

## Frecuencia de consumo inadecuado de vitamina B12 y sus niveles séricos en personas con diabetes mellitus tipo 2 tratadas con metformina en centros de salud de la Provincia de Buenos Aires

### *Frequency of inadequate consumption of vitamin B12 and its serum levels in people with diabetes mellitus type 2 under metformin treatment in health centers of the Province of Buenos Aires*

Gabriela G. Márquez<sup>1,2</sup>, María Amelia Linari<sup>1</sup>, Natalia De Elia<sup>1,3</sup>, Dayani Toledo Rosales<sup>1</sup>, Alejandra E. Cáceres Insfran<sup>1</sup>, Velia A. Löbbe<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** el uso prolongado de metformina y la carencia de consumo de vitamina B12 (B12) pueden provocar su déficit en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2).

**Objetivos:** analizar la frecuencia de consumo insuficiente de B12 según: características personales, datos antropométricos, de laboratorio y uso de metformina; asociar niveles séricos de cobalamina con dosis y tiempo de metformina; establecer la relación entre la ingesta de B12 y los niveles séricos.

**Materiales y métodos:** diseño transversal. Mediante encuesta de frecuencia de consumo de alimentos fuente de B12 en 200 pacientes tratados con metformina por más de 18 meses. Se analizaron datos clínicos, antropométricos, de laboratorio, tiempo y dosis de metformina, en dos centros de salud de la Provincia de Buenos Aires.

**Resultados:** el porcentual de consumo deficiente fue del 29%. Se registró un 47,5% de desocupación que alcanzó un déficit de ingesta del 32,6%. Se midió B12 sérica en el 65% de la muestra y un 53,8% de los valores fue anormal (0,8% en niveles deficientes o bajos y 23% en niveles normal-bajo), observándose asociación significativa a dosis de metformina  $\geq 1.500$  mg. Las deficiencias de consumos de B12 ( $<2,4$   $\mu\text{g}/\text{día}$ ) fueron casi cuatro veces mayores en el grupo con menor recuento eritrocítico (76,9 % vs 18,5%;  $p<0,001$ ). El volumen corpuscular medio (VCM) y el recuento de plaquetas arrojaron datos estadísticamente significativos.

**Conclusiones:** si bien el 29% de la muestra exhibió consumo vitamínico deficiente, el 90% de los pacientes con déficit sérico registró ingestas adecuadas de B12. Dado que se trató de un diseño transversal, donde no pudo evaluarse causalidad, en pacientes intervenidos farmacológicamente con metformina se sugiere considerar su impacto en situaciones deficitarias.

**Palabras clave:** encuesta de consumo; dosaje sérico de B12; diabetes mellitus tipo 2; metformina.

#### ABSTRACT

**Introduction:** the prolonged use of metformin and the lack of consumption of vitamin B12 can cause its deficit, in T2D.

**Objectives:** to analyze the frequency of insufficient consumption of vitamin B12 according to: personal characteristics, anthropometric and laboratory data, and use of metformin; associate serum cobalamin levels with metformin dose and time; establish a relationship between B12 intake and serum levels.

**Materials and methods:** cross-sectional design. Through a survey of the frequency of consumption of food sources of B12 in 200 patients treated with metformin for more than 18 months. Clinical, anthropometric, laboratory data, time and dose of metformin were analyzed in 2 health centers in the Province of Buenos Aires.

**Results:** the percentage of deficient consumption was 29%. 47.5% of unemployment was registered, which reached an intake deficit of 32.6%. Serum B12 was measured in 65% of the sample where 53.8% of values were abnormal (0.8% in deficient levels) and 23% at levels normal lower cut-off point, with a significant association being observed at doses of metformin  $\geq 1,500$  mg. Deficiencies in B12 intake ( $<2.4$   $\mu\text{g}/\text{day}$ ) were almost 4 times higher in the group with the lowest erythrocyte count (76.9% vs 18.5%;  $p<0.001$ ). The MCV and platelet count yielded statistically significant data.

**Conclusions:** although 29% of the sample exhibited poor vitamin intake, 90% of patients with serum deficiency had adequate intakes of vitamin B12. Given that it is a cross-sectional design, where causality cannot be evaluated, it is suggested: in patients undergoing pharmacological intervention with metformin, consider the impact of this in deficient situations.

**Key words:** consumption survey; serum B12 dose; type 2 diabetes mellitus; metformin.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (43-50)

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2022; Vol. 56 (43-50)

<sup>1</sup> Carrera de Médico especialista en Nutrición, Facultad de Medicina, Instituto Universitario, Fundación Barceló, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Centro de Salud Héroes de Malvinas N° 8 San Andrés, Municipalidad de San Martín, Provincia de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Centro de Salud Ernesto Sábato, Municipalidad de Berazategui, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Amelia Linari

E-mail: marimelina@yahoo.com

Fecha de trabajo recibido: 07/01/22

Fecha de trabajo aceptado: 04/03/22

**Conflictos de interés:** las autoras declaran que no existe conflicto de interés

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las patologías crónicas más frecuentes en Latinoamérica y en el mundo<sup>1</sup>. En general, se estima que a nivel mundial en la actualidad viven 366 millones de pacientes con DM y se espera que en 2030 esta cifra ascienda a 552 millones<sup>2</sup>.

