



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
carrera de medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Efectos de la suplementación de vitamina B12
en el crecimiento y desarrollo neuropsicomotor
en lactantes: una revisión sistemática de la
literatura**

**Effects of vitamin B12 supplementation on
growth and neuropsychomotor development in
infants: a systematic review of the literature.**

Alumno:

Siqueira Soares, Gabriela

Gabriela.SiqueiraSoares@Alumnos.uai.edu.ar

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Gerardo Erico Laube

Gerardo.Laube@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Efectos de la suplementación de vitamina B12 en el crecimiento y desarrollo neuropsicomotor en lactantes: una revisión sistemática de la literatura

Effects of vitamin B12 supplementation on growth and neuropsychomotor development in infants: a systematic review of the literature.

Autores: Siqueira Soares G, Laube, G.

Resumen

Introducción: El crecimiento deficitario y el retraso en el desarrollo son manifestaciones típicas de la deficiencia de vitamina B12 cuando se presenta durante la infancia. La presente revisión sistemática buscó aclarar los efectos de la suplementación de vitamina B12 en el crecimiento y desarrollo neuropsicomotor (NPMD) en lactantes.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed; EMBASE; Cochrane; BVS, Cinahl y Web of Science. Después de los pasos iniciales, se extrajeron los datos más relevantes de cada artículo y se compilaron en texto completo en temas de acuerdo con el resultado elegido. **Resultados:** La búsqueda inicial identificó 2936 estudios que relacionaban la suplementación de vitamina B12 y el crecimiento de lactantes. Después de la eliminación de duplicados, triage por título, resumen y textos completos fueron incluidos 5 Ensayos Clínicos Randomizados que sumaron a una población de 1846 lactantes. **Conclusión:** Se obtuvieron resultados positivos en la mejora de la coordinación motora bruta y resolución de problemas. Por otro lado, no hubo relación de beneficio para las mediciones antropométricas. Las limitaciones de los estudios incluidos fueron el corto tiempo de seguimiento y que la suplementación puede no haber tapado una ventana crítica del crecimiento.

Palabras clave: Lactantes; vitamina B12; Crecimiento; suplementación.

Abstract

Background: Poor growth and developmental delay are typical manifestations of vitamin B12 deficiency when it occurs during childhood. The present systematic review looked for the resources of vitamin B12 supplementation in the growth and neuropsychomotor development (NPMD) of infants. **Material and methods:** A systematic review was carried out in the following databases: PubMed; BASE; Cochrane; BVS, Cinahl and Web of Science. After the initial steps, each text article was acquired with the most complete data on topics according to the chosen study. **Results:** Initial research relating 2936 foods to vitamin 12 supplementation and food growth. After removing duplicates, screening by title, abstract and full text, 5 Randomized Clinical Trials were included, totaling a population of 1846 infants. **Conclusion:** Positive results were obtained for improvement in gross motor coordination and problem solving. On the other hand, there was no beneficial relationship for anthropometric measurements. The timing of the included studies was the short follow-up and that supplementation may not have covered a critical window of growth.

Keywords: Infants; vitamin B12; Growth; Supplementation

INTRODUCCIÓN

El grupo de lactantes, que se extiende de 1 a 23 meses, está marcado por intensos procesos de división y diferenciación celular, lo que resulta en el desarrollo y crecimiento de todos los sistemas orgánicos del individuo¹. El crecimiento postnatal está influenciado por factores intrínsecos y extrínsecos, que van desde factores genéticos hasta el estado nutricional. Durante la infancia, especialmente en los primeros años de vida, la evaluación de las medidas antropométricas es de suma importancia, ya que sirve como indicador de la salud y nutrición del individuo¹.

La vitamina B12, o cianocobalamina, forma parte de una familia de compuestos denominados genéricamente cobalaminas y está íntimamente ligada al metabolismo del folato, siendo esencial en diversas reacciones bioquímicas^{2,3}. En los humanos, la vitamina B12 es un componente esencial para la división y diferenciación celular, la utilización de energía y otros procesos metabólicos críticos, lo que hace que el crecimiento deficiente sea una de las manifestaciones típicas de la deficiencia de vitamina B12, que también incluye retraso en el desarrollo y anemia macrocítica⁴.

