

## Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 por déficit de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes en tratamiento con metformina. Una revisión sistemática

Pep Lluís Marimon Munar<sup>1</sup>, Miguel Ángel Capó-Juan<sup>2</sup>, Mateu Seguí Díaz<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de 4.º de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad Básica de Salud de Es Castell (Menorca). Unidad Docente de Menorca. <sup>2</sup> Profesor asociado. Departamento de Enfermería y Fisioterapia. Universitat de les Illes Balears. <sup>3</sup> Médico de familia. Unidad Básica de Salud de Es Castell (Menorca). Redactor principal del blog de la redGDPS

**Fundamento.** Se ha demostrado que la metformina produce malabsorción de la vitamina B<sub>12</sub> y, por tanto, provoca su deficiencia en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. Esto es causa o factor de progresión de las complicaciones derivadas de su déficit en sangre.

**Objetivo.** Determinar las evidencias que relacionen el consumo de metformina con el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y sus complicaciones.

**Metodología.** Se trata de una revisión sistemática sin meta-análisis mediante una búsqueda bibliográfica de estudios clínicos aleatorizados (ECA) que relacionen la metformina, la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y sus posibles complicaciones. Se realizó una búsqueda exhaustiva de ECA en los últimos 10 años en lengua inglesa, española y portuguesa hasta marzo de 2018 en las bases de datos médicas de PubMed, CINAHL, ScienceDirect y Library Cochrane Plus. Los criterios de búsqueda se hicieron mediante los siguientes términos *medical subject heading* (MeSH): (diabetes mellitus) AND (vitamin b12 deficiency) AND (metformin) AND (complications).

**Resultados.** De las cuatro bases de datos médicas se localizaron 119 artículos, de los que se excluyeron 113 que no fueron relevantes al no cumplir los criterios de inclusión para el objetivo de esta revisión. El análisis de los seis ECA estudiados mostró que la metformina reduce los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en sangre y que se asocia con complicaciones relacionadas con su déficit. Sin embargo, no todos los estudios relacionan su déficit con la anemia y la neuropatía.

**Conclusión.** Esta revisión recalca la necesidad de monitorizar los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes tratados con metformina. Se sugiere un tratamiento con suplementos de vitamina B<sub>12</sub> o calcio en los pacientes con niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> con el que mitigar los posibles efectos adversos de su deficiencia. Son necesarios estudios que investiguen el papel causal de la vitamina B<sub>12</sub> en el desarrollo de la neuropatía periférica y demás complicaciones.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad común y prevalente; es la enfermedad endocrinológica más predominante. Es una compleja enfermedad metabólica que puede causar daños a diferentes órganos; se describe como crónica al alterar la homeostasis del metabolismo de la glucosa y lípidos. Se caracteriza por una resistencia a la insulina que sigue con una progresiva deficiencia en la producción de insulina por parte de las células β pancreáticas. Además de las complicaciones micro y macrovasculares, cabe destacar el deterioro cognitivo, que va a depender de diferentes factores de riesgo, como la comorbilidad, la predisposición genética y los factores ambientales. La DM2 y sus complicaciones generan una gran morbilidad y mortalidad en países desarrollados. Su prevalencia aumenta con la edad y la obesidad<sup>1-4</sup>.

La metformina, perteneciente al grupo de las biguanidas, es la primera elección en pacientes con DM2 con la función renal conservada<sup>5</sup> tras recomendar iniciar un cambio en el estilo de vida en el momento del diagnóstico de la DM2, tal como consensuaron la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la American Diabetes Association (ADA) y las principales guías de práctica clínica<sup>1-4</sup>. Incluso cuando estos pacientes inician la insulinización, el tratamiento con metformina debe continuar.

La metformina es bastante bien tolerada en la mayoría de los pacientes, aunque produce efectos adversos gastrointestinales como malestar abdominal, heces blandas y diarrea. En general, estos efectos secundarios aparecen poco después del inicio del tratamiento con metformina y desaparecen rápidamente después de su interrupción. La metformina no está asociada con hipoglucemias o ganancia de peso y reduce el riesgo de complicaciones y mortalidad<sup>1-4</sup>.