La metformina es el fármaco de primera línea y el más utilizado a nivel global en el tratamiento de la DM2<sup>3</sup>, según lo recomendado por la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, la Asociación Latinoamericana de Diabetes y la Asociación Americana de Diabetes<sup>4</sup>.

La mayoría de los efectos secundarios asociados con la metformina es leve<sup>5</sup>. Sin embargo, distintas publicaciones demuestran que reduce la absorción de la B12, y se evidencia una disminución en su concentración sérica de entre el 10 y el 30%<sup>6-7</sup>, siendo esta vitamina un micronutriente esencial en múltiples vías metabólicas del sistema nervioso central y en la generación de la serie roja.

En la valoración del estado nutricional, la anamnesis es un proceso indispensable para establecer el grado de cumplimiento de los requerimientos nutricionales<sup>8</sup>.

Por su sencillez y bajo costo, el mejor método para estimar el consumo alimentario es el cuestionario de frecuencia de ingesta alimentaria (CFIA), dado que al suministrar la información global del consumo durante un amplio lapso, brinda la posibilidad de una correcta categorización de los individuos según los niveles de consumo<sup>9</sup>. De esta manera, el CFIA es una alternativa a implementar en estudios epidemiológicos en el ámbito nacional e internacional<sup>10</sup>.

La B12 se encuentra naturalmente en una amplia variedad de alimentos de origen animal y en ciertos productos fortificados. Según la *Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO) Expert Consultation*<sup>11</sup>, su ingesta diaria recomendada para el grupo poblacional estudiado es de 2,4 µg/día. Aunque existen discrepancias sobre los puntos de corte de las determinaciones séricas de B12<sup>12,13</sup>, diversos autores propusieron distintas categorías de niveles: normales (>300 pg/ml), normal-bajo (201-300 pg/ml) y deficientes (<200 pg/ml)<sup>14</sup>.

El déficit de B12 provoca alteraciones hematológicas, cardiovasculares y neuropsiquiátricas. Las manifestaciones hematológicas son principalmente macrocitosis (con o sin anemia) e hipersegmentación de neutrófilos, y pueden ser precedidas por manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>15-16</sup>.

## OBJETIVOS

Esta investigación tuvo por objetivos: estimar la frecuencia de consumo insuficiente de B12 según edad, sexo, estado civil, años de uso de metformina, índice de masa corporal (IMC), nivel educativo, ocupación y datos del hemograma; determinar los niveles séricos de cobalamina, relacionarlos con dosis y tiempos de uso de metformina; y establecer la relación entre la ingesta de B12 y sus niveles séricos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño

Estudio de corte transversal, cuantitativo con datos primarios.

### Muestra

La obtención de los datos se realizó desde el 1° de septiembre de 2020 al 28 de febrero de 2021, en los Centros de Atención Primaria de Héroes de Malvinas (CAPS 8) y en el Centro de Integración Comunal Ernesto Sábato, ambos ubicados en la Provincia de Buenos Aires. Fue una muestra no probabilística sobre el total de los pacientes con DM2 que consultaron en el período referido, incluidos según los criterios y que a su vez cumplieran con el reparo ético y firmaran el consentimiento informado.

Previamente se estimó un cálculo muestral según las características y demanda de la población estudiada en los centros de atención (n de 200 y 250) para dicho período. Dado el contexto de pandemia por SARS-CoV-2, resultó una muestra de 200 personas con diagnóstico de DM2 de entre 35 a 75 años, bajo tratamiento con metformina por más de 18 meses, que asistió de manera espontánea o con turno a la consulta médica. Los estudios de laboratorio se solicitaron al momento de la inclusión al estudio.

Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de gastrectomías, cirugía bariátrica y/o cirugías intestinales; veganos o vegetarianos estrictos; tratamiento en los últimos 6 meses con suplementos de B12 sola o combinada, empleo de fenitoína, colchicina, isoniazida, hidralazina, metotrexato e inhibidores de la bomba de protones (IBPs); consumo de alcohol regular; enfermedad de Crohn, enfermedad celíaca, insuficiencia renal crónica, cáncer, tuberculosis intestinal; embarazo, y personas con trastorno cognitivo o psiquiátrico clínicamente detectable.

Se realizaron 200 encuestas de ingesta de alimentos ricos en B12 que se adaptaron de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos perteneciente a la Universidad de Harvard (cues-

cionario Willet) utilizado inicialmente entre 1950 y 1970<sup>17</sup>, y cuyo diseño consistió en un CFIA semicuantitativo para valorar la ingesta usual de alimentos y macronutrientes. Sobre la base de esta adaptación, se tomó en cuenta una versión acotada de la Universidad de Antioquia (Colombia, 2011)<sup>18</sup>. De esta última versión, posteriormente, se referenciaron los grupos alimentarios por ser fuente de B12 de: lácteos, huevos, carnes y derivados. Los datos de contenido de cobalamina en los distintos alimentos se obtuvieron de la Tabla de Composición Química del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP) y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS)<sup>11</sup>. En cada alimento se consideró el promedio de contenido de B12 resultante de cada uno de los procedimientos de cocción.