La principal fuente de vitamina B12 para los humanos adultos son las carnes rojas, la leche y el pescado, y para los lactantes, la lactancia materna es la principal fuente de obtención de este oligoelemento³. Durante los dos primeros años de vida un perfil bioquímico con niveles bajos de cianocobalamina y niveles altos de

homocisteína y ácido metilmalónico (MMA) son los principales biomarcadores de deficiencia de vitamina B12. Estos hallazgos están presentes en más de dos tercios de los bebés noruegos entre las seis semanas y los cuatro meses². En otro estudio que incluyó a niños de uno a seis meses en la India, el 57 % tenía deficiencia de vitamina B12⁵. Resultados similares se encuentran en poblaciones de lactantes en otros países^{6,7}. Sin embargo, no se encontraron estudios que evaluaran el estado de vitamina B12 en lactantes en Argentina.

Los principales factores de riesgo para la deficiencia de vitamina B12 son los bajos niveles maternos de B12, la lactancia materna prolongada y la introducción insuficiente de alimentos después del destete². La deficiencia de vitamina B12 en adultos puede ocurrir durante años sin síntomas clínicos, pero los lactantes tienen reservas hepáticas limitadas de este oligoelemento, lo que los hace más propensos a desarrollar complicaciones clínicas asociadas con la deficiencia de cianocobalamina⁸.

En cuanto a los riesgos de la deficiencia de vitamina B12, los efectos se ven principalmente en la sangre, en las medidas antropométricas y en el sistema nervioso. Las principales complicaciones son retraso en el crecimiento, irritabilidad, anorexia, rechazo de alimentos sólidos, retraso y regresión en el desarrollo neurológico². Algunos estudios recientes indican que la suplementación con vitamina B12 puede mejorar los niveles de biomarcadores de deficiencia de este oligoelemento^{9,10}.

En este contexto, la presente revisión sistemática buscó aclarar los efectos de la suplementación

de vitamina B12 sobre el crecimiento y el desarrollo neuropsicomotor de los lactantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de acuerdo con las recomendaciones y criterios descritos en Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) y el Cochrane Handbook ¹¹.

Los estudios potenciales se identificarán a través de una estrategia integral llevada a cabo en las siguientes bases de datos: PubMed; EMBASE; Cochrane; BVS, Cinahl y Web of Science.

La estrategia de búsqueda consistió en el cruce de palabras clave seleccionadas de los títulos Medical Subject Headings (Mesh) y Descriptors in Health Sciences (Decs). No habrá restricción de idioma o localidad de origen del estudio.

Las siguientes palabras clave fueron utilizadas: ((Infant[Title/Abstract] OR Infants[Title/Abstract]) AND ("Vitamin B12"[Title/Abstract] OR "Vitamin B 12"[Title/Abstract] OR Cyanocobalamin[Title/Abstract] OR Cobalamins[Title/Abstract] OR Cobalamin[Title/Abstract] OR Eritron[Title/Abstract])) AND (growth[Title/Abstract] OR "Body height"[Title/Abstract] OR "Body weight"[Title/Abstract]).)

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Los criterios de elegibilidad fueron estudios observacionales o ensayos clínicos que evaluaron la suplementación de vitamina B12 en el crecimiento y/o desarrollo neuropsicomotor de lactantes. Se excluyeron los estudios que fueran revisiones, informes de casos y opiniones de expertos. También se excluyeron los estudios que no usaron la vitamina B12 como una intervención o que la administración de suplementos de vitamina B12 no se realizó en el grupo de lactantes o que el resultado estudiado no sea el crecimiento o el desarrollo neuropsicomotor.

Los estudios seleccionados se exportaron inicialmente a un archivo Rayyan® y reportado en el diagrama PRISMA (Figura 1). Las dos primeras proyecciones (selección por título y resumen) fueron realizadas a ciegas por dos investigadores independientes, quienes seleccionaron artículos con potencial para ser incluidos en la compilación final. Después de la selección, dos investigadores analizaron la calidad metodológica de

las versiones en texto completo, utilizando las herramientas Risk of Bias in Non-Randomized Studies-of Interventions (Robins) para ensayos clínicos y la Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para estudios observacionales.