Se ha demostrado que la metformina, además, causa malabsorción de la vitamina B<sub>12</sub> y, por tanto, provoca su deficiencia. Este defecto se debe a la acción que, dependiente de calcio, produce en la membrana de las células intestinales en el

íleon terminal, ya que la metformina compite con estos receptores provocando una malabsorción de la vitamina B<sub>12</sub>. Esto sugiere que suplementos de vitamina B<sub>12</sub> y calcio pueden mejorar la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> provocada por la metformina y mejorar con ello el estado cognitivo<sup>6,7</sup>.

La vitamina B<sub>12</sub> es un micronutriente esencial en diferentes vías metabólicas del sistema nervioso central, en la formación de hematíes, en el procesamiento del ácido fólico y en la síntesis del ácido desoxirribonucleico. La vitamina B<sub>12</sub> se une a las proteínas y se separa gracias a proteasas y al ácido clorhídrico; su absorción intestinal requiere de la participación del factor intrínseco que es secretado en la mucosa gástrica a través de células parietales<sup>6</sup>. Además, para facilitar su absorción necesita de la participación del calcio porque es un proceso dependiente del calcio. Su deficiencia puede provocar neuropatía periférica, depresión, deterioro cognitivo (la vitamina B<sub>12</sub> se postula como la mayor causa de este deterioro) o demencia<sup>8</sup>. Hay múltiples causas de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, como la anemia perniciosa, enfermedades autoinmunitarias, tóxicos (como el alcohol y la nicotina) y fármacos (inhibidores de la bomba de protones o antagonistas del receptor H<sub>2</sub>)<sup>1-4</sup>.

No debemos olvidar que dentro de su manejo en el tratamiento de la DM2 la metformina se ha estudiado debido a su potencial implicación en diferentes patologías como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer (por el efecto neuroprotector que previene la muerte apoptótica de neuronas primarias y la disminución del estrés oxidativo cerebral), la obesidad y en complicaciones de la DM2 como la retinopatía y la nefropatía<sup>1-4</sup>.

El riesgo de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se halla significativamente aumentado en personas mayores, con una larga duración de la DM2 y en aquellos en terapia con metformina, de la misma manera que en las personas que presentan hipotiroidismo<sup>1-4</sup>.

El objetivo del estudio es determinar si existe una asociación entre la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> de las personas con DM2 en tratamiento con metformina y las complicaciones relacionadas con esta. Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño

Se trata de una revisión sistemática sin metanálisis mediante una búsqueda bibliográfica de estudios clínicos aleatorizados

(ECA) que relacionen la metformina, la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y sus posibles complicaciones.

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva de ECA en bases de datos médicas como PubMed, CINAHL, ScienceDirect y Library Cochrane Plus. Los criterios de búsqueda se hicieron mediante los siguientes términos *medical subject heading* (MeSH): (diabetes mellitus) AND (vitamin b12 deficiency) AND (metformin) AND (complications).

Se filtraron los ECA publicados en los últimos 10 años en lengua inglesa, española y portuguesa. La búsqueda se realizó hasta marzo de 2018.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron ECA realizados en población adulta con DM2 de más de cuatro años de evolución en tratamiento con metformina que aportaran información sobre la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, el desarrollo de complicaciones (anemia, neuropatía periférica, depresión, afectación cognitiva, etc.) y la calidad de vida.

Los criterios de exclusión tuvieron que ver con las publicaciones repetidas, no disponer de resumen, no presentar texto completo o no cumplir con los criterios de PICO (determina los criterios de inclusión/exclusión de los estudios objeto de nuestra búsqueda, así como el tipo de estudio más apropiado). La pregunta PICO de esta búsqueda sistemática se define como «¿Qué complicaciones presentan las personas con DM2 y con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> por tratamiento con metformina?»:

- P (definición del problema o paciente): personas adultas con DM2 de más de cuatro años de evolución en tratamiento.
- I (intervención que se va a analizar): analítica sanguínea (hemoglobina, volumen corpuscular medio, glucosa, hemoglobina glucosilada, vitamina B<sub>12</sub> (se define como deficiencia si < 150 pmol/l y límite entre 150 y 220 pmol/l) y ácido fólico).
- C (intervención de comparación): toda la población en estudio (en tratamiento con metformina).
- O (*outcomes* = resultados): correlación de la muestra de pacientes que desarrollan complicaciones (anemia, neuropatía periférica, depresión, afectación cognitiva, etc.).