Para cada participante se completó una planilla con: datos demográficos (edad, sexo, estado civil, nivel de educación y situación laboral) y variables de consumo de alimentos con contenido de B12 (lácteos y derivados, huevos y carnes). Dentro de las variables clínicas y de laboratorio, se determinaron: años de diagnóstico de DM2, dosis y años de uso de metformina, IMC, dosaje de ácido fólico, hemograma completo, recuento de glóbulos rojos, volumen corpuscular medio (VCM), hematocrito (HTO), hemoglobina (Hb) y recuento de plaquetas, diagnóstico de anemia y medicación (solo metformina, o metformina asociada con insulina u otros agentes antidiabéticos). Por último, se incluyó la variable de dosaje sérico de B12 (por inmunoanálisis con partículas de látex recubiertas con factor intrínseco y detección por quimioluminiscencia magnética; se utilizó vitamina B12 II calset cobas Roche, aprobado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica -ANMAT-), y años de uso y dosis de metformina (<1.500 mg o ≥1.500 mg).

### Reparo ético

Se solicitó autorización al Comité de Ética de ambos municipios y a los directores de los distintos CAPS para acceder a los datos y encuestar a los pacientes de acuerdo a lo establecido por la Ley 25.326 de protección de datos personales. Se invitó a participar a personas con DM2 que reunieran criterios de inclusión y firmaran el consentimiento informado según la declaración de Helsinki (salvo en el caso de aquellas que fueron entrevistadas de manera remota y dieron su consentimiento de manera verbal). En todos los pacientes que presentaron déficit constatado de B12, se realizó el trata-

miento dietético y médico indicado para dicha carencia. Se respetó la confidencialidad de los datos.

### Análisis estadístico

Se utilizaron los programas estadísticos Excel y STATA para el análisis de los resultados. Para la comparación de variables cuantitativas de los dos grupos, se empleó el test de t y el de Mann Whitney. Para las variables categóricas, se empleó chi<sup>2</sup> con corrección de Fisher. En todos los casos se consideró significativa la probabilidad de p<0,05.

### RESULTADOS

Se incluyeron 200 pacientes con una media etaria de 56,9±9,03 años, de los cuales 131 fueron mujeres (65,5%).

La frecuencia del déficit de B12 a partir de alimentos fuente en toda la muestra fue del 29% (n=58/200). La media de consumo de lácteos y derivados fue de 0,9 µg (±0,64) en el sexo femenino y levemente mayor en masculino: 1,0 µg (±0,8). La media de ingesta a partir del consumo de carnes y huevos correspondió a 2,5 µg (±1,8) en el sexo femenino y a 3,5 µg (±3,4) en el masculino. Es decir que, en ambos casos, no se encontraron diferencias significativas por sexo.

Por el contrario, al valorar el consumo total de alimentos fuente de B12 entre el sexo femenino (3,5 µg [±1,9]) y el masculino (4,5 µg [±3,4]), la diferencia entre varones y mujeres fue marginalmente significativa (test de Mann Whitney; p=0,0452) (Tabla 1, Gráfico 1).

El 30,5% de las mujeres (n=40/131) presentó bajo consumo de B12 en comparación con el 17,3% (n=12/69) de los varones; la diferencia resultó estadísticamente significativa (chi<sup>2</sup>; p=0,04).

Resultó estadísticamente significativa la relación entre la ingesta de B12 a partir de alimentos fuente y el nivel de ocupación: valores de p fueron menores a 0,05. Se destacó el hallazgo del 47,5% de desocupación en la muestra estudiada (n=95/200) y dentro de este grupo el mayor porcentaje del déficit de consumo de B12: 32,6% (n=31/95).

El promedio de la edad poblacional del grupo de consumo <2,4 µg/día fue de 58,3 años (±9,05) y el de consumo adecuado (≥2,4 µg/día) de 56,3 años (±9,03). No se encontraron diferencias significativas, así como tampoco entre la ingesta de B12 a partir de alimentos fuente y las variables de rango etario, estado civil, años de diagnóstico de DM2, años de uso de metformina, nivel educativo e IMC.

Se observó que el nivel de educación alcanza-

do de la muestra correspondió mayoritariamente a la escolaridad primaria: 47,5% (n=95/200) y secundaria: 42% (n=82/200).

Dentro de las variables clínicas a detallar, resultó un porcentaje elevado de obesidad y sobrepeso según IMC: 72% (n=144/200) y 22% (n=44/200), respectivamente. Al sumar ambas categorías, el porcentaje se elevó al 94% (n=188/200).

Sobre 130 encuestados (el 65% de la muestra) se realizó el dosaje sérico de B12. La frecuencia de déficit sérico de B12 (<200 pg/dl) fue del 30,8% (40/130). Dado que el porcentaje de dosajes que demostró valores en rango normal-bajo (201-300 pg/dl) fue del 23% (30/130), la suma de ambos valores (bajos y normal-bajo) correspondió a un total de 53,8% de dosajes deficientes de B12 (Gráfico 2).

Del total de pacientes que presentó deficiencia de B12, 36 (90% de la muestra con déficit sérico) registraron consumo adecuado; esto hace cuestionarse sobre la intervención y el uso de metformina (Tabla 2).

Según los años de uso de metformina, se esta-

blecieron tres grupos: <5 años, entre 5-10 años y >10 años. A su vez, se comparó el déficit sérico de B12 en cada uno de los grupos mencionados. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre ninguno de los grupos mencionados por años de consumo. Cuando se analizó la situación en los dos grupos según dosis de metformina (<1.500 y ≥1.500 mg/d), se estableció una diferencia estadísticamente significativa (test de Pearson  $\chi^2$ ;  $p=0,034$ ).