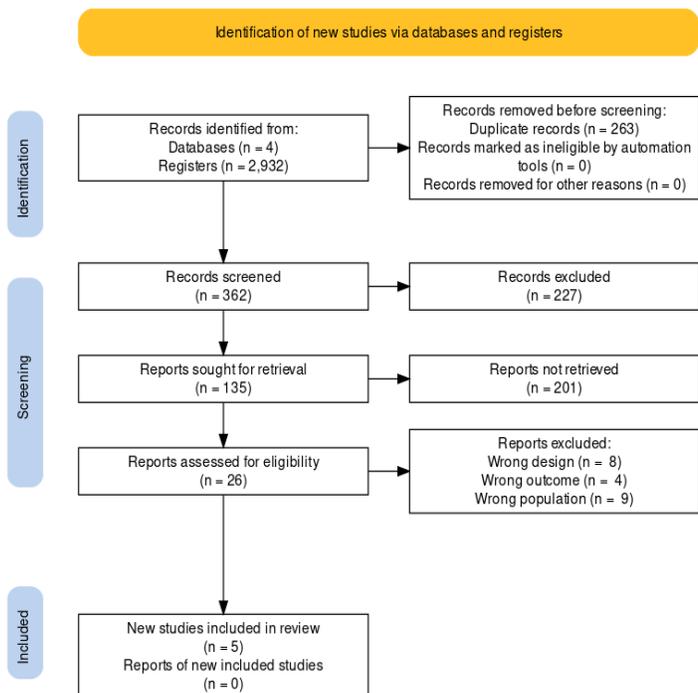
Después de los pasos iniciales, se extrajeron los datos más relevantes de cada artículo y se recopilaron en texto completo en temas según el resultado elegido (crecimiento o desarrollo neuropsicomotor).

RESULTADOS

SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS

La búsqueda inicial identificó 2936 estudios que relacionaban la suplementación de vitamina B12 y el crecimiento de lactantes. De los artículos seleccionados en las bases de datos, 263 correspondían a duplicados y fueron eliminados. Luego se realizó un análisis detallado de 362 títulos y resúmenes. Se realizó lectura de texto completo de los 26 artículos restantes, de los cuales 21 fueron excluidos por no evaluar ningún aspecto del crecimiento o por no utilizar la vitamina B12 como intervención o porque la población no era de lactantes. La figura 1 representa el diagrama de flujo PRISMA de la presente revisión.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



ESTUDIOS INCLUIDOS

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Autor	Año	País	Muestra(n)	Masculinos (n)	Rango de edad (semanas)	Intervención	comparador	Instrumento (crecimiento)	Instrumento (DNPM)	Tiempo de seguimiento
Apte et al.	2020	India	444	240	4 a 7	Aceite LMF	Aceite de girasol	Longitud (cm), peso (kg) y circunferencia de la cabeza (cm)	DAS II	Seguimiento a los 6 y 12 meses de edad
Kvestad et al.	2015	India	422	216	24 a 120	Vitamina B12 o Vitamina B12/Ácido fólico	Crema a base de lípidos	Longitud (cm) y peso (kg)	ASQ-3	Seguimiento en 6 meses
Siega-Riz et al.	2014	Honduras	298	-	20 a 72	LNS	-	Longitud (cm) y peso (kg)	-	Seguimiento mensual
Strand et al.	2020	Nepal	572	309		2 µg de vitamina B12	Crema a base de lípidos	Longitud (cm) y peso (kg)	bayley-III	Seguimiento en 12 meses
Torsvik et al.	2015	Noruega	32	17	24	400 µg de vitamina B12	inyección falsa	Peso (kg)	AIMS y ASQ-3	Seguimiento en 1 mes

Subtítulo: DASSII, Developmental assessment scales for Indian infants; ASQ-3, Ages & Stages Questionnaires, Third Edition; AIMS, Abnormal Involuntary Movement Scale; Bayley-III, Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition; LNS: Suplementos Nutricionales à Base de Lípidios; DNPM, Desarrollo neuropsicomotor.