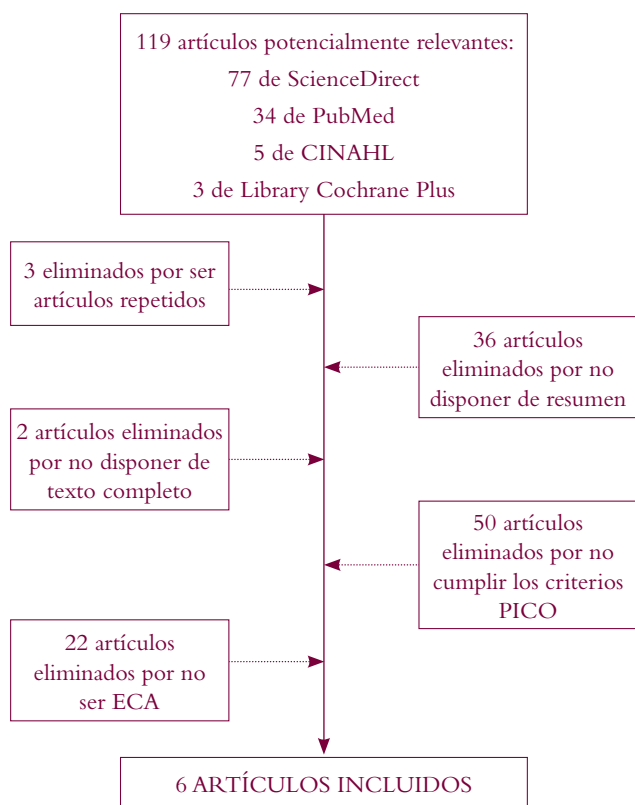
Se evaluó cada título y resumen; cuando la referencia cumplió con los criterios de inclusión, se solicitó el artículo

completo con el fin de decidir si la información que contenía estaba o no relacionada con el objetivo.

### Extracción de datos

Tras la búsqueda inicial se localizaron 119 artículos, de los que se excluyeron 113 que no fueron relevantes al no cumplir los criterios de inclusión para el objetivo de esta revisión. En la figura 1 se detalla el proceso de inclusión/exclusión.

**Figura 1.** Diagrama de flujos. Ilustra los resultados de búsqueda y el proceso de cribado y selección de los estudios incluidos en la revisión



ECA: ensayo clínico aleatorizado.

Esta revisión no requirió una evaluación ética, ya que es un análisis de las publicaciones realizadas sobre este tema.

De las 4 bases se identificaron 119 artículos; de estos, 6 estudios se incluyeron en esta revisión (figura 1). Estos 6 estudios están descritos brevemente en la tabla 1.

En el estudio de Zalaket et al.<sup>9</sup> se observó una correlación inversa entre la dosis y la duración del tratamiento con metformina y el nivel de vitamina B<sub>12</sub>. Los niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> (<148 pmol/l) y los que se encuentran al límite (entre 148 y 221 pmol/l) se asociaron con la apari-

ción de diferentes neuropatías y anemia macrocítica, dependiente de la dosis ( $p = 0,004$ ). Por tanto, recomiendan un cribado de rutina de la vitamina B<sub>12</sub> en pacientes con DM2 en tratamiento con metformina por la alta prevalencia y los importantes efectos clínicos que pueden ocurrir.

A su favor, el estudio de Gupta et al.<sup>10</sup> resalta que pacientes con un tratamiento prolongado con metformina tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (correlación negativa,  $r = -0,40$ ) y de neuropatía periférica (correlación positiva,  $r = 0,40$ ); en este caso recomiendan el cribado de neuropatía periférica en pacientes en terapia con metformina aunque los niveles de vitamina B<sub>12</sub> sean normales. A pesar de que no haya evidencia de la necesidad de hacer cribado de la vitamina B<sub>12</sub>, se observa que esta no siempre se realiza. En el estudio de Fogelman et al.<sup>11</sup> se mostró que hay menos probabilidades de solicitar la prueba de detección de la vitamina B<sub>12</sub> por parte del médico ( $p < 0,01$ ) en aquellos pacientes con DM2 de 75 años o más, aunque se encontró una asociación positiva significativa ( $p < 0,05$ ) entre la monitorización de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y el tratamiento con insulina, la retinopatía, la neuropatía y la hipertensión. Los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes ancianos fueron significativamente menores ( $<0,01$ )<sup>14</sup>.

