

Fabiana Lima Marques<sup>1</sup>, Alana Rocha Puppim<sup>1</sup>, Everlayny Fiorot Costalonga<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Universidade de Vila Velha (Vila Velha University), Post Graduation in Pharmaceutical Sciences, Vila Velha (ES), Brazylia

<sup>2</sup>Universidade Federal do Espírito Santo (Espírito Santo Federal University), Department of Clinical Medicine, Vitória (ES), Brazylia

# Analiza czynników ryzyka niedoboru witaminy B<sub>12</sub> u chorych na cukrzycę typu 2 oraz zależności między tymi czynnikami a stosowaniem metforminy

Analysis of risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to the use of metformin

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Marques FL, Puppim AR, Costalonga EF. Analysis of risk factors for vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to the use of metformin. Clin Diabetol 2018; 7, 6: 247–252. DOI: 10.5603/DK.2018.0026.

Należy cytować wersję pierwotną.

## STRESZCZENIE

**Wstęp.** Stosowanie metforminy wiąże się z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> u pacjentów z cukrzycą typu 2. Celem pracy była ocena związku między niedoborem witaminy B<sub>12</sub> a czynnikami ryzyka oraz analiza zależności między tym niedoborem a wykrywalną klinicznie neuropatią obwodową.

**Materiał i metody.** Zastosowano przekrojowe badanie obejmujące chorych na cukrzycę typu 2 leczonych w referencyjnym ośrodku diabetologicznym publicznej służby zdrowia. Neuropatię obwodową diagnozowano na podstawie oceny w skali *Neuropathy Symptom Score*, badania czucia wibracji, odruchów ze ścięgna Achillesa i badania czucia dotyku za pomocą monofilamentu. Stężenie witaminy B<sub>12</sub> określono za pomocą dwóch pomiarów laboratoryjnych.

**Wyniki.** Do badania włączono 316 chorych na cukrzycę, z czego 91% stanowiły osoby stosujące metforminę.

Niedobór witaminy B<sub>12</sub> stwierdzono u 14% uczestników badania. Wszyscy pacjenci z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> stosowali metforminę; w przypadku osób przyjmujących dawki wyższe niż 1000 mg/dobę iloraz szans wynosił 2,6 (95-procentowy przedział ufności: 1,3–5,3; p = 0,009). Niedobór witaminy B<sub>12</sub> wiązał się również statystycznie ze stosowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) (p = 0,02). Neuropatia obwodowa występowała u 41% pacjentów i nie była związana z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>. Częstość występowania neuropatii obwodowej była mniejsza u stosujących metforminę (39% vs. 60%; p = 0,04).

**Wnioski.** W badaniu wykazano zależny od dawki związek między stosowaniem metforminy a niedoborem witaminy B<sub>12</sub>. Wpływ na niedobór witaminy B<sub>12</sub> miało również stosowanie ACEI. Nie stwierdzono natomiast związku tego niedoboru z klinicznie wykrywalną neuropatią.

**Słowa kluczowe:** cukrzyca, metformina, witamina B<sub>12</sub>, neuropatia cukrzycowa, inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)

## ABSTRACT

**Background.** The use of metformin has been associated with vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus.

Adres do korespondencji:

Fabiana Lima Marques

Champagnat avenue, 501, rooms 207 and 208

Praia da Costa, Espírito Santo, Brazil

zip Code: 29100-010

Tel.: +55 27 3239 3666

Faks: +55 27 3325 1545

e-mail: fabianalima5@uol.com.br

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Nadesłano: 18.09.2018

Przyjęto do druku: 29.11.2018

**Objective.** The present study evaluates the relationship between vitamin B<sub>12</sub> deficiency and its risk factors. Moreover, it investigates the relationship between established deficiency and clinically detectable peripheral neuropathy.

**Material and methods.** A cross-sectional study involving patients with type 2 diabetes mellitus who were assisted at a public health care service, which is a reference center in Diabetes. Peripheral neuropathy was detected by Neuropathy Symptom Score, Vibration Sensitivity Test, Achilles Reflex and Monofilament Test. Vitamin B<sub>12</sub> levels were determined by means of two laboratory measurements.