Se incluyeron cinco Ensayos Clínicos Randomizados (ECR), que variaron los años de publicación entre 2014 y 2020. El tamaño de las muestras fueron de 444 para el estudio de Apte et al. (2021)(12), 422 para Kvestad et al. (2015)¹³, 300 para Siega-Riz et al. (2014)¹⁴, 600 para Strand et al. (2020)¹⁵ y 80 para Torsvik et al. (2015)¹⁶, representando una población de 1846 lactantes. Las intervenciones variaron en cuanto a la forma de administración y el tiempo que transcurrió hasta que se analizó el desenlace.

La representación geográfica de los estudios incluidos fue: Asia (3), América Central (1) y Europa (1), no se incluyeron estudios en Oceanía, África y Antártida. Todos los artículos estaban en idioma inglés. La información adicional sobre los estudios incluidos se encuentra en la Tabla 1.

Apte et al. (2021) incluyeron lactantes sanos entre 4 y 7 semanas con peso al nacer ≥ 2 kg y excluyeron lactantes con trastornos generalizados de la piel o infecciones de la piel, anomalías congénitas graves, complicaciones graves del nacimiento o neonatal y desnutrición grave (score z de peso para la edad < -3.0)¹².

Kvestad et al. (2015) Incluyó niños de 6 a 30 meses de familias de clase socioeconómica baja o media y excluyó niños con desnutrición aguda severa (score z de peso por talla < -3) y anemia severa (hemoglobina < 7 g/dL). Los niños que ya estaban usando suplementos de ácido fólico y/o vitamina B12 no se incluyeron en el estudio. Los niños con discapacidades del desarrollo conocidas fueron excluidos¹³.

Siega-Riz et al. (2014) incluyeron bebés de 5 a 18 meses de edad al momento de la inscripción y excluyeron a aquellos con anomalías congénitas, retraso mental, discapacidad física severa, desnutrición causada por condiciones médicas y alergia al maní. Además, los niños con un score z de peso para la talla ≤ -2 desviaciones estándar no fueron elegibles¹⁴.

Strand et al. (2020) incluyeron lactantes de 6 a 11 meses de edad, con score z de talla para la edad < -1 . Los niños fueron excluidos si estaban tomando (o planeaban tomar) suplementos que contenían vitamina B12, tenían una enfermedad sistémica grave que requería hospitalización, estaban gravemente desnutridos (peso para score z de talla < -3), estaban gravemente anémicos (concentración de hemoglobina < 7 g/dL) o tenían infecciones continuas que requerían tratamiento médico¹⁵.

Torsvik et al. (2015) Incluyó lactantes con deterioro de la función de cobalamina (nivel de tHcy $> 6,5$ µmol/L)¹⁵.

Tres artículos utilizaron la administración oral de la vitamina^{13,15}. Un estudio utilizó una solución tópica masajeador suavemente una cantidad fija del aceite en la piel, aceite LMF, que contiene aceite de girasol fortificado con micronutrientes encapsulados liposomales, vitamina B12, ácido fólico y vitamina D¹². Se utilizó aceite de girasol como base ya que es una fuente rica en ácidos grasos esenciales como el ácido linoleico. Otro estudio utilizó una inyección intramuscular que contenía 400 µg de hidroxicobalamina¹⁶.

CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La evaluación La evaluación de la calidad metodológica de los estudios se realizó mediante la segunda versión de la herramienta de riesgo de sesgo Cochrane para ensayos randomizados (RoB 2), que dispone de versiones tanto para el design en paralelo como para el de cluster. Los estudios de Apte et al (2021), Kvestad et al (2015) y Strand et al (2020) se calificaron como de bajo riesgo de sesgo en todos los dominios de RoB 2.0^{12,13,15}.

El estudio de Torsvik et al. (2015) se marcó con “algunas preocupaciones” en el dominio 4: Measurement of the outcome¹³. La figura 2 muestra el juicio de los autores en porcentaje para estudios con diseño paralelo.