Por otro lado, en el estudio de Rodríguez et al.<sup>12</sup> no se recomienda un cribado universal de vitamina B<sub>12</sub> para diagnosticar su deficiencia, ya que observaron que cuando los pacientes con o sin DM2 se comparaban no había diferencias significativas en el nivel de vitamina B<sub>12</sub> (517,62 frente a 433,83;  $p = 0,072$ ); tampoco entre los pacientes que tomaban metformina o no (503,4 frente a 462,3;  $p = 0,380$ ).

En cuanto al tratamiento, en el estudio de Kocaçiftçi et al.<sup>13</sup> se sugiere suplementar con calcio el tratamiento con metformina, ya que previene la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y las complicaciones asociadas. En el grupo de metformina más calcio, los niveles previos y posteriores al tratamiento de vitamina B<sub>12</sub> revelaron una correlación significativa ( $r = 0,908$ ;  $p < 0,001$ ) entre los grupos.

El objetivo del estudio de Kuan et al.<sup>14</sup> fue demostrar que los efectos de la metformina no solo se centran en los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, sino que también se relacionan con un posible aumento del riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la demencia (enfermedad de Alzheimer y demencia vascular) y la enfermedad de Parkinson, asociado al tiempo de exposición y a la dosis de metformina. El grupo de metformina tuvo mayor riesgo de enfermedad de Parkinson que el grupo sin metformina (*hazard ratio* [HR]: 2,27; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,68-3,07). La cohorte de metformina tenía un riesgo incrementado de cualquier tipo de demencia (HR: 1,66; IC del 95 %: 1,35-2,04). Además, la

## Complicaciones de la diabetes mellitus tipo 2 por déficit de vitamina B<sub>12</sub> en pacientes en tratamiento con metformina. Una revisión sistemática

**Tabla 1.** Características de los seis ensayos clínicos aleatorizados incluidos

Autor	n	Objetivo	Intervención	Resultados	Conclusión
Zalaket et al. <sup>9</sup>	200	Establecer la relación entre deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> y metformina	Pacientes con DM2 con metformina eran valorados con cuestionarios, revisión historia médica y medición del nivel de vitamina B <sub>12</sub>	Correlación inversa entre la dosis y la duración del tratamiento y el nivel de vitamina B <sub>12</sub>	Es necesario el cribado de vitamina B <sub>12</sub>
Gupta et al. <sup>10</sup>	50	Determinar el nivel de vitamina B <sub>12</sub> y neuropatía periférica en relación con la metformina	Se compararon diversos parámetros (duración de la DM2, duración del tratamiento, dietario y hemoglobina glucosilada) con la vitamina B <sub>12</sub> y la gravedad de la neuropatía periférica	Correlación inversa entre la duración del tratamiento y el nivel de vitamina B <sub>12</sub> . Correlación positiva entre la duración del tratamiento y la neuropatía periférica	El tratamiento prolongado con metformina presupone un riesgo elevado para deficiencia de vitamina B <sub>12</sub> y neuropatía periférica
Fogelman et al. <sup>11</sup>	5131	Examinar la práctica actual y los determinantes clínicos de la prueba de vitamina B <sub>12</sub> en pacientes con DM2 tratados con metformina	2 subgrupos: • Grupo A: análisis de sangre con vitamina B <sub>12</sub> • Grupo B: no recibió cribado	El tratamiento con insulina, la hipertensión y las complicaciones diabéticas crónicas en pacientes con DM2 tratados con metformina se asocian con mayores tasas de pruebas de cribado de deficiencia de vitamina B <sub>12</sub>	Es necesario el cribado de vitamina B <sub>12</sub>
Rodríguez et al. <sup>12</sup>	150	Evaluar las diferencias en los niveles séricos de vitamina B <sub>12</sub> entre pacientes con y sin DM2 con diferentes regímenes de tratamiento con metformina	5 grupos: • Grupos 1-3: pacientes con DM2 en tratamiento con metformina, sin tratamiento y metformina + otro antidiabético no insulínico, respectivamente • Grupo 4: tratamiento con metformina en pacientes sin DM2 • Grupo 5: pacientes sin DM2 ni tratamiento	Independientemente del uso de metformina, no se observó una diferencia significativa en los niveles séricos de vitamina B <sub>12</sub>	Recomiendan un cribado universal de vitamina B <sub>12</sub>
Kocaçiftçi et al. <sup>13</sup>	48	Comparar los efectos de la metformina frente a la metformina más tratamientos de calcio en los niveles séricos de vitamina B <sub>12</sub> en los diagnósticos nuevos de DM2 y pacientes con alteración de glucosa	Dos grupos: • Grupo 1: metformina diaria 2 × 1000 mg • Grupo 2: metformina diaria 2 × 1000 mg + suplemento de calcio oral	Al comparar los niveles séricos de vitamina B <sub>12</sub> antes y después del tratamiento, se encontró que el decrecimiento del nivel de vitamina B <sub>12</sub> en el grupo 2 era 26,6 pg/ml menor	Sugieren suplementar con calcio el tratamiento con metformina
Kuan et al. <sup>14</sup>	9302	Evaluar los efectos de la exposición a la metformina sobre el riesgo de demencia y la enfermedad de Parkinson en pacientes con DM2	Dos grupos: • Grupo 1: DM2 en tratamiento con metformina • Grupo 2: DM2 sin tratamiento con metformina	La exposición a metformina a largo plazo puede conducir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, incluida la demencia y la enfermedad de Parkinson	Son necesarios más estudios para confirmar la asociación observada