**Results:** The study included 316 subjects, from which 91% were metformin users. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency was observed in 14% of participants in the study. All patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency used metformin, with an odds ratio of 2.6 for those using doses higher than 1000 mg/day (95% confidence interval: 1.3–5.3,  $p = 0.009$ ). Vitamin B<sub>12</sub> deficiency was also statistically related to the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors ( $p = 0.02$ ). Peripheral neuropathy was observed in 41% of patients and was not related to vitamin B<sub>12</sub> deficiency. The prevalence of peripheral neuropathy was lower among metformin users (39% vs. 60%;  $p = 0.04$ ).

**Conclusions.** This study demonstrated a dose-dependent association between metformin use and vitamin B<sub>12</sub> deficiency, in addition to an association with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. In contrast, vitamin B<sub>12</sub> deficiency was not related to clinically detected neuropathy.

**Key words:** diabetes, metformin, vitamin B<sub>12</sub>, diabetic neuropathy, angiotensin converting enzyme inhibitors

## Wstęp

Metformina jest najczęściej stosowanym doustnym lekiem przeciwhiperglykemicznym [1]. Według większości aktualnych zaleceń klinicznych w przypadku braku przeciwwskazań powinna być lekiem pierwszej linii w leczeniu cukrzycy typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*) [2, 3]. Działania niepożądane metforminy są zazwyczaj łagodne, przejściowe lub trudne do wykrycia na podstawie objawów klinicznych, takich jak niedobór witaminy B<sub>12</sub> [4–9].

Związek niedoboru witaminy B<sub>12</sub> z rozwojem niedokrwistości megaloblastycznej został dobrze udokumentowany [10–12]. Niedokrwistość i makrocytoza występują odpowiednio u 29% i 36% populacji z niedoborem kobalaminy [10]. Inną konsekwencją niedoboru

witaminy B<sub>12</sub> jest neuropatia obwodowa, której początkowe objawy, takie jak parestezje i utrata czucia wibracji, można łatwo pomylić z wczesnymi symptomami neuropatii cukrzycowej [11–13]. U około 50% chorych na T2DM w ciągu życia rozwinie się pewien stopień neuropatii cukrzycowej [14–16]. W tej grupie chorych kliniczne podejrzenie niedoboru witaminy B<sub>12</sub> oparte na wynikach badań neurologicznych jest utrudnione, co może być przyczyną niedodiagnozowania tego zaburzenia. Niezdiagnozowany i nieleczony niedobór witaminy B<sub>12</sub> może spowodować trwałe uszkodzenie neurologiczne [17].

Ze względu na dużą liczbę osób przyjmujących metforminę rutynowe wykonywanie badań przesiewowych w tej grupie chorych wiąże się ze zwiększonym obciążeniem systemu publicznej opieki zdrowotnej. Identyfikacja czynników ryzyka niedoboru witaminy B<sub>12</sub> umożliwiłaby wytypowanie grupy chorych podatnych na wystąpienie tego zaburzenia. Jest to jeden ze sposobów na stworzenie bardziej ekonomicznego systemu badań przesiewowych.

Celem przedstawionego badania było skorelowanie niedoboru witaminy B<sub>12</sub> ze stosowaniem metforminy i zidentyfikowanie innych czynników ryzyka, na przykład innych leków stosowanych przez chorych na T2DM. Kolejnym celem było zbadanie związku między neuropatią obwodową a występowaniem niedoboru witaminy B<sub>12</sub> w tej grupie pacjentów.

## Materiał i metody

Badanie miało charakter przekrojowy, a jego uczestnikami były osoby chore na T2DM włączone do publicznego programu opieki diabetologicznej w regionie Cariacica, Espírito Santo w Brazylii.

### Aspekty etyczne

Protokół badania został zatwierdzony przez lokalną komisję bioetyczną. Wszyscy uczestnicy badania podpisali formularz świadomej zgody.

### Dobór uczestników badania

Do badania włączono chorych, u których zdiagnozowano T2DM na podstawie kryteriów *American Diabetes Association*. Badanie trwało od listopada 2015 do lipca 2016 roku. Kryteria wykluczenia z badania obejmowały: wegetarianizm, weganizm, choroby z zaburzeniami wchłaniania, przewlekłą schyłkową chorobę nerek lub stosowanie preparatów kobalaminy w ciągu ostatnich 6 miesięcy.

