



ORIGINAL

Vitamina B₁₂ en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con metformina

José María Calvo Romero* y José Manuel Ramiro Lozano

Servicio de Medicina Interna, Hospital Ciudad de Coria, Coria, Cáceres, España

Recibido el 11 de abril de 2012; aceptado el 11 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Cobalamina;
Diabetes mellitus;
Metformina;
Vitamina B₁₂

KEYWORDS

Cobalamin;
Diabetes mellitus;
Metformin;
Vitamin B12

Resumen

Objetivo: Estudiar los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con metformina en nuestro medio.

Métodos: Estudio observacional transversal de pacientes consecutivos con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento farmacológico atendidos en consulta de Medicina Interna.

Resultados: Se estudiaron 109 pacientes (81 en tratamiento con metformina). El tiempo medio en tratamiento con metformina fue 43,5 meses y la dosis media fue 1.779 mg/día. Los pacientes tratados con metformina tuvieron unas concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ significativamente menores (393,5 frente a 509 pg/ml, p = 0,0008). Siete (8,6%) de 81 pacientes tratados con metformina y ninguno de los 28 no tratados con metformina tuvieron unas concentraciones plasmáticas inferiores a 197 pg/ml. No hubo correlación entre las concentraciones de vitamina B₁₂ y el tiempo en tratamiento con metformina o la dosis de metformina.

Conclusiones: En pacientes diabéticos tipo 2, el tratamiento con metformina se asocia a concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ más bajas. El déficit de vitamina B₁₂ asociado a metformina es relativamente frecuente en nuestro medio.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Vitamin B₁₂ in type 2 diabetic patients treated with metformin

Abstract

Objective: To test vitamin B12 plasma levels in type 2 diabetic patients treated with metformin in our area.

Methods: A cross-sectional, observational study of consecutive type 2 diabetic patients on drug treatment attending an internal medicine outpatient clinic.

Results: One hundred and nine patients (81 treated with metformin) were enrolled into the study. Mean time on metformin treatment was 43.5 months and mean drug dose was 1,779 mg/day. Patients treated with metformin had significantly lower vitamin B₁₂ plasma levels (393.5 vs. 509 pg/mL, P = .0008). Seven (8.6%) of 81 patients treated with metformin and none

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jm.calvo@orangedmail.es (J.M. Calvo Romero).

of the 28 patients not treated with the drug had vitamin B₁₂ plasma levels lower than 197 pg/mL. No correlation was found between vitamin B₁₂ plasma levels and metformin treatment time or dosage.

Conclusions: In type 2 diabetic patients, treatment with metformin is associated to lower vitamin B₁₂ plasma levels. Vitamin B₁₂ deficiency associated with metformin is relatively common in our area.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El déficit de vitamina B₁₂ es relativamente frecuente, sobre todo en ancianos^{1,2}. Sus manifestaciones clínicas son fundamentalmente hematológicas y neuropsiquiátricas, y en ocasiones pueden ser difíciles de detectar. El déficit de vitamina B₁₂ en nuestro medio se debe habitualmente a malabsorción de la vitamina B₁₂ por diversas causas, incluyendo la clásica anemia perniciosa (AP)^{1,2}.

En 1971, ya se describió que 4 (5,6%) de un total de 71 pacientes diabéticos tratados a largo plazo con metformina tenían concentraciones plasmáticas bajas de vitamina B₁₂, debido a una alteración en la absorción³. Posteriormente, se han publicado diversos artículos que confirman esta asociación. Pero en nuestro conocimiento (búsqueda en MEDLINE), no existen estudios observacionales realizados en España comparando pacientes diabéticos tipo 2 tratados y no tratados con metformina.

Métodos

Se realizó un estudio observacional transversal de pacientes consecutivos con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento farmacológico atendidos en 2 consultas de Medicina Interna de un hospital de primer nivel del norte de la provincia de Cáceres. En todos los pacientes se determinaron las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂. Se definió el déficit de vitamina B₁₂ como un nivel inferior a 197 pg/ml (límite inferior del rango de normalidad de nuestro laboratorio). En los pacientes con déficit de vitamina B₁₂ se investigaron los hábitos dietéticos, y se determinaron los anticuerpos anticélulas parietales y anti-factor intrínseco, realizándose una endoscopia digestiva alta para descartar gastritis crónica atrófica cuando se consideró indicado y el paciente aceptó. El diagnóstico de AP se estableció por la existencia de unas concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ inferiores a 197 pg/ml, la presencia de anticuerpos antifactor intrínseco y/o gastritis crónica atrófica en las biopsias gástricas, y la respuesta al tratamiento con vitamina B₁₂ en los casos en que hubiese manifestaciones hematológicas o neurológicas de la AP^{1,2}.

El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba chi-cuadrado y el test exacto de Fisher, cuando alguno de los valores esperados fue menor de 5, para la comparación de proporciones, y la prueba de la t de Student para la comparación de medias. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05.