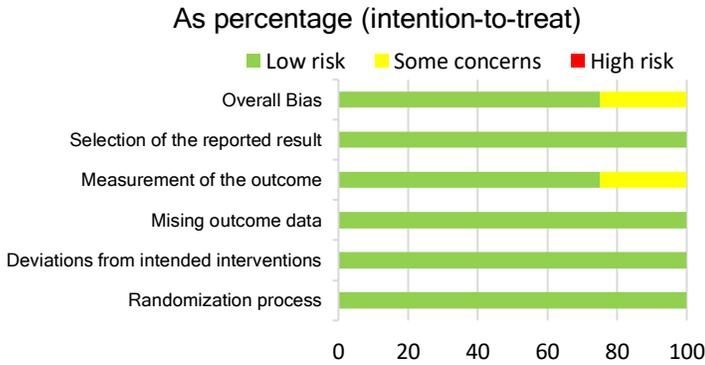


Figura 2. Riesgo de visión sesgada: Juicios de los autores sobre cada ítem de riesgo de visión sesgada en los estudios incluidos (en %) con design en paralelo.

Siega-Riz et al (2014) fue evaluado por separado por el factor de ser el único con design en cluster. Este estudio tenía su dominio 3, “missing of outcome data”, evaluado como de alto riesgo, mientras que todos los demás se evaluaron como de bajo riesgo¹⁴. Las figuras 3 y 4 representan el resumen del riesgo de sesgo.



Figura 3. Resumen de la evaluación del riesgo de visión sesgada de los ECR con design en paralelo.

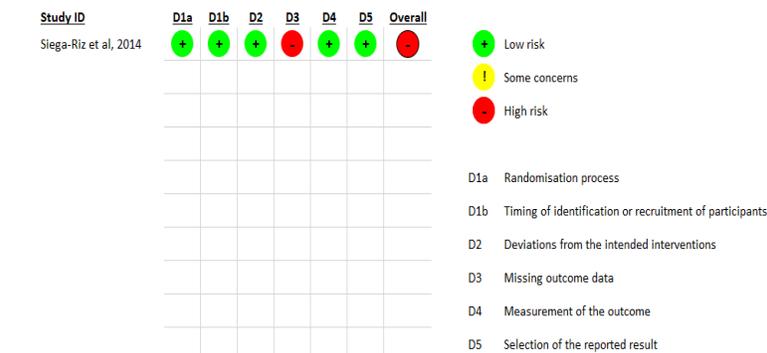


Figura 4. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo del ECR con design cluster.

CRECIMIENTO Y SUPLEMENTOS DE VITAMINA B12 EN LACTANTES

En general, los artículos analizaron la influencia de la suplementación de vitamina B12 en lactantes a través de las principales medidas antropométricas para este grupo de edad: medidas de talla, peso y medidas de score Z.

Los parámetros antropométricos fueron comparables entre grupos en todo momento para los distintos estudios: Kvestad et al. (2015), Siega-Riz et al. (2014), Torsviks et al. (2015) y Strand et al. (2020)(13–16). Por otro lado, Apte et al. (2020) informó que la circunferencia de la cabeza de los niños en el grupo de aceite LMF fue significativamente mayor que el grupo de aceite de placebo al inicio¹².

NEURODESARROLLO Y SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA B12 EN LACTANTES

Los estudios también utilizaron instrumentos para evaluar el desarrollo neurológico, con la excepción de Siega-Riz et al. (2014)¹⁴.

En el estudio de Kvestad et al. (2015), la puntuación total del ASQ-3 fue de 12,6 (IC 95 %) (P = 0,071) puntos superiores en el grupo de niños que recibieron durante seis meses suplementos de vitamina B12 más ácido fólico en comparación con los que recibieron placebo. En este mismo grupo también se observaron puntuaciones más altas en la subescala de motricidad gruesa (P = 0,001) y en la subescala de resolución de problemas (P = 0,048). Los hallazgos de Kvestad et al. (2015) señalaron que, en relación con los niños que recibieron vitamina B12 sin ácido fólico, la escala de motricidad gruesa fue 4,0 (IC 95%) mayor para el grupo de vitamina B12 que para el grupo placebo¹³.