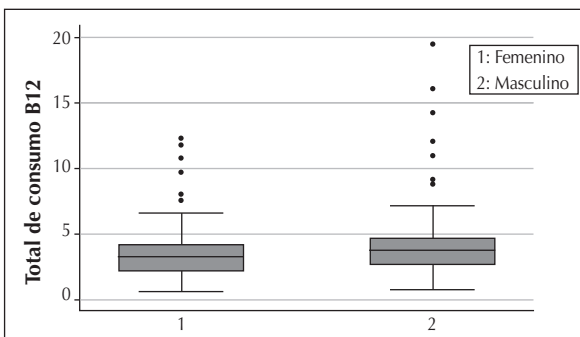
Los datos del hemograma fueron: recuento de glóbulos rojos ( $p<0,001$ ), VCM ( $F<0,001$ ), hematocrito ( $p=0,022$ ) hemoglobina ( $p<0,001$ ), recuento de plaquetas ( $F<0,001$ ) y anemia ( $p=0,018$ ), en función del consumo de B12 se observó una diferencia estadísticamente significativa (test  $\chi^2$  y Fisher).

Con respecto al empleo o no de otros fármacos asociados con la metformina, resultó: un 46% (n=92/200) de la muestra en tratamiento con metformina e insulina, un 29,5% (n=59/200) con metformina sola, y un porcentaje casi similar de 24,5% (n=49/200) empleaba metformina + antidiabéticos orales (ADO).

Consumo ( $\mu\text{g}/\text{día}$ )	Femenino (n=131)	Masculino (n=69)	p
Consumo total de a partir de alimentos fuente: media (SD) mediana (rango)	3,5 ( $\pm 1,9$ ) 3,2 (0,6-12,2)	4,5 ( $\pm 3,4$ ) 3,7 (0,7-19,41)	$p=0,045$
Consumo a partir de lácteos y derivados: media (SD) mediana (rango)	0,9 ( $\pm 0,64$ ) 0,9 (0-4,1)	1,0 ( $\pm 0,8$ ) 1,0 (0-4,1)	$p=0,477$
Consumo a partir de huevos y carnes: media (SD) mediana (rango)	2,5 ( $\pm 1,8$ ) 2,3 (0,27-11,9)	3,5 ( $\pm 3,4$ ) 2,3 (0,4-18,2)	$p=0,419$

Elaboración propia.

**Tabla 1:** Consumo de B12 según sexo discriminando la fuente alimentaria (lácteos y sus derivados vs huevos y carnes).



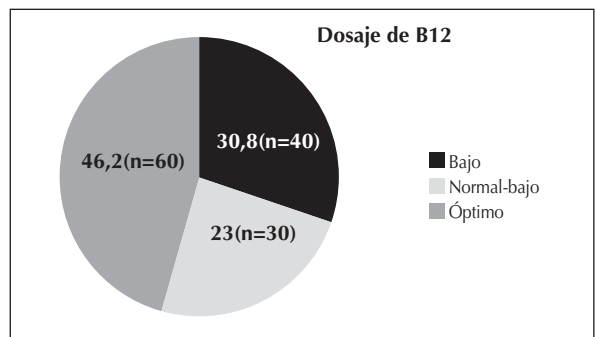
Elaboración propia  
\* $p=0,0452$ .

**Gráfico 1:** Consumo total de B12 según sexo (Box plot).

	<2,4 $\mu\text{g}/\text{día}$ ; n= (%)	≥2,4 $\mu\text{g}/\text{día}$ ; n= (%)
Dosaje sérico bajo (<200 pg/dl) de B12 n=40 (30,8)	4 (10)	36 (90)

Elaboración propia.

**Tabla 2:** Consumo de B12 en pacientes con dosajes vitamínicos bajos.



Elaboración propia.

**Gráfico 2:** Frecuencia de déficit sérico de B12, según clasificación del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES).

## DISCUSIÓN

La frecuencia de consumo deficiente de B12 en el trabajo resultó del 29%. Estos resultados concuerdan con los del estudio realizado en Santiago de Chile (2018), donde se indagó acerca de la ingesta de B12 a 250 adultos mayores de 60 años de ambos sexos, y se observó un 22% de déficit. No obstante, a diferencia de nuestro estudio, la población fue de adultos mayores sanos, y el consumo deficiente de alimentos fuente correspondió a carnes y huevos. En la evidencia encontrada, los autores sugieren que estos resultados pueden deberse a trastornos de la masticación, intolerancia digestiva, restricción dietética o por su elevado costo<sup>18</sup>.

En otro estudio de corte transversal, en la población general se compararon fuentes dietéticas de B12 con valores plasmáticos de B12, homocisteína y ácido metilmalónico utilizando un CFIA. En las diferentes mediciones de dicha vitamina se halló una diferencia significativa relacionada con el aumento de consumo del 12,2% provenientes de lácteos y del 11,2% de pescados, pero no así con la ingesta de carnes y huevos. La conclusión de los investigadores noruegos fue que la B12 estaría más biodisponible en productos lácteos que en carnes y huevos. El déficit sérico de B12 detectado fue del 19,8%, considerando como cifra de corte de déficit a los valores séricos menores a 200 pg/dl<sup>19-20</sup>.