DM2: diabetes mellitus tipo 2.

exposición a metformina aumentaba el riesgo de enfermedad Alzheimer (HR: 2,13; IC del 95 %: 1,20-3,79) y demencia vascular (HR: 2,30; IC del 95 %: 1,25-4,22)<sup>15</sup>.

## DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática nos da una idea de cuál es la influencia de la metformina en los niveles de vitamina B<sub>12</sub> y las complicaciones generadas por esta; sin embargo, la estrategia de búsqueda, los términos utilizados, la carencia de ECA que aborden esta cuestión, el idioma o el intervalo de tiempo evaluado (los últimos 10 años), detallados en el apartado de metodología, no muestran toda la realidad de los estudios publicados en este tema. Por tanto, en esta discusión intentaremos completar esta misma con estudios publicados que, aun no habiéndose introducido en la revisión al no cumplir los criterios de inclusión, son necesarios para contestar la pregunta planteada en esta revisión sistemática.

Hay que decir que los datos observados en esta revisión han mostrado que existe un mayor riesgo de presentar niveles más bajos de vitamina B<sub>12</sub>, de deficiencia franca de esta o al límite cuando se está en tratamiento con metformina. El pronóstico de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> sin anemia macrocítica o neuropatía, sin embargo, no se conoce. Por consiguiente, es importante investigar si el déficit de B<sub>12</sub> inducido por la metformina está asociado con signos o síntomas clínicos, como anemia, alteraciones cognitivas o, en su caso, neuropatía, pues promueve en las tres complicaciones su inicio y progresión. Aun así, los estudios de los efectos de la metformina en el caso de la neuropatía son escasos y contradictorios.

Abundando en ello, el estudio de De Jager et al.<sup>16</sup> en 390 pacientes que además tomaban insulina evidenció que en el grupo de metformina existía una disminución de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> de un 19 % (IC del 95 %: de -24 a -14;  $p < 0,01$ ), un 5 % menos concentración de folatos (IC del 95 %: de -10 a -0,4;  $p = 0,033$ ) y un 5 % de incremento de la homocisteína (IC del 95 %: de -1 a 11;  $p = 0,091$ ). El estudio de Out et al.<sup>17</sup> señaló que la metformina, además de disminuir los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, se asociaría con un importante empeoramiento de la neuropatía; no obstante, cabe destacar que la metformina, por otro lado, puede proteger contra la neuropatía por sus efectos hipoglucemiantes.

En este sentido, el estudio transversal de Singh et al.<sup>15</sup> demostró que una dosis acumulativa de la metformina, además de estar asociada a la deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub>, se relacionaría con una correlación positiva ( $r = 0,53$ ) con la clínica neuropática en el grupo tratado con metformina y una

puntuación, según el *Toronto Clinical Scoring System*, de  $5,72 \pm 2,04$  frente a  $4,62 \pm 2,12$ ;  $p = 0,0064$ . El porcentaje de pacientes con neuropatía leve fue superior al del grupo expuesto a metformina (el 48,8 % frente al 21,2 %).

