricos de vB12: (1) suplementación oral o parenteral de vB12; (2) aumento sérico de las TCI, TCII, TCIII debido al incremento en su producción o a la disminución en la velocidad con la que éstas son eliminadas, y (3) deficiencia funcional de las transcobalaminas. La figura 3 ilustra en una secuencia lógica cada uno de estos 3 mecanismos y su relación con enfermedades.

Suplementación oral o parenteral de vB12

El incremento sérico de la vB12 se explica por la producción de autoanticuerpos anti-TCII, los cuales interfieren en la unión entre la vB12 y su proteína transportadora (TCII). Como consecuencia, los receptores CD320 y megalina no reconocen a la vB12 (sin su transportador), por lo que limitan su internalización celular y contribuyen al incremento de su concentración en sangre. Esta respuesta inmunitaria ha sido reportada en adultos mayores, y en individuos con anemia perniciosa, neoplasias gástricas, o postoperados de resección gástrica o intestinal, quienes son suplementados con vB12 a dosis elevadas; sin embargo, también se ha observado como un hallazgo inexplicable en individuos sin suplementación.^{12,15}

Aumento de TC por elevación en su producción o falta de aclaramiento

Neoplasias

Dos son los mecanismos primordiales implicados: uno de ellos se observa en casos de cáncer de mama, gástrico, colorrectal, pancreático, de pulmón y renal; el otro se observa primordialmente en tumores hepáticos.^{9,17}

En el primer mecanismo, el proceso que conduce a la hipervitaminosis B12 se explica por el hecho de que al dividirse rápidamente las células tumorales generan una alta demanda de vB12, dado que esta es fundamental para los procesos de metilación del ADN y ARN. Esta demanda de vB12 se satisface a través de dos vías principales: una, sobreexpresión del receptor CD320 para incrementar la captación de TCII-B12; y dos, sobreexpresión de los genes *TCN1* y *TCN2*, los cuales codifican las TCI, TCII, TCIII (proteínas esenciales para el transporte de la vB12); de ahí que se incremente la captación de vB12 por parte de las células tumorales, aunado al consecuente aumento de los niveles plasmáticos de la vB12 total.^{9,14,18,19,20,21}

En el hepatocarcinoma se han identificado los siguientes

2 mecanismos: (1), proliferación celular, lo que incrementa la expresión de los genes *TCN1* y *TCN2* y acrecienta la síntesis de las proteínas transportadoras, las transcobalaminas I, II y III, lo que trae como consecuencia que los niveles séricos de TCII-B12 se eleven; (2) mala vascularización hepática que conduce a la destrucción de hepatocitos, lo que resulta en una disminución de los receptores CD320. Por lo tanto, a pesar de que la TCII-B12 es la forma biológicamente activa de la vB12, esta no puede unirse eficazmente al receptor CD320 debido a la escasez y saturación de este receptor, lo que provoca un aumento progresivo de las transcobalaminas circulantes unidas a la vB12. Se reporta una correlación entre el tamaño tumoral y la hipervitaminosis en el 50% de los casos.^{4,9,22,23,24}

Cáncer y trastornos hematológicos

En las leucemias mieloides agudas, la policitemia vera, los síndromes mieloproliferativos crónicos y el síndrome hipereosinofílico primario, se produce un aumento significativo en la producción de granulocitos y de células progenitoras mieloides, lo que conduce a un incremento en los niveles de TCI, TCIII y ácido siálico. El aumento de estas moléculas favorece la formación de complejos TCI-B12 y TCIII-B12, lo que eleva la capacidad de unión insaturada a la vB12, entorpece la unión efectiva de la vB12 con el receptor CD320, e inhibe la internalización celular de la vB12 en el hígado, lo cual limita su función y almacenamiento. La evidencia^{21,25} señala que estos niveles permanecen elevados especialmente durante el primer año después del diagnóstico.

Enfermedad renal crónica

La formación de autoanticuerpos dirigidos contra la TCII, característica de la enfermedad renal crónica, ocasiona una disminución de esta proteína transportadora de la vB12. Asimismo, la presencia en sangre de una proteína anormal, de unión a la vB12, altera tanto la recaptura de la TCII-B12 como la afinidad de la TCII por la vB12. Además, los defectos en la reabsorción implican un incremento en la pérdida de TCII-B12. Todo esto conduce a una disminución en la internalización celular de la vB12 y a la consecuente elevación sérica progresiva de la vB12 total.^{17,26,27}

Deficiencia funcional de las transcobalaminas

Las patologías hepáticas tanto agudas como crónicas (por ejemplo, hepatitis aguda, enfermedad hepática por alcoholismo, cirrosis hepática) generan una destrucción progresiva de las células hepáticas y ocasionan disminución

en la expresión de receptores CD320, liberación de la vB12 almacenada, incremento en sangre de TCI-B12 y TCIII-B12, y disminución en la síntesis de TCII, lo cual resulta en un incremento sérico de los niveles de vB12 total.^{17,22,26} En la misma línea se exponen los procesos patogénicos presentes durante la congestión hepática y la disfunción hepatocelular que son postulados para explicar la posible relación entre la insuficiencia cardíaca aguda y crónica con la hipervitaminosis B12 total.²⁸

