Metformina vs. dèficit de vitamina B12

Autor:
Data de publicació: 23-12-2013

Els pacients diabètics tractats amb metformina presenten un major risc de desenvolupar dèficit de vitamina B12, simptomàtic o asimptomàtic

Els pacients diabètics tractats amb metformina presenten un major risc de desenvolupar dèficit de vitamina B12, simptomàtic o asimptomàtic

El tractament crònic amb dosis altes de metformina s'ha associat a un dèficit de vitamina B12, sense que quedi clar la transcendència clínica que pot tenir.
És lògic pensar que els pacients diabètics que reben aquest tractament (que solen ser la majoria perquè la metformina és un dels tractaments de primera elecció) presenten un risc augmentat de patir aquest dèficit.
D'altra banda uns nivells baixos de vitamina B12 poden causar una neuropatia que es pot confondre fàcilment amb la neuropatia diabètica, essent important la seva diferència de cara a l'abordatge terapèutic. Per tant, ens plantegem les preguntes següents:
Els pacients diabètics tractats amb metformina tenen realment augmentat el risc de dèficit de vitamina B12 i, per tant, un major risc de presentar clínica associada?
En cas de presentar dèficit, és corregible donant suplements de vitamina B12 o cal retirar la metformina?
Per poder-les respondre es va realitzar una cerca a les principals bases de dades creuant els termes «Metformin», «Vitamin B12 deficiency», «metformin/adverse effects», «vitamin B12/complications» i «metformin/administration and dosage», combinats de diferents maneres.
La majoria dels articles trobats són estudis descriptius o sèries de casos. De tota manera, atesa l'absència de treballs millors, tals com assajos clínics o cohorts, es va decidir revisar aquests i veure si es podia arribar a alguna conclusió. Es van excloure aquells que eren articles d'opinió o descripcions d'un sol cas, quedant-nos al final amb nou treballs.

Conclusió i recomanació

Hi ha una evidència forta a favor que el tractament amb metformina augmenta el risc de presentar nivells baixos de vitamina B12, però la seva transcendència clínica és incerta.
Es pot fer una recomanació dèbil a favor del cribratge dels nivells de vitamina B12 en els pacients que reben tractament amb metformina, sobretot si porten més de 3 anys de tractament, les dosis que prenen són altes (>2.500 mg/d) i/o presenten altres factors de risc, com poden ser el tractament concomitant amb inhibidors de la bomba de protons o antihistamínics H2.
Es pot fer una recomanació dèbil a favor del tractament amb suplements de vitamina B12, quan es presenta aquest dèficit, per tal de corregir-lo, però no es pot fer cap recomanació a favor del tractament amb altres tipus de suplements.

Sobre aquesta pregunta

Autores: Noemí De Miguel Llorente. Metgessa especialista en Medicina Familiar i Comunitària. EAP La Pau. Barcelona, Elisabet Martorell Solé. Metgessa especialista en Medicina Familiar i Comunitària. EAP La Pau. Barcelona.
Versió 1.0: publicada a l'agost de 2013
Propera revisió: agost de 2016

Pregunta i variables

Cerca bibliogràfica

Base de dades

Termes de cerca

Resultats de la cerca

Articles escollits

Articles exclosos

Trip database

Metformin and vitamin B12 deficiency

2 articles

1 [1]

1

Excel·lència clínica

Metformin and vitamin B12

37 preguntes clíniques, amb bibliografia poc clara

0

0

Clinical Evidence

Metformin and vitamin B12

0

0

0

Medline-Pubmed

Metformin/administration and dosage [Mesh:NoExp] or metformin/adverse effects [Mesh:NoExp] and Vitamin B12 Deficiency/drug therapy [Mesh:NoExp] or vitamin B12/complications [MESH]

Metformin [Mesh] and Vitamin B12 Deficiency [Mesh] and Humans [Mesh] and middle age [MeSH] or aged [MeSH]