De la misma forma, el estudio de Aroda et al.<sup>18</sup> hace hincapié en que la neuropatía es más frecuente en el grupo de la metformina con niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub>. Estos hallazgos son respaldados por dos de los ECA introducidos en esta revisión sistemática; así, en el estudio de Gupta et al.<sup>10</sup> se afirma que el tratamiento prolongado con metformina presupone un riesgo elevado de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y neuropatía periférica. No obstante, en el estudio de Russo et al.<sup>19</sup> se argumentó que la terapia con metformina se asocia con una reducción leve del nivel de vitamina B<sub>12</sub> ( $p < 0,001$ ), pero no con la neuropatía periférica diabética, ya que la prevalencia de esta no difería entre los grupos tratados frente a los no tratados (el 33 % frente al 27 %). En dicho estudio se argumentaba que la neuropatía periférica diabética se asociaba con la edad, la duración de la DM2, la hemoglobina glucosilada, los niveles séricos de creatinina y la presencia de enfermedad cardiovascular. En este sentido se manifiesta el estudio de De Groot-Kamphuis et al.<sup>20</sup>, que señala que la metformina no predice la posibilidad de tener neuropatía; los pacientes con metformina presentaban menos neuropatía (17,4 %; IC del 95 %: 11,9-24,1) en comparación con los que no la usaban (28,1 %; IC del 95 %: 20,8-36,5;  $p = 0,04$ ). Solo la duración de la DM2 fue predictora de la posibilidad de esta complicación (*odds ratio* [OR]: 1,078; IC del 95 %: 1,043-1,114).

En el estudio de Hansen et al.<sup>21</sup> se insinuó que la vitamina B<sub>12</sub> puede estar inversamente relacionada con la neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con DM2 (OR: 0,94; IC del 95 %: 0,88-1,00;  $p = 0,0034$ ).

En otro orden de cosas, el estudio de Sato et al.<sup>22</sup> encontró una relación independiente y significativa entre el uso de metformina, la disminución de B<sub>12</sub> y la retinopatía (OR: 1,26; IC del 95 %: 1,04-1,52;  $p = 0,02$ ). Un tema, por tanto, aún por estudiar.

Relacionado con los factores de riesgo cardiovascular, el estudio de Adaikalakoteswari et al.<sup>23</sup> sostiene que la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> se asocia con parámetros adversos de los lípidos en población europea que provoca una coexistencia con enfermedad de la arteria coronaria (OR: 3,91; IC del 95 %: 1,09-14,05).

En cuanto a la asociación entre el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y la cognición, en el estudio de Kuan et al.<sup>14</sup> se sugiere que la exposición a metformina a largo plazo puede conducir al desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, incluidas la



demencia y la enfermedad de Parkinson. En este sentido, el estudio clásico de Imfeld et al.<sup>24</sup> halla una asociación entre la metformina y el empeoramiento cognitivo en personas con DM2. Entre los participantes con DM2 se detectó un peor nivel cognitivo asociado con el consumo de metformina (OR: 2,23; IC del 95 %: 1,05–4,75). Así, las puntuaciones del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) más bajas se manifestaron en aquellos pacientes con DM2 cuyos niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> estuvieron por debajo de 250 pmol/l en comparación con aquellos con niveles mayores (MMSE: 22,9 frente a 25, respectivamente).

Desde una perspectiva anímica, existen evidencias de que los niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> podrían estar asociados con la depresión; así, Biemans et al.<sup>25</sup> encuentran una asociación entre la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> por el consumo de metformina (64 meses) y el incremento del riesgo de depresión. Un nivel suficiente de cobalamina (OR: 0,42; IC del 95 %: 0,23–0,78) sería protector; por el contrario, su déficit aumentaría hasta 2,4 veces la probabilidad de padecerla.

Respecto a la anemia, el estudio de Aroda et al.<sup>18</sup> mostró una prevalencia de esta complicación mayor en el grupo de la metformina que en los controles, aunque no se relacionó con el déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Reinstatler et al.<sup>7</sup>, por su parte, constataron el doble de anemia en los pacientes con DM2, pero no diferencias en el consumo de metformina.

Todo ello nos lleva a estar de acuerdo con revisiones sistemáticas con metanálisis que, como la de Chapman et al.<sup>26</sup> sobre 26 artículos y 10 estudios observacionales, nos

muestran como los pacientes que toman metformina tienen niveles más bajos de vitamina B<sub>12</sub> que los que no. En este muestra los resultados de cuatro estudios en los que existe una reducción de la vitamina B<sub>12</sub> media de 57 pmol/l (IC del 95 %: de –35 a –79) a las seis semanas y tres meses de utilización.