Torsviks et al. (2015) informaron un aumento del 36 % en las puntuaciones AIMS en el grupo de cobalamina frente al 23 % en el grupo de placebo (p = 0,02). Otro hallazgo importante fue el aumento del 42 % en la puntuación de la motricidad gruesa ASQ-3 en el grupo de cobalamina frente al 29 % en el grupo de placebo (p = 0,03)¹⁶.

En el estudio Apte et al. (2020) no hubo diferencias significativas en el cociente de desarrollo mental entre los grupos de intervención y placebo, 107.49 vs. 107.57, respectivamente (p = 0,56). En cuanto al cociente de desarrollo motor tampoco hubo diferencias, 108.56 (aceite LMF) vs. 108.49 (placebo), (p=0,58)¹².

Además, Strand et al. (2020) registraron que la puntuación cognitiva fue 0,73 puntos (P = 0,261) más baja en el grupo de vitamina B12 en comparación con el grupo de placebo¹⁵.

DISCUSIÓN

La presente Revisión Sistemática destaca la influencia de la suplementación de vitamina B12 en lactantes a través de mediciones antropométricas y evaluación del desarrollo neurológico.

La habilidad motora es un paso importante en el proceso de evaluación del desarrollo infantil. Se puede dividir en motricidad gruesa, que corresponde a los músculos grandes del cuerpo, y motricidad fina, relacionada con el uso de los músculos pequeños de las manos. Dos estudios registraron una mejora en las habilidades motoras gruesas en niños sometidos a una intervención con vitamina B12.

En el estudio Torsvik et al. (2015) el aumento medio de las puntuaciones en la subescala de motricidad gruesa fue significativamente mayor para el grupo sometido solo a vitamina B12. No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención y placebo para score de motricidad fina, la comunicación, el funcionamiento personal-social o las habilidades de resolución de problemas¹⁶. Kvestad et al. (2015) obtuvieron el mismo resultado luego de 6 meses de suplementación tanto para el grupo sometido solo a vitamina B12 como para el sometido a la asociación entre vitamina B12 y ácido fólico. En este último grupo, otro destaque positivo fue la capacidad de resolución de problemas, que obtuvo mejores puntajes, mientras que no se observó un efecto significativo para los demás dominios del desarrollo. El estudio también indicó, a través del análisis de subgrupos, que los niños con retraso en el crecimiento y los de ≤ 24 meses tenían una probabilidad significativamente menor de estar en el cuartil más bajo del ASQ-3 cuando tomaban b12/ácido fólico¹³.

Torsvik et al. (2015) también mostraron un aumento medio significativamente mayor en las puntuaciones AIMS para el grupo de cobalamina que para el grupo de placebo¹⁶.

En los estudios de Strand et al. (2020) y Siega-Riz et al. (2014), además de que los resultados obtenidos no fueron tan positivos como se esperaba, las medidas de comparación muchas veces fueron peores en los grupos que recibieron intervención en relación con los grupos que recibieron placebo, lo que sugiere que las intervenciones elegidas fueron ineficaces, o incluso perjudiciales para los lactantes.^{14,15}.

En el estudio Apte et al. (2021) no hubo diferencias significativas en el cociente de desarrollo entre los grupos en la evaluación de 12 meses. Los parámetros antropométricos fueron comparables entre los grupos en todo momento¹².

Las limitaciones comunes de los cinco Ensayos Clínicos Randomizados incluidos en la presente revisión sistemática fueron que el período de administración de suplementos de vitamina B12 puede no haber cubierto una ventana crítica para el crecimiento infantil y el tiempo de seguimiento puede no haber sido suficiente para el análisis de resultados.