### Zbieranie danych

Badanie podmiotowe chorych przeprowadził jeden lekarz, który zebrał dane na temat czasu trwania

cukrzycy, rodzaju diety, leków stosowanych w ciągu ostatnich 6 miesięcy (szczegółowe informacje na temat stosowania metforminy, leków zobojętniających, suplementów i innych). Za osoby stosujące metforminę uznano te, które przyjmowały lek od co najmniej 3 miesięcy. Pytano chorych również o stosowane dawki metforminy. Do oceny objawów neuropatii stosowano skalę *Neuropathy Symptom Score* (NSS) [18, 19]. Zaburzenia związane z alkoholem stwierdzano na podstawie kryteriów DSM-5 opublikowanych przez *American Psychiatric Association*.

U chorych przeprowadzono kompletne badanie fizykalne, w tym ocenę obu stóp. Do badania czucia wibracji wykorzystano widełki stroikowe 128 Hz, które ustawiano na grzbietowej stronie palucha. Poziom odczuwania wibracji kwalifikowano jako prawidłowy lub zmniejszony, a odruch ze ścięgna Achillesa — jako nieobecny, zmniejszony lub prawidłowy [18]. Wrażliwość na ucisk mechaniczny badano przy użyciu 10-gramowego monofilamentu Semmes-Weinstein, umieszczonego w czterech różnych punktach na powierzchni podeszwy każdej stopy: w okolicy palucha oraz nad pierwszą, trzecią i piątą kością śródstopia. Wykrycie jakiegokolwiek punktu niewrażliwości kwalifikowano jako zaburzenie czucia [20].

Kliniczne rozpoznanie neuropatii stawiano, jeśli u chorego występowały przynajmniej dwa z następujących czynników: objawy neuropatii, osłabienie czucia (wibracji lub ucisku mechanicznego), zmniejszenie odruchu ze ścięgna Achillesa [21]. Prawdopodobną neuropatię stwierdzano w przypadku obecności jednego z tych objawów.

### Badania laboratoryjne

U wszystkich chorych pobrano próbki krwi w celu pomiaru stężenia glukozy, hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>), kreatyniny, lipidów, żelaza, ferrytyny, kwasu foliowego, aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, tyreotropiny (TSH, *thyroid stimulating hormone*) i wolnej tyroksyny oraz wykonania pełnej morfologii krwi. Schyłkową niewydolność nerek wykluczano na podstawie wartości oszacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej obliczonego według wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Stężenie witaminy B<sub>12</sub> w surowicy oznaczono ilościowo metodą chemiluminescencyjną w jednym laboratorium. Badanie powtarzano następnego dnia w celu zwiększenia powtarzalności wyników testu. W klasyfikowaniu stężeń witaminy B<sub>12</sub> uwzględniano dwa pomiary. Niedobór witaminy B<sub>12</sub> zdefiniowano jako stężenie poniżej zakresu referencyjnego, czyli poniżej 211 pg/ml. Taką wartość odcięcia stosuje się w zestawach testów wykorzystywanych przez brazylijskie

laboratoria do oznaczania witaminy B<sub>12</sub> metodą chemiluminescencji (analizator ARCHITECT firmy Abbott).

### Analiza statystyczna

Porównano grupy pacjentów z niedoborem i bez niedoboru witaminy B<sub>12</sub>, aby zidentyfikować możliwe czynniki ryzyka, takie jak stosowanie metforminy lub innych leków, czas trwania T2DM, płeć i wiek. Ponadto w grupie użytkowników metforminy przeprowadzono analizę regresji liniowej, aby ocenić korelację między dawką metforminy a stężeniami witaminy B<sub>12</sub>. Porównano także stężenia witaminy B<sub>12</sub> między dwiema grupami chorych z dodatnim i ujemnym wynikiem badania w kierunku neuropatii.