En las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de Still, enfermedad de Gaucher, especialmente durante su fase aguda) se reporta un aumento de polimorfonucleares/granulocitos que estimula la síntesis de TCI, TCII, y TCIII, y la formación (clínicamente no significativa) de autoanticuerpos anti-TCII; además, los complejos inmunes disminuyen tanto la depuración renal como la absorción tisular periférica de vB12 y conducen al incremento sérico de los niveles de vB12 total.^{17,29,30}

Discusión

En esta revisión de alcance se detalla de manera sucinta las principales rutas biológicas y proteínas involucradas en la absorción de la vB12, y las interacciones moleculares claves involucradas en su metabolismo normal; para así, facilitar el entendimiento de los principales mecanismos que explican la fisiopatología de la hipervitaminosis B12 en algunas enfermedades, como: tumores sólidos, cáncer hematológico, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática, y enfermedades inflamatorias.

La evidencia publicada muestra que, en presencia de entidades patológicas, la hipervitaminosis B12 denota un trastorno en el metabolismo de la vB12 que conlleva un incremento en la síntesis de transcobalaminas (sus transportadores) o una disminución en la velocidad con la que éstas son eliminadas. En individuos sanos, la hipervitaminosis B12 se puede presentar en aquellos que son tratados o suplementados con vB12 dado que la suplementación puede incrementar la saturación de transcobalaminas.

La evidencia, también, indica que los niveles séricos de vB12 total tienen pobre sensibilidad como marcador diagnóstico o de seguimiento clínico de enfermedad, dado que al cuantificar la vB12 total se está midiendo la vB12 unida a TCI, TCII, y TCIII; es decir, la cantidad de macro proteína, “macro-TC-B12”, y no únicamente el complejo TCII-B12;^{15,22} sin embargo, (a) los niveles persistentemente elevados de vB12 total; es decir, confirmados con una segunda o ter-

cera cuantificación; y (b) el excluir el antecedente de suplementación con vB12, pueden incrementar la sensibilidad de la prueba. Con todo, estudios (de investigación clínica y básica) adicionales son necesarios y urgentes para comprender los datos clínicos relacionados con los niveles elevados de vB12, y para completar el entendimiento de la rutas biológicas e interacciones moleculares involucradas en el metabolismo de la vB12.

Una de las principales fortalezas de esta revisión de alcance se centra en el apego a los lineamientos PRISMA-ScR y en la presentación de resultados en un formato resumido y accesible; empero, dentro de las limitaciones de esta revisión está el hecho de que la estrategia de búsqueda se restringió a dos bases de datos (PUBMED y Google Académico) y a dos idiomas (inglés y español); esto pudo haber limitado la inclusión de estudios relevantes, por ejemplo, los publicados en idioma francés, los disponibles en otras bases de datos como Scopus o Web of Science, y los no publicados en bases de datos tradicionales. No obstante, esta revisión ayuda a los clínicos e investigadores a definir el alcance y la naturaleza del tema en cuestión, ya sea para orientar futuras investigaciones o para la toma de decisiones informadas en la práctica clínica.

Conclusiones

La hipervitaminosis B12 denota un trastorno en el metabolismo de la vB12 y pudiera servir como indicador de un proceso fisiopatológico con potencial diagnóstico y pronóstico para varias enfermedades.