Otros autores señalaron pérdidas considerables de B12 durante el procesamiento y preparación de la leche. En efecto, el hervido durante 2-5 minutos resulta en pérdidas del 30% del contenido vitamínico<sup>21</sup>.

Es importante destacar que los trabajos mencionados anteriormente analizaron el consumo de B12 en la población general. A la fecha, no se encontró evidencia científica validada que estudiara en individuos con DM2 el consumo de alimentos fuente bajo tratamiento con metformina y su asociación con carencias o déficit séricos.

En nuestro país, según la encuesta del Centro de Estudios sobre Nutrición Infantil (CESNI), el consumo aparente de alimentos y bebidas se ha modificado en las dos últimas décadas, destacándose la disminución de lácteos y carne vacuna, y el aumento de harinas y productos cárnicos semielaborados<sup>22</sup>.

En nuestro trabajo, el promedio de consumo total de alimentos fuente de B12 correspondió a 3,5 ( $\pm$ 1,9)  $\mu$ g/día en mujeres y de 4,5 ( $\pm$ 3,4)  $\mu$ g/día en varones, observándose valores similares a los datos bibliográficos de consumo encontrados en la población general. Además, en nuestra investigación detectamos di-

ferencias marginalmente significativas de ingesta de alimentos fuente de B12 según sexo. En el caso del aporte de B12 a partir del grupo de huevos y carnes fue de 2,5 y 3,5  $\mu$ g/día respectivamente. Consideramos que la mayor preferencia por el consumo de huevos y diversas carnes sobre el de lácteos y derivados, podría obedecer a hábitos propios de esta población adulta y/o a razones de tipo económico.

Brouwer et al., en un estudio de corte transversal sobre adultos sanos mayores de 65 años, mencionaron que las ingestas de alimentos fuente de B12 eran significativamente más altas en los varones respecto de las mujeres<sup>23</sup>. Estos resultados coinciden con nuestro estudio, en el cual se obtuvo un déficit de consumo de este tipo de alimentos, que en el sexo femenino fue del 30,5% y en el masculino del 17,4%. De todos modos, al comparar trabajos hay que considerar que pueden existir diferencias geográficas, culturales y económicas. Se puede apreciar que, por rango etario, el porcentaje de déficit de consumo de B12 en la muestra se incrementó de los 35 a 65 años, pero en el grupo de pacientes de mayor edad (66 a 75 años) esta tendencia se interrumpió. En efecto, los porcentajes de déficit intrarrango se ubicaron entre el 16,7 y 34,2%, entre los 35 y 65 años, mientras que en el grupo etario de mayor edad correspondieron al 22,9%. Estos valores no coincidieron con los resultados de otros trabajos realizados en adultos mayores, donde se encontró un mayor déficit en este grupo<sup>19</sup>. Por lo tanto, consideramos que nuestros resultados pueden deberse a un sesgo de muestreo.

El análisis de consumos deficientes dentro de cada categoría de niveles de educación demostró que donde hubo mayor porcentaje de deficiencia fue en las de escolaridad primaria y secundaria (28,4% y 26,2% respectivamente), en tanto los pacientes con niveles educativos terciario y universitario presentaron un 12,5% de déficit. No obstante, no pueden hacerse inferencias por el bajo tamaño de la muestra.

Con respecto al nivel de ocupación, los mayores déficits de consumo de B12 se presentaron en el grupo de desocupados (32,6%) y en el de jubilados, pensionados o con discapacidad (28,6%); esta relación significativa se correlaciona con datos del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC)<sup>24</sup>. Este trabajo se realizó durante la pandemia de SARS-CoV-2; tal vez sea un motivo importante en el elevado hallazgo de desocupación en la población estudiada: 47,5%. Probablemente esto explique

el mayor porcentaje del déficit de consumo de B12, 32,6%, correlacionándose con los datos del INDEC.

Otro estudio sobre el impacto de la COVID-19 en los hogares del Gran Buenos Aires entre agosto y octubre de 2020 arrojó resultados sobre la desocupación del 42,6%, registrando problemas de desempleo para al menos uno de los integrantes de cada núcleo familiar. Según datos del INDEC, en los últimos meses el impacto en los hábitos alimentarios de los hogares trajo como consecuencia una posible reducción en la capacidad de compra. En efecto, el 33,8% de los hogares relevados declaró que, por razones económicas, tuvo que reducir el consumo de al menos uno de los siguientes alimentos: carne vacuna, otras carnes, verduras frescas o leche. La principal reducción correspondió a la carne vacuna<sup>25</sup>. Datos similares se hallaron en nuestro estudio, registrando 32,6% de déficit en ese mismo período.

En un estudio transversal en 2019, en el Hospital Británico de Buenos Aires, se encontró una deficiencia bioquímica de B12 del 8% (nivel sérico  $\leq 196$  pg/ml), sin deficiencia de folatos. El déficit vitamínico se presentó con mayor frecuencia en los pacientes que recibían dosis de metformina mayores a 1.850 mg/día, aunque no fue estadísticamente significativo<sup>25</sup>. Comparado con los resultados de nuestro trabajo, la diferencia (30,8%) respecto del grupo del Hospital Británico podría explicarse por las características propias de su población, la cual contaba con obra social o prepaga, pertenecía en términos generales a la clase media alta y con una mayor accesibilidad alimentaria<sup>26</sup>. En este caso (Gran Buenos Aires), la gran mayoría de los participantes pertenecía a clase media baja y carecía de obra social.