Analizy powiązań między zmiennymi przeprowadzono poprzez porównanie grup, testy korelacji i regresji liniowej. Porównania między zmiennymi ilościowymi analizowano, stosując odpowiednio test *t* Studenta lub test Manna-Whitneya. Zmienne kategoryczne analizowano za pomocą testu  $\chi^2$ . Analizę związku między zmiennymi ciągłymi przeprowadzono za pomocą testów korelacji (odpowiednio Pearsona lub Spearmana) lub prostych i wielokrotnych testów regresji liniowej w celu oszacowania niezależnego wpływu zmiennych predykcyjnych na wyniki. Zastosowano modele jednozmiennowe i wielozmiennowe, a także modele regresji liniowej oraz wielokrotnej. Modele regresji zbudowano na podstawie możliwych czynników ryzyka dla próby, w tym stosowania leku. Przeprowadzono analizę regresji liniowej ze wszystkimi zidentyfikowanymi zmiennymi, a te, które wykazały korelację w analizie jednozmiennowej, poddano ponownej analizie za pomocą regresji wielozmiennowej, aby ocenić możliwy niezależny efekt.

Wielkość próby obliczono za pomocą oprogramowania Epi Info Software na podstawie szacowanej częstości występowania niedoboru witaminy B<sub>12</sub> w badanej populacji, której moc próbkowania oszacowano na 80%.

Do przeprowadzenia wszystkich analiz statystycznych użyto oprogramowania SigmaStat dla Windows (wersja 3.5, SPSS, Inc., San Rafael, CA). Wartości *p* < 0,05 uznano za statystycznie istotne.

### Wyniki

W badaniu oceniono łącznie 316 chorych na T2DM, spośród których 91% stosowało metforminę przez średnio 9,8 roku. Ogólną charakterystykę badanej grupy, w tym stosowane leki, przedstawiono w tabeli 1.

Średnie wartości parametrów w badanej grupie wskazywały na dobrą kontrolę metaboliczną: średni odsetek HbA<sub>1c</sub> wynosił 7,3 ± 1,3%, średnie stężenie cholesterolu frakcji HDL — 46 ± 11 mg/dl, średnie

Tabela 1. Ogólna charakterystyka badanej grupy

Dane ogólne	
Płeć K : M*	237 (75) : 79 (25)
Wiek (lata)**	63,8 (9,2)
Czas od rozpoznania T2DM (lata)***	10 (5–15)
Wskaźnik masy ciała [kg/m <sup>2</sup> ]***	30 (26–33)
Palenie tytoniu*	20 (6%)
Zaburzenia związane z alkoholem*	8 (3%)
Stosowane leki	
Metformina*	286 (91)
Czas stosowania metforminy (lata)***	9,8 (6,0–13,0)
Dawka metforminy [mg]***	2000 (1500–2550)
Statyna*	236 (75)
Insulina*	142 (45)
Antagonista receptorów angiotensyny II*	121 (39)
Inhibitor konwertazy angiotensyny*	120 (38)
Kwas acetylosalicylowy*	115 (37)
Pochodna sulfonilomocznika*	94 (30)
Inhibitor pompy protonowej*	76 (24)
Antagonista wapnia*	57 (18)
Suplementy wapnia*	18 (6)
Inne doustne środki przeciwhiperlikemiczne*	14 (4)
Antagonista histaminy*	5 (2)

\*n (%); \*\*średnia (odchylenie standardowe); \*\*\*mediana (zakres międzykwartylowy); K — kobiety; M — mężczyźni; T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 2

stężenie cholesterolu frakcji LDL —  $86 \pm 30$  mg/dl, a średnie stężenie triglicerydów —  $137 \pm 70$  mg/dl.