Resultados

Se estudiaron un total de 114 pacientes, de los que 5 (4,4%) fueron excluidos por ser diagnosticados de AP. Las características de los pacientes tratados y no tratados con metformina se describen en la [tabla 1](#). Entre los pacientes tratados con metformina, el tiempo medio en tratamiento fue de 43,5 meses (rango 6-200 meses), y la dosis media fue 1.779 mg/día (rango 425-2.550 mg/día). Los pacientes tratados con metformina tuvieron unas concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ significativamente menores ($393,5 \pm 184,2$ frente a $509 \pm 176,4$ pg/ml, $p=0,0008$). Siete (8,6%) de un total de 81 pacientes tratados con metformina y ninguno de los 28 no tratados con metformina tuvieron unas concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ inferiores a 197 pg/ml. Ninguno de los pacientes con déficit de vitamina B₁₂ (excluidos los que fueron diagnosticados de anemia perniciosa) presentó anemia macrocítica, neuropatía o alteraciones cognitivas.

No hubo correlación entre la dosis de metformina y las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ ($r = -0,02$, $p = 0,45$), ni entre el tiempo en tratamiento con metformina y las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ ($r = 0,15$, $p = 0,78$). Entre los pacientes tratados con metformina, no hubo diferencia significativa en las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ entre los que tomaban un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y los que no tomaban un IBP ($409,4 \pm 205,3$ frente a $385,5 \pm 174,1$ pg/ml, $p = 0,58$).

Discusión

La metformina causa malabsorción de la vitamina B₁₂^{2,3}. La absorción de la vitamina B₁₂ unida al factor intrínseco en el íleon es calcio-dependiente. El calcio en la luz del íleon facilita la captación del complejo vitamina B₁₂-factor intrínseco por el receptor de la célula ileal, y la metformina causa una alteración de la disponibilidad del calcio a nivel del íleon⁴. Diversos estudios, como el actual, confirman la asociación del tratamiento con metformina con la disminución de las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂. Un estudio publicado en 1976 demostró niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ bajos en 5 (16,7%) de 30 pacientes diabéticos tratados con metformina⁵. En otro estudio retrospectivo, los pacientes tratados con metformina tuvieron unas concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ significativamente inferiores (496 frente a 637 pg/ml)⁶. En un gran estudio observacional, el 5,8% de los pacientes diabéticos mayores de 50 años tratados con metformina durante una media de

Tabla 1 Características de los pacientes en tratamiento con y sin metformina

	Con metformina (n = 81)	Sin metformina (n = 28)	p
Edad	71,6 ± 12,4	75,4 ± 8,3	NS
Sexo (mujer)	56 (69,1%)	16 (57,1%)	NS
IMC (kg/m ²)	30,4 ± 5,4	29,3 ± 3,2	NS
Tratamiento con IBP	27 (33,3%)	16 (57,1%)	0,02
Tratamiento con insulina	17 (21%)	11 (39,3%)	NS
HbA _{1c} (%)	7 ± 1,3	6,9 ± 0,9	NS

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IBP: inhibidor de la bomba de protones; IMC: índice de masa corporal; NS: no significación estadística (p ≥ 0,05).

5 años presentó un déficit de vitamina B₁₂ frente al 2,4% de los diabéticos no tratados con metformina⁷. En un estudio prospectivo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina, el 9,9% de los pacientes que recibieron metformina a dosis de 2.550 mg/día durante más de 4 años tuvo unos niveles de vitamina B₁₂ inferiores a 150 pmol/l (200 pg/ml) frente al 2,7% de los que recibieron placebo⁸. Estos resultados se pueden considerar similares a los del presente estudio.

El efecto reductor de la metformina en las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ no es transitorio y parece aumentar con la duración del tratamiento^{6,8,9}. Se ha descrito una disminución progresiva a lo largo del tiempo (hasta más de 4 años de seguimiento) de la media de las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ en los pacientes tratados con metformina^{6,8}. Un estudio de casos-controles demostró una asociación entre el déficit de vitamina B₁₂ y la dosis y duración del tratamiento con metformina⁹. Contrariamente, en el actual estudio no encontramos correlación entre la dosis de metformina o la duración del tratamiento con metformina y las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂. No obstante, hay que tener en cuenta que el tratamiento a corto plazo con metformina ya reduce las concentraciones de vitamina B₁₂. En un estudio a 6 semanas, el tratamiento con metformina redujo las concentraciones de vitamina B₁₂ una media de 20 pg/ml¹⁰. Otro estudio a 16 semanas también demostró una reducción del 14% de la concentración plasmática de vitamina B₁₂¹¹. Asimismo, el consumo de IBP se ha asociado a déficit de vitamina B₁₂¹². La inhibición de la secreción ácida dificulta la liberación de la vitamina B₁₂ de los alimentos¹³. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos que el tratamiento con IBP influyera negativamente en las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂. Esta observación concuerda con lo descrito en otro estudio⁹.