Agradecimiento

Al Dr. Miguel Bedolla, MD, MSc, PhD, por haber colaborado en la revisión del manuscrito y compartir sus valiosas opiniones.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por la Secretaría de Educación, Ciencia, Tecnología e Innovación (SECTEI) de la Ciudad de México, con el número de subvención 1998c23.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Alpers DH. Absorption and blood/cellular transport of folate and cobalamin: Pharmacokinetic and physiological considerations. *Biochimie*. 2016;126:52-6. doi: 10.1016/j.biochi.2015.11.006
2. Lazarowski A. Transporte de vitamina B12 Un laberinto de una única entrada y múltiples caminos incompletos. 2015. *Hematología*. 19:208-11. Disponible en: <https://sah.org.ar/revistasah/numeros/29-vol%2019-extraordinario.pdf>
3. Kitai K, Kawaguchi K, Tomohiro T, et al. The lysosomal protein ABCD4 can transport vitamin B12 across liposomal membranes in vitro. *Journal of Biological Chemistry*. 2021; 296: 100654. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100654
4. Lacombe V, Lenaers G, Urbanski G. Diagnostic and therapeutic perspectives associated to cobalamin-dependent metabolism and transcobalamins' synthesis in solid cancers. *Nutrients*. 2022;14(10):2058. doi: 10.3390/nu14102058
5. Molina Pimienta L, Rondón Carvajal J, Salgado Sánchez JC. Concentraciones elevadas de vitamina B12: ¿cómo interpretarlas? *Universitas Médica*. 2022;63(1). doi: 10.11144/javeriana.umed63-1.vita
6. Alam A, Woo JS, Schmitz J, et al. Structural basis of transcobalamin recognition by human CD320 receptor. *Nat Commun*. 2016;7(1):12100. doi: 10.1038/ncomms12100
7. Gick GG, Arora K, Sequeira JM, et al. Cellular uptake of vitamin B12: role and fate of TCbIR/CD320, the transcobalamin receptor. *Exp Cell Res*. 2020;396(1):112256. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112256
8. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Jun 29;3(1):17040. doi: 10.1038/nrdp.2017.40
9. Kyriazi V. B12 Hypervitaminemia: pathogenic pathways and clinical implications. *International Journal of Caring Sciences* 2024. *International Journal of Caring Sciences*. 2024;17(2):1178
10. Birn H, Willnow TE, Nielsen R, et al. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption and accumulation of transcobalamin-B12. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2002;282(3):F408-16. doi: 10.1152/ajprenal.00206.2000
11. Birn H. The kidney in vitamin B12 and folate homeostasis: characterization of receptors for tubular uptake of vitamins and carrier proteins. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2006;291(1):F22-36. doi: 10.1152/ajprenal.00385.2005
12. Bowen RAR, Dowdell KC, Dale JK, et al. Elevated vitamin B12 levels in autoimmune lymphoproliferative syndrome attributable to elevated haptocorrin in lymphocytes. *Clin Biochem*. 2012;45(6):490-2. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.01.016
13. Quadros EV. Advances in the understanding of cobalamin assimilation and metabolism. *Br J Haematol*. 2010;148(2):195-204. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07937.x
14. Zulfiqar AA, Andres E, Villalba NL. Hipervitaminosis B12: Nuestra experiencia y una revisión. *Medicina (B. Aires)*. 2019;79(5):391-6. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000800009
15. Fedosov SN, Nexo E. Macro-B12 and Unexpectedly high levels of plasma B12: a critical review. *Nutrients*. 2024;16(5):648. doi: 10.3390/nu16050648
16. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850
17. Arendt JFB, Nexo E. Unexpected high plasma cobalamin: proposal for a diagnostic strategy. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(3). doi: 10.1515/cclm-2012-0545
18. Sorin M, Watkins D, Gilfix BM, et al. Methionine dependence in tumor cells: the potential role of cobalamin and MMACHC. *Mol Genet Metab*. 2021;132(3):155-61. doi: 10.1016/j.ymgme.2021.01.006
19. Sysel AM, Valli VE, Bauer JA. Immunohistochemical quantification of the cobalamin transport protein, cell surface receptor and Ki-67 in naturally occurring canine and feline malignant tumors and in adjacent normal tissues. *Oncotarget*. 2015;6(4): 2331-48. doi: 10.18632/oncotarget.3206
20. Arendt JFB, Nexo E. Cobalamin related parameters and disease patterns in patients with increased serum cobalamin levels. *PLoS One*. 2012;7(9):e45979. doi: 10.1371/journal.pone.0045979
21. Ermens AAM, Vlasveld LT, Lindemans J. Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood. *Clin Biochem*. 2003; 36(8):585-90. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2003.08.004
22. Andrès E, Serraj K, Zhu J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2013;106(6):505-15. doi: 10.1093/qjmed/hct051
23. Lin CY, Kuo CS, Lu CL, et al. Elevated serum vitamin B12 levels in association with tumor markers as the prognostic factors predictive for poor survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Nutr Cancer*. 2010;62(2):190-7. doi: 10.1080/01635580903305334
24. Simonsen K, Rode A, Nicoll A, et al. Vitamin B12 and its binding proteins in hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(9):1096-102. doi: 10.3109/00365521.2014.921325
25. Arendt JFB, Pedersen L, Nexo E, et al. Elevated plasma vitamin B12 levels as a marker for cancer: a population-based cohort study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(23):1799-805. doi: 10.1093/jnci/djt315
26. Xu K, Liu X, Liu J, et al. Association between serum vitamin B12 and risk of all-cause mortality in elderly adults: a prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):497. doi: 10.1186/s12877-021-02443-z
27. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, et al. High serum cobalamin levels in the clinical setting - clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol*. 2001;23(6):365-71. doi: 10.1046/j.1365-2257.2001.00134.x
28. Zafarullah H, Laguardia SP, Paulus BM, et al. Elevated serum cobalamin in patients with decompensated biventricular failure. *Am J Med Sci*. 2008;336(5):383-8. doi: 10.1097/01.MAJ.0000310651.34229.73
29. Lee YJ, Wang MY, Lin MC, et al. Associations between Vitamin B-12 status and oxidative stress and inflammation in diabetic vegetarians and omnivores. *nutrients*. 2016;8(3):118. doi: 10.3390/nu8030118
30. Al-Daghri N, Rahman S, Sabico S, et al. Association of vitamin B12 with pro-inflammatory cytokines and biochemical markers related to cardiometabolic risk in Saudi subjects. *Nutrients*. 2016;8(9):460. doi: 10.3390/nu8090460