No es de extrañar, por tanto, que las diferentes guías de práctica clínica (y en concreto los *Standards of Medical Care in Diabetes* de 2019)<sup>1</sup> señalen que la utilización de metformina se asocie con deficiencia de la vitamina B<sub>12</sub> y que ello empeore los síntomas de neuropatía. Los datos del Diabetes Prevention Program Outcomes Study<sup>18</sup> sugerirían que se deberían practicar análisis periódicos de la vitamina B<sub>12</sub>.

## CONCLUSIÓN

Esta revisión recalca la necesidad de monitorizar los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en los pacientes tratados con metformina en dosis altas y de larga duración. Asimismo, sugiere un tratamiento con suplementos de vitamina B<sub>12</sub> o calcio en los pacientes con niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> o al límite para mitigar los posibles efectos adversos de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (neuropatía periférica, depresión, deterioro cognitivo, etc.).

Son necesarios estudios que investiguen el papel causal de la vitamina B<sub>12</sub> en el desarrollo de la neuropatía periférica y demás complicaciones y, con ello, la necesidad de suplementar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019;42(Suppl 1).
2. NICE guideline. Type 2 diabetes in adults: management. NG28. 2015 [última actualización: mayo de 2017]. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [último acceso: 12 de enero de 2019].
3. International Diabetes Federation. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. 2017. Disponible en: URL: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/128-idf-clinical-practice-recommendations-for-managing-type-2-diabetes-in-primary-care.html> [último acceso: 22 de enero de 2019].
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl 1):S1-326.
5. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care* 2018;41:547-553.
6. Buse JB, DeFronzo RA, Rosenstock J, Kim T, Burns C, Skare S, et al. The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies. *Diabetes Care* 2016;39:198-205.
7. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. 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. Luchsinger JA, Ma Y, Christophi CA, Florez H, Golden SH, Hazuda H, et al.; Diabetes Prevention Program Research

- Group. Metformin, lifestyle intervention, and cognition in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2017;40:958-65.
9. Zalaket J, Wehbe T, Abou E. Vitamin B12 deficiency in diabetic subjects taking metformin: a cross sectional study in a Lebanese cohort. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism* 2018;11:9-13.
  10. Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr* 2018;12:51-8.
  11. Fogelman Y, Kitai E, Blumberg G. Vitamin B12 screening in metformin-treated diabetics in primary care: were elderly patients less likely to be tested? *Aging Clin Exp Res* 2017;29:135-9.
  12. Rodríguez-Gutiérrez R, Montes-Villarreal J, Rodríguez-Velver KV, González-Velázquez C, Salcido-Montenegro A, Elizondo-Plazas A, et al. Metformin use and vitamin B12 deficiency: untangling the association. *Am J Med Sci* 2017;354:165-71.
  13. Kocaçiftçi G, Aydoğan Ü, Akbulut H, Parıldar H, Aydogdu A, Yaman H, et al. The effects of metformin and metformin plus calcium treatments on serum vitamin B12 levels. *Nobel Medicus* 27;9:58-63.
  14. Kuan YC, Huang KW, Lin CL, Hu CJ, Kao CH. Effects of metformin exposure on neurodegenerative diseases in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;79(Pt B):77-83.
  15. Singh AK, Kumar A, Karmakar D, Jha RK. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgrad Med* 2013;59:253-7.
  16. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele 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.
  17. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications* 2018;32:171-8.
  18. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1754-61.
  19. Russo GT, Giandalia A, Romeo EL, Scarcella C, Gambadoro N, Zingale R, et al. Diabetic neuropathy is not associated with homocysteine, folate, vitamin B12 levels, and MTHFR C677T mutation in type 2 diabetic outpatients taking metformin. *J Endocrinol Invest* 2016;39:305-14.
  20. De Groot-Kamphuis DM, Van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med* 2013;71:386-90.
  21. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstråle M, Vistisen D, Jørgensen ME, Fleischer J. Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017;31:202-8.
  22. Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa T. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocr J* 2013;60:1275-80.
  23. Adaikalakoteswari A, Jayashri R, Sukumar N, Venkataraman H, Pradeepa R, Gokulakrishnan K, et al. Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:129.
  24. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population based case-control study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:916-21.
  25. Biemans E, Hart HE, Rutten GE, Cuellar Renteria VG, Kooijman-Buiting AM, Beulens JW. Cobalamin status and its relation with depression, cognition and neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin. *Acta Diabetol* 2015;52:383-93.
  26. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2016;42:316-27.