En nuestra investigación, se realizaron dosajes séricos de B12 en 130 del total de 200 participantes, lo que correspondió al 65% de la muestra. En estos mismos pacientes también se dispuso del dosaje de ácido fólico, el cual resultó normal en todos los casos. Por lo contrario, no evaluamos niveles de ácido metilmalónico, ni de homocisteína por tratarse de reactivos costosos y no disponibles en nuestros centros. Luego se analizó la presencia de déficit de B12 según el nivel de consumo de metformina:  $< 1.500$  y  $\geq 1.500$  mg/día, y se halló que, a mayor dosis de metformina, mayor era la deficiencia sérica de B12, resultando una relación estadísticamente significativa. Por otra parte, el dosaje deficiente de B12 en el grupo poblacional con dosis mayores de metformina pudo agregar un ele-

mento más a considerar frente pacientes con DM2 y neuropatía, en el cual esta complicación podría tener un doble origen: el propio de la enfermedad y el carencial, asociado o no con el primero.

También se estableció la deficiencia sérica de B12 en pacientes con consumo adecuado de la misma. Este porcentaje, correspondiente al 27,7% ( $n=36/130$ ) de frecuencia, podría atribuirse al uso de metformina, dado que por los criterios de exclusión quedan descartadas otras eventuales causas de déficit de B12.

En un estudio coreano de corte transversal (2019), en individuos tratados con metformina, se comprobó una prevalencia de déficit sérico de B12 del 22,2%. Los autores concluyeron que la metformina en dosis superiores a 1.500 mg/día sería un factor importante relacionado con dicha deficiencia<sup>27</sup>.

Otro estudio argentino de corte transversal (2020), realizado en el Hospital Churrucá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, determinó que los usuarios de metformina tenían valores significativamente más bajos en el dosaje sérico de B12. Los autores utilizaron la clasificación del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) y dividieron en usuarios de  $< 1.000$  y  $\geq 1.000$  mg/día. Este último grupo presentó una deficiencia sérica de B12 intragrupo del 69,5%<sup>28</sup>, muy superior a la detectada en nuestro trabajo. En nuestro caso dividimos a la población en usuarios de metformina  $< 1.500$  y  $\geq 1.500$  mg/día, y en el último grupo obtuvimos un déficit sérico de B12 del 33,3%. Al igual que en el grupo de Soutelo et al., se observó asociación entre la dosis de metformina y la deficiencia sérica de B12 ( $p=0,034$ ), sin asociación con el tiempo de exposición de metformina.

En nuestro trabajo de investigación se descubrió que cuando se analizan los consumos de B12 menores de 2,4  $\mu\text{g/día}$  en relación a la categoría de recuento de glóbulos rojos, las deficiencias de consumo son casi cuatro veces mayores en el grupo con menor recuento eritrocítico (76,9 % vs 18,5%;  $p<0,00i$ ).

Tanto el VCM ( $F<0,00i$ ) como el HTO ( $p=0,022$ ), la Hb ( $F<0,00i$ ) y el recuento de plaquetas ( $F<0,00i$ ) arrojaron datos estadísticamente significativos, pero las variables presentaron datos muy dispersos.

En algunos trabajos como en el de Corea (2019)<sup>27</sup>, en pacientes con metformina, se destacó que la importancia clínica de la deficiencia de B12 radica en la anemia megaloblástica y la neuropatía. En nuestro estudio, la anemia fue un factor significativo relacionado con la deficiencia de B12 ( $p=0,018$ ), pero hubo pocos pacientes con

anemia megaloblástica típica (VCM >100 fL). Esto pudo deberse a varios factores, como la edad y la nutrición, que influyen en la deficiencia de dicha vitamina, junto con otros, como la anemia por deficiencia de hierro y las enfermedades crónicas.

En el trabajo de Chan et al. (2007), se encontró que el 30% de los pacientes con anemia tenía deficiencia de B12 con VCM normal<sup>29</sup>, coincidiendo con Aroda et al. (2016), donde se observó que la alteración del VCM ocurriría en forma tardía. Por este motivo, sugieren que ante la sospecha de carencia de B12 debe solicitarse su dosaje sérico<sup>30</sup>.

Dado que el diseño de nuestro estudio fue de corte transversal no pudo atribuirse la relación causal, pero nuestros resultados fueron disparadores al asociar, por ejemplo, la deficiencia de B12 con la anemia. Del total de la muestra, solo el 15% de los participantes presentó anemia, de los cuales el 70% registró déficit de consumo de B12.

En un metaanálisis se evaluó el déficit de B12 y anemia, y se confirmó que las personas que tomaban metformina tenían un riesgo significativamente mayor de deficiencia de B12 que aquellas que no la utilizaban y, por primera vez, se demostró que el uso de metformina se asocia con el riesgo de anemia moderada en individuos con DM2. Este hallazgo fue concordante a dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), y se replicó en un estudio del mundo real de datos recopilados de forma rutinaria. Además, en este gran estudio poblacional observacional, con un período máximo de seguimiento de casi 20 años, se comprobó que el empleo de 1 g/día de metformina se asociaba con un 2% más de riesgo de anemia moderada por año de uso<sup>31</sup>.

En relación al recuento plaquetario, los valores fueron normales en el 99% de nuestra muestra.