49

22 (inclosos en els 48 de la cerca prèvia)

9

[1-9]

40

UptoDate

Metformin and vitamin B12 deficiency

0

0

0

Cochrane Library

Metformin and vitamin B12 deficiency

2

0

2

Resultats

Variable

Estudi

Grup experimental

Grup control

Risc relatiu IC 95%

(o resultats principals per les sèries de casos)

Risc absolut IC 95%

Factors de risc pel dèficit de vitamina B12 en pacients tractats amb metformina

[1]

n=155

n=310

Dosi de metformina

OR:2,88 IC95% (2,15; 3,87)

(per cada g/24h)

Temps de tractament

OR: 3,79 IC95% (1,46; 3,91)

(per 3 o més anys de tractament)

Dèficit de vitamina B12

[2]

n=14

Nivells de vitamina B12 inicials: 400 pg/ml (+/-119)

Nivells de vitamina B12 finals: 282 pg/ml(+/-24)

Nivells d´holotranscobalamina II inicials: 175 pg/ml (+/- 19)

Nivells d´holotranscobalamina II finals: 111pg/ml(+/-21)

n=7

Nivells de vitamina B12 inicials: 375 pg/ml (+/-120)

Nivells de vitamina B12 finals: 375 pg/ml (+/-90)

No es dóna la informació del grup control referent a l´holotranscobalamina.

Diferències de nivells de vitamina B12 inici-final grup experimental estadísticament significatiu (p< 0,005)

Diferència de vitamina B12 inici -final grup control: no significatives

Diferència d´holotranscobalamina II inici-final grup experimental: estadísticament significatives (p< 0,01)

---

[3]

Assaig clínic

n=196

n=194

7,2% IC 95% (2,3;12,1)

[4]

203 pacients amb DM tipus 2

No existeix

44 pacients (22%) presenten dèficit metabòlic de vitamina B12

Només 1 pacient presenta nivells de vitamina B12 < 100 pg/mL

---

[5]*

Sèrie de 4 casos

4 pacients

No existeix

Nivells de vitamina B12 durant tractament amb metformina:

entre 110 i 190 pg/L

---

[6]*

Sèrie de casos

10 pacients

No existeix

Nivells mitjans de vitamina B12: 148 +/- 38 pg/L

---

[7]

21/71 presenten nivells de vitamina B12 baixos

4 dels 21 pacients tenen dèficit patològic de vitamina B12

Cap control no presenta nivells baixos de vitamina B12

---

[8]

n=114 pacients diabètics

17,5% presenten nivells de vitamina B12 < 160 pg/ml

No existeix

---

[9]

n=539 pacients diabètics tractats amb metformina almenys durant 3 anys

No existeix grup control

89 pacients (26, 7%) presentaven nivells de vitamina B12 < 180 pg/L.

La variable que s'associava a aquest dèficit de forma estadísticament significativa era la dosi de metformina, de manera que a dosi més altes, més probabilitat de presentar dèficit vitamínic

---

Clínica associada al dèficit de vitamina B12

[6]*

Sèrie de casos

Dels 10 pacients inclosos, 9 presenten clínica

Manifestacions clíniques principals:

astènia (n=3),

neuropatia perifèrica (n=3),

edema en extremitats inferiors (n=2),

anèmia (n=9),

trombopènia (n=2),

leucopènia (n=1)

Tractament

[2]

Nivells d'holotranscobalamina II després dels suplements de carbonat càlcic: 153 pg/ml (+/-11)

---

p<0,005

---

[4]

203 pacients amb DM tipus 2, dels quals 4 prenen suplements multivitamínics

---

OR dèficit de vitamina B12 dels que prenen els complements davant dels que no:

0,31 IC 95% (0,15; 0,63)

---

[6]

Tots els pacients reben suplements de vitamina B12 (1.000 pg/d): 4 via intramuscular i 6 via oral. Només 2 dels pacients abandonen el tractament amb metformina.