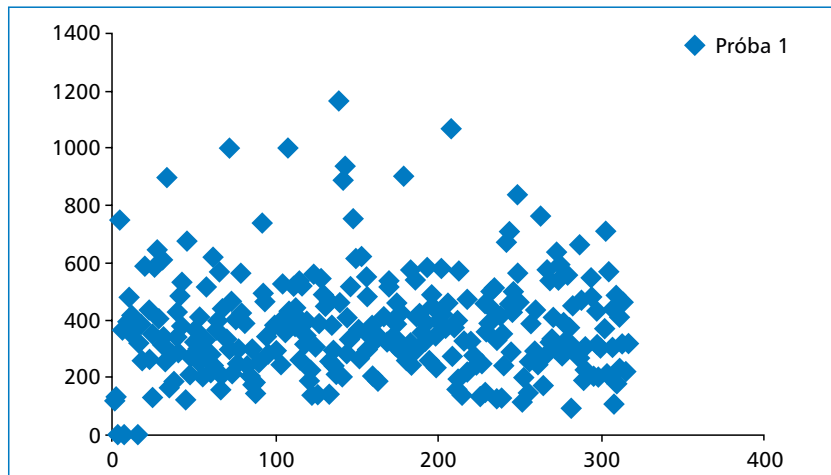
Niedobór witaminy B<sub>12</sub> zaobserwowano u 14% chorych (z wysoką powtarzalnością wyników), co pokazano na rycinie 1. Analiza statystyczna grupy wykazała, że wszystkie osoby z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> stosowały metforminę. Ryzyko niedoboru witaminy B<sub>12</sub> było istotnie wyższe u osób stosujących metforminę w dawkach większych niż 1000 mg/dobę [iloraz szans (OR, *odds ratio*) — 2,6; 95-proc. przedział ufności (95% CI, *confidence interval*) — 1,3–5,3;  $p = 0,009$ ] (tab. 2). Ponadto w modelach regresji liniowej wielokrotnej wykazano bezpośredni i niezależny liniowy związek o istotności statystycznej pomiędzy stężeniem witaminy B<sub>12</sub> a dawką metforminy ( $p = 0,001$ ) (tab. 3). Niedobór witaminy B<sub>12</sub> był również związany z istotnie częstszym stosowaniem pochodnych sulfonilomocznika, a także z przyjmowaniem inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensyn-converting enzyme inhibitors*). Nie stwierdzono natomiast związku między niedoborem witaminy B<sub>12</sub> a czasem stosowania metforminy ( $p = 0,102$ ) ani stosowaniem innych leków (tab. 2).

Analiza regresji wielokrotnej potwierdziła niezależny związek między niedoborem witaminy B<sub>12</sub> a stosowaniem metforminy w dawkach wyższych niż 1000 mg/dobę ( $p = 0,019$ ) oraz stosowaniem ACEI ( $p = 0,02$ ). Nie stwierdzono natomiast korelacji z przyjmowaniem innych leków (tab. 4).

Tabela 2. Porównanie grup z niedoborem i bez niedoboru witaminy B<sub>12</sub>

	Niedobór witaminy B <sub>12</sub>	Brak niedoboru witaminy B <sub>12</sub>	p
N	43	270	
Wiek (lata)*	64,2 (10,7)	63,7 (9,0)	0,720
Płeć (K)	77%	75%	0,920
Czas trwania T2DM (lata)**	10 (8–16)	10 (5–14)*	0,170
HbA <sub>1c</sub> (%)**	6,8 (6,3–7,8)	7,1 (6,3–8,1)	0,340
Kwas foliowy [ng/ml]**	11,4 (7,9–14,0)	10,5 (7,9–13,2)	0,650
Stosowanie metforminy			
Odsetek leczonych metforminą	100%	89%	<b>0,040</b>
Czas stosowania (lata)**	10,8 (7,9–13,8)	9,3 (5,8–12,9)	0,102
Dawka [mg]**	2550 (1700–2550)	2000 (1500–2550)	<b>0,016</b>
Stosowanie dawek > 1000 mg/d.	37%	22%	<b>0,009</b>
Stosowanie innych leków			
ACEI	56%	35%	<b>0,016</b>
Pochodne sulfonilomocznika	44%	27%	<b>0,040</b>
PPI	19%	24%	0,510
Suplementy wapnia	0	6%	0,168
Neuropatia			
Klinicznie prawdopodobna neuropatia	35%	42%	0,490

\*Średnia (odchylenie standardowe); \*\*mediana (zakres międzykwartylowy); K — kobiety; T2DM (*type 2 diabetes mellitus*) — cukrzyca typu 2; HbA<sub>1c</sub> — hemoglobina glikowana; ACEI (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) — inhibitor konwertazy angiotensyny; PPI (*proton pump inhibitor*) — inhibitor pompy protonowej



Rycina 1. Rozkład stężeń witaminy B<sub>12</sub> w próbie; stężenia witaminy B<sub>12</sub> × liczba badanych chorych

Tabela 3. Modele regresji liniowej wielokrotnej — dawka metforminy × stężenie witaminy B<sub>12</sub>

Modele	Współczynnik	Błąd standardowy	t	p
Stały	344,198	116,115	2,964	0,003
Dawka metforminy	-0,0485	0,0146	-3,31	0,001

Dodatni wynik w skali oceny neuropatii NSS uzyskano u 39% badanych pacjentów. Nie stwierdzono istotnego związku między niedoborem witaminy B<sub>12</sub> a obecnością neuropatii wykrytej za pomocą którejkolwiek z zastosowanych metod (tab. 2).