En el presente trabajo, el relevamiento de la medicación, discriminando entre metformina sola o metformina asociada, demostró que el grupo mayoritario fue el de metformina e insulina: 46% (n=92/200). Otros estudios, a diferencia del nuestro, compararon la deficiencia sérica de dosaje de B12 en relación a diferentes fármacos antidiabéticos. En una revisión sistemática, se concluyó que las concentraciones séricas de B12 fueron significativamente más bajas en los pacientes tratados con metformina que en quienes recibieron placebo u otros fármacos antidiabéticos<sup>32</sup>.

### Limitantes

Dado el período de recolección de datos durante la pandemia SARS-CoV-2 y el contexto que

esta implicó, realizar el dosaje sérico de B12 fue factible en solo el 65% de la muestra (n=130/200). En este estudio, la frecuencia del déficit sérico de B12 (<200 pg/dl) fue de 30,8% (40/130); posiblemente en otro contexto social y de menor impacto en costos se podría haber recolectado el total de la muestra calculada y acceder a mayores mediciones de B12 por laboratorio. Por similares razones, incluso por su costo, no se contó con reactivos para medir en forma sérica: cobalamina, ácido metilmalónico (marcador específico) y homocisteína.

### CONCLUSIONES

La frecuencia encontrada sobre el consumo deficiente de B12 fue del 29%. Dado que el 90% de los pacientes con déficit sérico registró consumo adecuado de B12, podría atribuirse el rol de la metformina en relación al estado deficitario, ya que los criterios de exclusión descartaron otras eventuales causas de déficit de B12. El consumo total de alimentos fuente de B12, en el sexo femenino y masculino, arrojó una diferencia marginalmente significativa (p 0,045); la amplia dispersión muestral no permitió obtener una conclusión terminante. No puede subestimarse que el 65,5% de la muestra correspondió a mujeres; de ellas, el 30,5% tuvo bajo consumo de B12 en comparación con el 17,3% de los varones, lo que denotó una diferencia significativa.

Los usuarios de dosis de metformina  $\geq 1.500$  mg/día presentaron mayor deficiencia sérica de B12, en comparación con quienes emplearon dosis <1.500 mg/día. Esto resultó en una asociación estadísticamente significativa, a diferencia de lo observado con el tiempo de exposición a la misma.

En nuestro estudio, solo el 15% de los participantes presentó anemia; de ellos, el 70% registró deficiencia de consumo de B12. Aunque la deficiencia de B12 fue un factor relacionado con la anemia, pudieron existir otros como la anemia por deficiencia de hierro y enfermedades crónicas; el diseño del estudio no permitió establecer la relación causal.

Se necesitan más investigaciones para confirmar la asociación de deficiencia de B12 con dosis o exposición a metformina. Asimismo, se requiere mejorar las pruebas diagnósticas, establecer indicadores o índices validados sobre el impacto de la dosis y tiempo de uso de metformina, estudiar las consecuencias a largo plazo, y analizar los efectos de la intervención terapéutica.

Finalmente, en países bajo condiciones socioeconómicas bajas o en desarrollo, consideramos que