Als 3 mesos, tots presenten nivells de vitamina B12 dins de la normalitat i s'han corregit les alteracions hematològiques, però no hi ha informació de la resta d'alteracions.

---

*En aquesta pregunta concreta, en existir pocs estudis seriosos que la responguin, però molta literatura de descripció de casos clínics, s'ha decidit per consens incloure i analitzar les sèries de casos; Això implica alguns canvis en la taula de resultats; així en l´apartat de risc relatiu es descriuen els principals resultats d´aquest tipus d´estudi i en la descripció dels estudis s'ha substituït la variable principal per resultats principals.

[1]

Tipus d'estudi: estudi de casos i controls niats.
Objectius: identificar els factors de risc per desenvolupar dèficit de vitamina B12 en els pacients que reben tractament amb metformina, i determinar les implicacions que això pot tenir per al maneig de la malaltia.
Pacients inclosos: 465 (155 pacients diabètics i amb dèficit de vitamina B12, i 310 controls).
Variable de resultat principal: dèficit de vitamina B12.
Altres variables: correcció dels nivells de vitamina B12 amb suplements.
Limitacions de l'estudi: no és possible deduir el mecanisme pel qual la metformina provoca dèficit de vitamina B12; en l'anàlisi multivariant apareixen variables que no sembla que s'hagin tingut en compte en l'anàlisi bivariant (edat i dieta vegetariana); utilitzar concentració de vitamina B12 en sèrum i no els seus metabòlits.
Conclusions: els factors de risc que es relacionen més amb el dèficit de vitamina B12 són la dosi de metformina (> 1 g/d) i els temps de tractament (> 3 anys).
Qualitat de l'estudi: baixa.

[2]

Tipus d'estudi: estudi de casos i controls.
Objectiu: determinar el mecanisme pel qual la metformina produeix nivells baixos de vitamina B12.
Pacients inclosos: 21 pacients diabètics en tractament amb sulfonilurees. A 14 d'ells se'ls canvia aquest tractament per metformina i els 7 restants continuen amb el seu tractament habitual.
Variables principals: nivells de vitamina B12 i nivells d'holotranscobalamina II (forma activa de la vitamina B12).
Altres variables: efecte dels suplements de carbonat càlcic en els nivells de vitamina B12; existència de sobrecreixement bacterià.
Limitacions de l'estudi: nombre de pacients molt petit. No queda gaire ben definit com seleccionen els subjectes de l'estudi ni com es decideix els que canvien el tractament inicial per metformina.
Conclusions: el dèficit de vitamina B12 es produiria per la unió de la metformina en els receptors d'aquesta vitamina, calcidependents, que es troben a nivell de l'ili, exercint un efecte antagònic. Els suplements de calci no influirien en els nivells de vitamina B12 total, però sí que augmentarien els d'holotranscobalamina II.
Qualitat de l'estudi: molt baixa.

[3]

Tipus d'estudi: assaig clínic aleatoritzat.
Objectiu: estudiar els efectes del tractament amb metformina en la disminució de la concentració de vitamina B12 en pacients que reben també tractament amb insulina.
Pacients inclosos: 390 pacients tractats amb insulina, seguits durant 4,3 anys (196 van rebre 850 mg de metformina, 3 cops al dia; 194 van rebre placebo).
Variable de resultat principal: percentatge de canvi en els nivells de vitamina B12 entre l'inici i el final de l'estudi.
Altres variables: percentatge de canvi en els nivells de folats i d'homocisteïna.
Limitacions de l'estudi: hi ha unes quantes pèrdues que no diuen perquè s'han produït; no queda clar si fan una anàlisi per intenció de tractar.
Conclusió: el tractament a llarg termini amb metformina incrementa el risc de patir un dèficit de vitamina B12.
Qualitat de l'estudi (escala JADAD): 4.