## Dyskusja

W badanej grupie chorych z długotrwałą T2DM i dobrym wyrównaniem metabolicznym niedobór witaminy B<sub>12</sub> stwierdzono u 14% osób — wyłącznie u stosujących metforminę. Wcześniejsze wyniki badań wykazały, że niedobór witaminy B<sub>12</sub> występuje u 10–30% osób stosujących metforminę i 4–7% osób

nienstosujących metforminy [5–7, 9]. Uwagę autorów zwróciła duża liczba chorych przyjmujących metforminę. Jest to lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy, powszechnie stosowany. Mogło to zmniejszyć moc statystyczną analizy dotyczącej wpływu stosowania metforminy na niedobór witaminy B<sub>12</sub>.

Związek między stosowaniem metforminy a niedoborem witaminy B<sub>12</sub> potwierdzono niedawno w dwóch metaanalizach [22, 23] (jedna z nich obejmowała 8889 chorych), w których wykazano, że leczenie metforminą wiąże się ze średnią redukcją stężenia witaminy B<sub>12</sub> o 66 pmol/l. Stosowanie tego leku przyczynia się do 2,4-krotnie większego ryzyka niedoboru witaminy B<sub>12</sub> [22].

W niniejszym badaniu wykazano, że związek między stosowaniem metforminy a występowaniem niedoboru witaminy B<sub>12</sub> cechował się wyraźną zależnością od dawki, natomiast czas stosowania metforminy nie miał istotnego wpływu. Ponadto stwierdzono, że dawki większe niż 1000 mg wiązały się niezależnie z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>.

W badaniu kliniczno-kontrolnym [24] najważniejszym czynnikiem ryzyka wystąpienia niedoboru witaminy B<sub>12</sub> było stosowanie dużych dawek metforminy. Każde zwiększenie dawki metforminy o 1 g powodowało

Tabela 4. Inne modele regresji

Modele	Współczynnik	Błąd standardowy	Statystyka Walda	p
Stały	-2,664	0,298	80,131	< 0,001
Metformina > 1000 mg	0,852	0,362	5,531	0,019
ACEI	0,788	0,339	5,404	0,020

ACEI (angiotensin converting enzyme inhibitor) — inhibitor konwertazy angiotensyny

dwukrotne zwiększenie ryzyka wystąpienia niedoboru tej witaminy. Mimo że w niektórych badaniach czas stosowania metforminy również wskazano jako czynnik ryzyka niedoboru witaminy B<sub>12</sub> [7, 24], nie zaobserwowano takiej zależności w przedstawionej analizie. Jednym z powodów, dla których nie stwierdzono związku z czasem stosowania metforminy, może być fakt, że chorzy przyjmowali lek przez średnio 4,6 roku. Przez taki czas mogą być uwalniane zasoby witaminy B<sub>12</sub> zmagazynowane w wątrobie.

Jedyną grupą spośród pozostałych ocenianych leków, w przypadku której wykazano związek z niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, były ACEI. Tej zależności nie wykazano w żadnym z dotychczasowych badań. Wynik ten pokazuje trudności w wykryciu niezależnego efektu metabolicznego metforminy w próbkach pobranych od pacjentów stosujących jednocześnie różne leki. Autorzy sugerują, że możliwy mechanizm prowadzący do wystąpienia niedoboru witaminy B<sub>12</sub> wiąże się ze zmianą wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> u chorych przyjmujących wiele różnych leków, w tym ACEI.

W niniejszej analizie u 41% chorych stwierdzono klinicznie prawdopodobną neuropatię, która została rozpoznana na podstawie obecności dwóch spośród następujących elementów: objawy neuropatii, zaburzenia czucia (czucie wibracji lub ucisku mechanicznego) i brak lub osłabienie odruchu ze ścięgna Achillesa. U 29% pacjentów nie stwierdzono żadnych objawów klinicznych w ocenie pod kątem neuropatii, a u 30% odnotowano tylko jedno kryterium, co sprawia, że rozpoznanie neuropatii jest wątpliwe. Pomimo dużej częstości występowania neuropatii w badanej populacji autorzy stwierdzili, że powikłanie to występowało istotnie rzadziej u chorych przyjmujących metforminę.