Todos los pacientes del presente estudio con un déficit de vitamina B₁₂ asociado a metformina tuvieron lo que se denomina déficit «asintomático» (definido como la existencia de concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ bajas y ausencia de anemia macrocítica, neuropatía o alteraciones cognitivas)^{1,2}. No obstante, no siempre este déficit es asintomático. En una serie de 10 pacientes con déficit de vitamina B₁₂ asociado a metformina, 9 tuvieron anemia leve y 3 neuropatía periférica¹⁴. Además, se han publicado casos aislados de pacientes con déficit de vitamina B₁₂ asociado a metformina sintomáticos¹⁵. No hay consenso sobre si los pacientes con un déficit «asintomático» de vitamina B₁₂ deben ser tratados^{1,2}. Hay manifestaciones del déficit de vitamina B₁₂,

sobre todo en la esfera neurológica, que son difíciles de diagnosticar y que pueden llegar a ser irreversibles². Además, invariablemente el déficit de vitamina B₁₂ se asocia a una elevación de la homocisteinemia^{8,11}, con sus posibles consecuencias perjudiciales^{16,17}. Por otro lado, un estudio no ha podido demostrar mejoría de la función cognitiva con la administración de vitamina B₁₂ en pacientes ancianos con un déficit leve de vitamina B₁₂¹⁸.

Existe otro concepto que es el déficit funcional de vitamina B₁₂, definido como la existencia de concentraciones normales de vitamina B₁₂, junto con elevación de la concentración plasmática de ácido metilmalónico, basándose en que el déficit de vitamina B₁₂ causa invariablemente una elevación del ácido metilmalónico¹⁹⁻²¹. Este déficit funcional se ha asociado a neuropatía y anemia¹⁹⁻²¹. Recientemente, se ha descrito una mayor frecuencia de neuropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y este déficit funcional, así como la mejoría de la neuropatía tras la administración de vitamina B₁₂ y la normalización de los niveles plasmáticos de ácido metilmalónico²¹.

No existe consenso sobre la conveniencia de determinar periódicamente los niveles plasmáticos de vitamina B₁₂ en los pacientes tratados con metformina^{8,9,14,15,22}. Igualmente, existe controversia sobre la actitud a seguir en los pacientes con déficit de vitamina B₁₂ asociado a metformina, de manera que algunos autores incluso sugieren suspender la metformina. Al igual que otros autores^{3,8}, creemos razonable determinar periódicamente las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ en los pacientes tratados con metformina, aunque otros lo desaconsejan²². Además, nos parece adecuado mantener el tratamiento con metformina en los pacientes con déficit de vitamina B₁₂ y tratarlos con dicha vitamina oral o intramuscular, aunque el déficit sea «asintomático». En nuestra experiencia (datos no recogidos en el estudio) y la de otros autores¹⁴, las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ se normalizan fácilmente con vitamina B₁₂ oral o intramuscular. Todo ello, teniendo en cuenta los beneficios de la metformina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, y que el tratamiento con vitamina B₁₂ es fácil, barato e inocuo y tiene potenciales beneficios^{1,2}. Los suplementos de calcio oral pueden revertir la malabsorción de vitamina B₁₂ inducida por la metformina, y podrían ser una opción terapéutica⁴.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM*. 2009;102:17–28.
2. Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH. Vitamin B-12 deficiency in the elderly: current dilemmas. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:741–9.
3. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *BMJ*. 1971;2:685–7.
4. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 2000;23:1227–31.
5. Carpentier JL, Bury J, Luyckx A, Lefebvre P. Vitamin B 12 and folic acid serum levels in diabetics under various therapeutic regimens. *Diabete Metab*. 1976;2:187–90.
6. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. The effect of metformin therapy on vitamin D and B12 levels in patients with diabetes mellitus type 2. *Endocr Pract*. 2012;18:179–84.
7. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley Jr GP. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the national health and nutrition examination survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012;35:327–33.
8. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c2181.
9. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006;166:1975–9.
10. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2007;21:118–23.
11. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med*. 2003;254:455–63.
12. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 Suppl. 2:5–9.
13. Varughese GI, Scarpello JH. Metformin and vitamin B12 deficiency: the role of H2 receptor antagonists and proton pump inhibitors. *Age Ageing*. 2007;36:110–1.
14. Andrès E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med*. 2002;162:2251–2.
15. Liu KW, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age Ageing*. 2006;35:200–1.
16. Smulders YM, Blom HJ. The homocysteine controversy. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:93–9.
17. Khanna S, Kapoor P, Pillai KK, Vohora D. Homocysteine in neurological disease: a marker or a cause? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10:361–9.
18. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:361–70.
19. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2007;21:113–30.
20. Turner MR, Talbot K. Functional vitamin B12 deficiency. *Pract Neurol*. 2009;9:37–41.
21. Solomon LR. Diabetes as a cause of clinically significant functional cobalamin deficiency. *Diabetes Care*. 2011;34:1077–80.
22. Vidal-Alaball J, Butler CC. Reduced serum vitamin B-12 in patients taking metformin. *BMJ*. 2010;340:c2198.