[4]

Tipus d'estudi: estudi descriptiu transversal.
Objectiu: definir la prevalença de dèficit de vitamina B12 en els pacients diabètics atesos en atenció primària.
Pacients inclosos: 203 pacients.
Resultats principals: percentatge de pacients amb nivells de vitamina B12 < 100 pg/ml.
Altres variables: percentatge de pacients amb nivells de vitamina B12 entre 100 i 350 pg/ml i elevació dels nivells d'homocisteïna i àcid metilmalònic. Efectes dels complexos vitamínics en aquest dèficit.
Limitacions de l'estudi: malgrat que es troben diferències entre els pacients que prenen metformina i els que no, l'estudi no permet establir causalitat.
Conclusions: gairebé una quarta part dels pacients presentaven dèficit de vitamina B12; per tant, el dèficit d'aquesta vitamina cal tenir-la en compte en els pacients diabètics, sobretot els que prenen metformina. Els complexos vitamínics poden tenir un efecte protector per prevenir aquest dèficit.
Qualitat de l'estudi : baixa.

[5]

Tipus d'estudi: carta al director que descriu una sèrie de casos.
Objectiu: manifestar la possible relació entre tractament amb metformina i dèficit de vitamina B12, i els probables factors de risc relacionats.
Pacients inclosos: 4 pacients (dones d'edat avançada).
Resultats principals: és una sèrie de casos i no hi ha definida una variable principal.
Altres variables: no es descriuen.
Limitacions de l'estudi: les pròpies de les sèries de casos; no es pot fer una relació causal segura entre tractament amb metformina i dèficit de vitamina B12.
Conclusions: el tractament amb metformina a dosi altes i a llarg termini, sobretot en gent gran, es pot associar a una disminució de l'absorció de vitamina B12 i folats, encara que, en general, no sol causar clínica. La suplementació amb aquesta vitamina resol el problema. Seria bo fer determinacions periòdiques de vitamina B12 en els pacients tractats amb metformina, sobretot si són d'edat avançada.
Qualitat de l'estudi: molt baixa.

[6]

Tipus d'estudi: estudi de sèrie de casos (extrets d'una cohort de 162 pacients que presenten dèficit de vitamina B12).
Objectius: descriure les característiques dels pacients amb dèficit de vitamina B12 que a més a més prenen metformina, i descriure la clínica que presenten.
Pacients inclosos: 10 pacients.
Resultats principals: edat mitjana 69 anys (52-84); dosis mitjana de tractament 2.015 mg/d +/- 450 mg; mitjana d'anys de tractament: 8,9 +/- 3,4.
Altres variables: no es descriuen.
Limitacions de l'estudi: les pròpies d'una sèrie de casos; és difícil poder establir causalitat (malgrat que aquesta sèrie forma part d'una cohort, en la qual possiblement sí que s'ha pogut establir aquesta causalitat, però no tenim les dades de tota la cohort).
Conclusions: la metformina causa dèficit de vitamina B12; el temps necessari de tractament per tal que es produeixi és menys de 9 anys; hi acostuma a haver alteracions hematològiques associades, però provoca poca clínica.
Qualitat de l'estudi: molt baixa.

[7]

Tipus d'estudi: estudi descriptiu transversal.
Objectiu: determinar l'absorció de vitamina B12 i els seus nivells plasmàtics en pacients diabètics que reben tractament amb metformina durant un període de diversos anys.
Pacients inclosos: 71 pacients diabètics que rebien tractament amb metformina des de feia 2 anys. S'hi van incloure també 19 pacients més, no diabètics, en tractament amb metoclopramida, i que van servir com a control, per veure diferències en la capacitat d'absorció.
Resultats principals: percentatge de pacients amb malabsorció de vitamina B12.
Altres variables: percentatge de pacients amb nivells baixos de vitamina B12; presència de clínica compatible amb el dèficit d'aquesta vitamina.
Limitacions de l'estudi: les pròpies d'una sèrie de casos: no permet establir la causalitat.
Conclusions: la metformina pot interferir en l'absorció de la vitamina B12, i això es pot traduir en un dèficit amb transcendència clínica en alguns pacients. A més temps de tractament amb metformina, més prevalença de dèficit de vitamina B12. L'alteració que es produeix amb més freqüència sol ser l'anèmia macrocítica.
Qualitat de l'estudi: molt baixa.