Jeśli chodzi o badania przesiewowe pod kątem neuropatii obwodowej, warto zauważyć, że podobnie jak w innych badaniach [25–27] nie stwierdzono istotnego związku między niedoborem witaminy B<sub>12</sub> a klinicznie jawną neuropatią. Chociaż istniało wyraźne powiązanie między stosowaniem metforminy a niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, uzyskane wyniki nie wykazały klinicznego wpływu na główne następstwo tego niedoboru. Kilko autorów stwierdziło zmniejszenie stężenia kobalaminy w surowicy wśród osób stosujących metforminę, ale żaden z nich nie zaobserwował następstw tego niedoboru w postaci klinicznie jawnej neuropatii [9, 25, 28, 29].

## Wnioski

Wyniki przedstawionego badania potwierdzają bezpośredni związek między stosowaniem wysokich dawek metforminy a niedoborem witaminy B<sub>12</sub>, a także sugerują zależność między stosowaniem ACEI a deficytem tej witaminy. Uzyskane rezultaty kwestionują

natomiast hipotezę, zgodnie z którą niedobór witaminy B<sub>12</sub> jest związany ze znacznym wzrostem częstości występowania klinicznie wykrywalnej neuropatii u osób z T2DM. Konieczne są dalsze badania, aby lepiej zrozumieć wpływ metforminy na metabolizm witaminy B<sub>12</sub>, a także zweryfikować kliniczne znaczenie tych obserwacji. Co ważne, badania te mogą się przyczynić do opracowania bardziej skutecznych i tańszych testów przesiewowych dla wszystkich chorych na T2DM przyjmujących metforminę.

## Oświadczenie

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów w związku z niniejszym artykułem. Badanie przeprowadzono zgodnie z brazylijskim prawem. Projekt badania otrzymał zgodę lokalnej komisji bioetycznej — Vila Velha University, *Plataforma Brasil* (Brazil Platform), numer 1.328.545.