sería de utilidad disponer de un CFIA validado para la detección temprana del consumo deficiente de B12 y para su consecuente suplementación a fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes con DM2, considerando que la metformina es la droga de primera elección por sus ventajas terapéuticas y su bajo costo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003;81(1):19-27.
2. Whiting D, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-321. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.029.
3. Pratley R, Heller S, Miller M. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older adult: a review. *Endocr Pract* 2014;210(7): 722-736.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes 2019. *Diabetes Care* 2019;42(1):90102. Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42\\_Supplement\\_1.DC\\_1/DC\\_42\\_S1\\_2019\\_UPDATED.pdf](https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2018/12/17/42_Supplement_1.DC_1/DC_42_S1_2019_UPDATED.pdf).
5. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman R, et al. 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.
6. Bauman W, Shaw S, Jayatilake E, Spungen A, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23(9):1227-1231.
7. Ouvrovskaja V, Portillo K, Delgado M, Requeno M, Torrente J, et al. Vitamin B12 deficiency in type 2 diabetics treated with metformin. *Atención Primaria* 2013;45(2):121-122.
8. Torresani M, Somoza M. Proceso del cuidado nutricional. En: *Lineamientos para el cuidado nutricional*. 2° Edición. Buenos Aires: Editorial Eudeba; 2005; 21-58.
9. Martín Moreno J, Gorgojo L. Valoración de la ingesta dietética a nivel poblacional mediante cuestionarios individuales: sombras y luces metodológicas. *Rev Esp Salud Pública* 2007;81(5):507-518. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/resp/v81n5/colaboracion6.pdf>.
10. Willet W, Hu F. Not the time to abandon the food frequency questionnaire: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(10):1757-1758. Disponible en: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/1757.full.pdf>.
11. Menchu M, Méndez H. Tabla de composición de alimentos de Centroamérica del Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá (INCAP). Organización Panamericana de la Salud. 2° Ed. 3° Reimpresión. Guatemala: Editorial Serviprensa; 2012. Disponible en: <http://www.incap.int/mesocaribefoods/dmdocuments/TablaCALimentos.pdf>.
12. Obeid R, Heil S, Verhoeven M, van den Heuvel E, Groot L, et al. Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers, and health aspects. *Front Nutr* 2019;6:93. doi: 10.3389/fnut.2019.00093.
13. Hannibal L, Bjorke-Monsen A, Behringer S, Gruner S, Spiekerkoetter U, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Front Mol Biosci* 2016;3:1-16. doi:10.3389/fmolb.2016.00027.
14. Qutob M, Takruri H, Barghouti F. Evaluation of true vitamin B12 deficiency in a group of Jordanians aged 20-40 years visiting the Jordan University Hospital. *Pakistan Journal of Nutrition* 2011;10(4):343-9.
15. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013;5:4521-4539.
16. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé M, van der Kolk J, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency. *Randomised Placebo Controlled Trial BMJ* 2010;341:21-81.
17. Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá. Manual de Instrumentos de Evaluación Dietética. INCAP N°155. 2° Edición. 3° Reimpresión. Guatemala: INCAP; 2006. Disponible en: [http://www.sica.int/busqueda/busqueda\\_archivo.aspx?Archivo=libr\\_37007\\_3\\_11082009.pdf](http://www.sica.int/busqueda/busqueda_archivo.aspx?Archivo=libr_37007_3_11082009.pdf).
18. Monsalve-Álvarez J, González-Zapata L. Diseño de un cuestionario de frecuencia para evaluar ingesta alimentaria en la Universidad de Antioquia, Colombia Universidad de Antioquia. Grupo de Investigación: Determinantes Sociales y Económicos del Estado de Salud y Nutrición. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1333-1344.
19. Mardones M, Vidal K, García Milla P, Duran Agüero S. Determinación de ingesta y fuentes dietéticas de vitamina B12 en adultos mayores chilenos. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2018;24(3):112-123. Disponible en: [https://www.renc.es/images/auxiliar/files/RENC\\_2018\\_3\\_05.pdf](https://www.renc.es/images/auxiliar/files/RENC_2018_3_05.pdf).
20. Vogiatzoglou A, Smith A, Nurk E, Berstad P, Drevon C, et al. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with plasma vitamin B-12 concentrations in the general population: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(4):1078-1087. Disponible en: [file:///C:/Users/usuario/Downloads/vogiatzoglou\\_09\\_ajcn\\_89\\_1078.pdf](file:///C:/Users/usuario/Downloads/vogiatzoglou_09_ajcn_89_1078.pdf).
21. Russell R, Baik H, Kehayias J. Older men and women efficiently absorb vitamin B-12 from milk and fortified bread. *J Nutr* 2001;131(2):291-293. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/131.2.291>.
22. Zapata M, Roviroso A, Carmuega E. La mesa argentina en las últimas dos décadas. Cambio en el patrón de consumo de alimentos y nutrientes (1996-2013). CESNI. 1° Edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: 2016. Disponible en: <http://www.cesni.org.ar/archivos/biblioteca/LA-MESA-ARGENTINA-EN-LAS-ULTIMAS-DOS-DECADAS.pdf>.
23. Brouwer Brolsma E, Dhonukshe Rutten R, Van Wijngaarden J, Zwaluw N, Van der Z, et al. Dietary sources of vitamin B-12 and their association with vitamin B-12 status markers in healthy older adults in the B-PROOF study. *Nutrients* 2015;7(9):7781-7797. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4586559/pdf/nutrients-07-05364.pdf>.
24. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC). Incidencia de la pobreza y la indigencia en 31 aglomerados urbanos. INDEC 2020;5 (59):1-18. Disponible en: [https://www.indec.gov.ar/uploads/informesdeprensa/eph\\_pobreza\\_02\\_2082FA92E916.pdf](https://www.indec.gov.ar/uploads/informesdeprensa/eph_pobreza_02_2082FA92E916.pdf).
25. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Estudio sobre el impacto de la COVID-19 en los hogares del Gran Buenos Aires. INDEC. 1° Edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. INDEC 2020;10-18. Disponible en: [https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/EICOVID\\_primer\\_informe.pdf](https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/EICOVID_primer_informe.pdf).
26. Curria M, Gómez J, Bejarano-López A, Rovira M, Franco H, et al. Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 y factores asociados en pacientes con diabetes tipo 2 tratado con metformina. *Revista Argentina de Medicina* 2019;7(3):168-173. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/336303633>.
27. Kim J, Ahn C, Fang S, Lee H, Park J. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine Baltimore* 2019; 98(46):1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6867725/>.
28. Soutelo J, Frizt C, Moldes S, Borghi Torzillo F, Oliva Y, et al. Relationship between dose of metformin and vitamin B12 deficiency. *Curre Res Diabetes & Obes J* 2020; 12(5): 555-846. Disponible en: <https://juniperpublishers.com/crdoj/pdf/CRDOJ.MS.ID.555846.pdf>.
29. Chan C, Liu S, Kho C, Lau K, Liang Y, et al. Diagnostic clues to megaloblastic anaemia without macrocytosis. *Int J Lab Hematol* 2007;29(3):163-171. doi: 10.1111/j.1751-553X.2007.00911.x
30. Aroda V, Edelstein S, Goldberg R, Knowler W, Marcovina S, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(4):1754-1761. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4880159/>.
31. Donnelly L, Dennis J, Coleman R, Sattar N, Hattersley A, et al. Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: AMASTERMIND Study. *Diabetes Care* 2020;43(10): 2493-2499. Doi: 10.2337/dc20-1104.
32. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLOS ONE* 2014; 9:1-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100379>.