[8]

Tipus d'estudi: estudi descriptiu transversal.
Objectiu: determinar la prevalença de dèficit de vitamina B12 en els pacients tractats amb metformina.
Pacients inclosos: 114 diabètics que rebien tractament amb 2 g o més de metformina des de feia com a mínim 2 anys.
Resultats principals: percentatge de pacients amb nivells baixos de vitamina B12.
Altres resultats: no es descriuen.
Limitacions de l'estudi: més que un estudi transversal és una carta al director, en la qual es limiten a donar un percentatge de dèficit de vitamina B12, en referència al tractament amb metformina i en comparació a dues altres sèries. No ens dóna cap informació de com van seleccionar els subjectes, ni de les altres característiques d'aquests.
Conclusions: observen aquest dèficit de vitamina B12 en els tractats amb metformina i donen suport a la recomanació de Tomkin et al. de determinar nivells de vitamina B12 en els pacients que reben tractament amb metformina.
Qualitat de l'estudi : molt baixa.

[9]

Tipus d'estudi: estudi descriptiu transversal.
Objectiu: determinar si es fa petició de nivells de B12 i estimar la prevalença del seu dèficit en els pacients tractats amb metformina.
Pacients inclosos: 539 diabètics que rebien tractament amb metformina des de fa almenys 3 anys.
Resultats principals: percentatge de pacients amb nivells baixos de vitamina B12.
Altres resultats: no es descriuen.
Limitacions de l'estudi: Al ser un estudi transversal no es pot determinar causalitat.
Conclusions: observen dèficit de vitamina B12 en la quarta part dels pacients tractats que s'han inclòs, essent la variable que més s'hi relaciona, la dosi de metformina.
Qualitat de l'estudi : molt baixa.

Conclusió i recomanació

Hi ha una evidència forta a favor que el tractament amb metformina es tradueix en un augment del risc de dèficit de vitamina B12, encara que amb transcendència clínica incerta.
Es pot fer una recomanació dèbil a favor del cribratge dels nivells de vitamina B12 en aquells pacients tractats amb metformina, sobretot si porten més de 3 anys de tractament, estan en tractament concomitant amb inhibidors de la bomba de protons o d'antihistamínics H2, o prenen dosi altes de metformina (>2.500 mg/d).
Es pot fer una recomanació dèbil a favor de donar suplements de vitamina B12 si es presenta aquest dèficit, i una recomanació dèbil en contra de donar altres tipus de suplements.

Referències

Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK and Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving

metformin. Archives of internal medicine. 2006 Oct 9; 166 (18) :1975-9. link

Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM and Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes care. 2000 Sep; 23 (9) :1227-31. link

de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ and Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. BMJ (Clinical research ed.). 2010 May 20; 340 :c2181. link

Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D and Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM. 2009 Sep-Oct; 22 (5) :528-34. link

Hidalgo SF, Prieto de Paula JM and Salado Valdivieso I. [Metformin and vitamin B12 deficiency]. Medicina clinica. 2010 Jul 17; 135 (6) :286-7. link

Andres E, Noel E and Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. Archives of internal medicine. 2002 Oct 28; 162 (19) :2251-2. link

Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA and Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. British medical journal. 1971 Jun 19; 2 (5763) :685-7. link

Stowers JM and Smith OA. Vitamin B 12 and metformin. British medical journal. 1971 Jul 24; 3 (5768) :246-7. link

Ouvarovskaia V, portillo K, Delgada MT, Requeno MN, Torrente JI, Pinilla M et al.. Deficiencia de vitamina B12 en diabéticos tipo 2 tratados con metformina. Atención Primaria. 2013; 45 (2) :121-124.