CONCLUSIÓN

Los estudios analizados mostraron que no hay influencia de la suplementación de vitamina B12 en las medidas antropométricas (talla, peso y score z) de los lactantes. Por otro lado, en relación con el desarrollo neurológico, hubo resultados positivos para la mejora en la coordinación motora gruesa y la resolución de problemas. La presente revisión sistemática sugiere que la administración de suplementos de vitamina B12 tiene un potencial efecto beneficio sobre la DNPM en los lactantes, pero no sobre las mediciones antropométricas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara que no tiene conflictos de interés con el presente estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira PVA, Leal VS, Silva MMC da, Mukai A de O, Rodrigues CL de S, Bertoli CJ, et al. Infant growth during the first year of life. *Journal of Human Growth and Development* [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 2];25(2):211–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.103017>
2. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nature Reviews Disease Primers* [Internet]. 2017 Jun 29 [cited 2021 Feb 2];3(1):1–20. Available from: www.nature.com/nrdp
3. Paniz C, Grotto D, Schmitt GC, Valentini J, Schott KL, Pomblum VJ, et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2005 Oct [cited 2021 Feb 2];41(5):323–57. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442005000500007&lng=en&nrm=iso&tIng=pt
4. Taneja S, Bhandari N, Strand TA, Sommerfelt H, Refsum H, Ueland PM, et al. Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2021 Feb 2];86(5):1302–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17991639/>
5. Mittal M, Bansal V, Jain R, Dabla PK. Perturbing Status of Vitamin B12 in Indian Infants and Their Mothers. *Food and Nutrition Bulletin* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Feb 2];38(2):209–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28513265/>

6. Hay G, Johnston C, Whitelaw A, Trygg K, Refsum H. Folate and cobalamin status in relation to breastfeeding and weaning in healthy infants. *American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2021 Feb 2];88(1):105–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18614730/>
7. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. In: *Food and Nutrition Bulletin* [Internet]. United Nations University Press; 2008 [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18709885/>
8. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: Current knowledge and possible mechanisms [Internet]. Vol. 66, *Nutrition Reviews*. Nutr Rev; 2008 [cited 2021 Feb 2]. p. 250–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18454811/>
9. Bjørke-Monsen AL, Torsvik I, Sætran H, Markestad T, Ueland PM. Common metabolic profile in infants indicating impaired cobalamin status responds to cobalamin supplementation. *Pediatrics* [Internet]. 2008 Jul 1 [cited 2021 Feb 2];122(1):83–91. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/122/1/83>
10. Torsvik I, Ueland PM, Markestad T, Bjørke-Monsen AL. Cobalamin supplementation improves motor development and regurgitations in infants: results from a randomized intervention study. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2021 Feb 2];98(5):1233–40. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/98/5/1233/4577261>
11. Julian PT Higgins SG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. 2019.
12. Apte A, Kapoor M, Naik S, Lubree H, Khamkar P, Singh D, et al. Efficacy of transdermal delivery of liposomal micronutrients through body oil massage on neurodevelopmental and micronutrient deficiency status in infants: results of a randomized placebo-controlled clinical trial. *BMC Nutrition* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 7];7(1). Available from: </pmc/articles/PMC8524365/>
13. Kvestad I, Taneja S, Kumar T, Hysing M, Refsum H, Yajnik CS, et al. Vitamin B12 and Folic Acid Improve Gross Motor and Problem-Solving Skills in Young North Indian Children: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *PLOS ONE* [Internet]. 2015 Jun 22 [cited 2022 Jun 7];10(6):e0129915. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0129915>
14. Siega-Riz AM, Estrada Del Campo Y, Kinlaw A, Reinhart GA, Allen LH, Shahab-Ferdows S, et al. Effect of supplementation with a lipid-based nutrient supplement on the micronutrient status of children aged 6 to 18 months living in the rural region of Intibucá, Honduras. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 7];28(3):245. Available from: </pmc/articles/PMC7213595/>
15. Strand TA, Ulak M, Hysing M, Ranjitkar S, Kvestad I, Shrestha M, et al. Effects of vitamin B12 supplementation on neurodevelopment and growth in Nepalese Infants: A randomized controlled trial. *PLoS Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jun 7];17(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259482/>
16. Torsvik IK, Ueland PM, Markestad T, Midttun Ø, Monsen ALB. Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B12 supplementation in infants with a birth weight between 2000-3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatr* [Internet]. 2015 Dec 18 [cited 2022 Jun 7];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678525/>