## PIŚMIENNICTWO

- Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 97(3): 359–367, doi: [10.1016/j.diabres.2012.06.001](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.06.001), indexed in Pubmed: [22770998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22770998/).
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2013. *Diabetes Care.* 2013; 36(Suppl 1): S11–S66, doi: [10.2337/dc13-S011](https://doi.org/10.2337/dc13-S011), indexed in Pubmed: [23264422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23264422/).
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32(1): 193–203, doi: [10.2337/dc08-9025](https://doi.org/10.2337/dc08-9025), indexed in Pubmed: [18945920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18945920/).
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711–1721, doi: [10.2337/dc06-9912](https://doi.org/10.2337/dc06-9912).
- Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, et al. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J.* 1971; 2(5763): 685–687, doi: [10.1136/bmj.2.5763.685](https://doi.org/10.1136/bmj.2.5763.685), indexed in Pubmed: [5556053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5556053/).
- Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, et al. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med.* 2009; 22(5): 528–534, doi: [10.3122/jabfm.2009.05.090044](https://doi.org/10.3122/jabfm.2009.05.090044), indexed in Pubmed: [19734399](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19734399/).
- Ko SH, Ahn YB, Song KH, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci.* 2014; 29(7): 965–972, doi: [10.3346/jkms.2014.29.7.965](https://doi.org/10.3346/jkms.2014.29.7.965), indexed in Pubmed: [25045229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25045229/).
- Niafar M, Hai F, Porhomayon J, et al. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015; 10(1): 93–102, doi: [10.1007/s11739-014-1157-5](https://doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5), indexed in Pubmed: [25502588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502588/).
- de Jager J, Kooy A, Lehert P, 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, doi: [10.1136/bmj.c2181](https://doi.org/10.1136/bmj.c2181), indexed in Pubmed: [20488910](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488910/).
10. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc.* 1994; 69(2): 144–150, doi: [10.1136/bmj.c2181](https://doi.org/10.1136/bmj.c2181), indexed in Pubmed: [8309266](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8309266/).
  11. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, et al. Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin B12) and folate deficiency. *FASEB J.* 1993; 7(14): 1344–1353, indexed in Pubmed: [7901104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7901104/).
  12. Green R, Kinsella LJ. Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology.* 1995; 45(8): 1435–1440, doi: [10.1212/wnl.45.8.1435](https://doi.org/10.1212/wnl.45.8.1435), indexed in Pubmed: [7644036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7644036/).
  13. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, et al. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65(6): 822–827, doi: [10.1136/jnnp.65.6.822](https://doi.org/10.1136/jnnp.65.6.822), indexed in Pubmed: [9854956](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9854956/).
  14. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology.* 1993; 43(4): 817–824, doi: [10.1212/wnl.43.4.817](https://doi.org/10.1212/wnl.43.4.817), indexed in Pubmed: [8469345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8469345/).
  15. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, et al. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology.* 1995; 45(6): 1115–1121, doi: [10.1212/wnl.45.6.1115](https://doi.org/10.1212/wnl.45.6.1115), indexed in Pubmed: [7783874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7783874/).
  16. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008; 120(1): 1–34, doi: [10.1016/j.pharmthera.2008.05.005](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005), indexed in Pubmed: [18616962](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18616962/).
  17. Bell DS. Nondiabetic neuropathy in a patient with diabetes. *Endocr Pract.* 1995; 1(6): 393–394, doi: [10.4158/EP.1.6.393](https://doi.org/10.4158/EP.1.6.393), indexed in Pubmed: [15251565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15251565/).
  18. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.* 1993; 36(2): 150–154, doi: [10.1007/bf00400697](https://doi.org/10.1007/bf00400697), indexed in Pubmed: [8458529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8458529/).
  19. Moreira R, Castro A, Papelbaum M, et al. Tradução para o português e avaliação da confiabilidade de uma escala para diagnóstico da polineuropatia distal diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49(6): 944–950, doi: [10.1590/s0004-27302005000600014](https://doi.org/10.1590/s0004-27302005000600014).
  20. Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC, et al. International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012; 28(Suppl 1): 225–231, doi: [10.1002/dmrr.2253](https://doi.org/10.1002/dmrr.2253), indexed in Pubmed: [22271742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271742/).
  21. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, et al. Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33(10): 2285–2293, doi: [10.2337/dc10-1303](https://doi.org/10.2337/dc10-1303), indexed in Pubmed: [20876709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20876709/).
  22. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, et al. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015; 10(1): 93–102, doi: [10.1007/s11739-014-1157-5](https://doi.org/10.1007/s11739-014-1157-5), indexed in Pubmed: [25502588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25502588/).
  23. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016; 42(5): 316–327, doi: [10.1016/j.diabet.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.03.008), indexed in Pubmed: [27130885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130885/).
  24. Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, et al. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med.* 2006; 166(18): 1975–1979, doi: [10.1001/archinte.166.18.1975](https://doi.org/10.1001/archinte.166.18.1975), indexed in Pubmed: [17030830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030830/).
  25. Beulens JWW, Hart HE, Kuijs R, et al. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol.* 2015; 52(1): 47–53, doi: [10.1007/s00592-014-0597-8](https://doi.org/10.1007/s00592-014-0597-8), indexed in Pubmed: [24908579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24908579/).
  26. de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, et al. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med.* 2013; 71(7): 386–390, indexed in Pubmed: [24038568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24038568/).
  27. Dunstan DF, Rees JA, Chen S, et al. An observational study of the effect of metformin on B12 status and peripheral neuropathy. *Br J Diabetes Vascular Dis.* 2012; 12: 189–193, doi: [10.1016/j.dsx.2017.08.014](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.014).
  28. Obeid R, Jung J, Falk J, et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie.* 2013; 95(5): 1056–1061, doi: [10.1016/j.biochi.2012.10.028](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2012.10.028), indexed in Pubmed: [23168250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168250/).
  29. Greibe E, Trolle B, Bor MV, et al. Metformin lowers serum cobalamin without changing other markers of cobalamin status: a study on women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients.* 2013; 5(7): 2475–2482, doi: [10.3390/nu5072475](https://doi.org/10.3390/nu5072475), indexed in Pubmed: [23857221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23857221/).