

## REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Yamaguchi A, Ferro L, Pieniazek D y col. Déficit de vitamina B<sub>12</sub> en adultos mayores con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina: estudio observacional. *Rev Arg Med* 2020;8[4]:317-321

Recibido: 2 de septiembre de 2020.

Aceptado: 3 de octubre de 2020.

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica, Servicio de Nutrición y Diabetes, Unidad Asistencial Por Más Salud "Dr. César Milstein". Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

<sup>2</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Servicio de Diabetes, Hospital General de Agudos "Parmenio Piñero", CABA.

<sup>3</sup> Clínica médica, Servicio de Nutrición y Diabetes, Unidad Asistencial Por Más Salud "Dr. César Milstein", CABA.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

## AUTORA PARA CORRESPONDENCIA

Analia Yamaguchi. Pres. Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190 (C1199), CABA. Teléfono: 4959-0200. Correo electrónico: prana.samadhi@gmail.com.

# DÉFICIT DE VITAMINA B<sub>12</sub> EN ADULTOS MAYORES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN TRATAMIENTO CON METFORMINA: ESTUDIO OBSERVACIONAL

## VITAMIN B<sub>12</sub> DEFICIT IN OLDER ADULTS WITH TYPE 2 DIABETES UNDER METFORMIN TREATMENT: AN OBSERVATIONAL STUDY

Analía Yamaguchi,<sup>1</sup> Leticia Ferro,<sup>2</sup> Diana Pieniazek,<sup>3</sup> Mirta Lerner,<sup>3</sup> Viviana Melli,<sup>3</sup> Zulema Stolarza<sup>3</sup>

## RESUMEN

El déficit de vitamina B<sub>12</sub> (DVB) puede producir anemia y enfermedades neurológicas. Su absorción requiere la formación de complejo factor intrínseco (FI)-vitamina B<sub>12</sub> (VB12). La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una patología con incidencia en aumento, a la cual los adultos mayores son más susceptibles y para la cual la metformina (MTF) es el fármaco más utilizado. La MTF bloquea la unión del complejo con su receptor. **Objetivo.** Determinar la prevalencia del DVB en adultos mayores con DM2 en tratamiento con MTF. **Materiales y métodos.** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se analizó información de historias clínicas de pacientes del servicio de Nutrición de la Unidad Asistencial Por Más Salud "Dr. César Milstein" entre mayo y octubre de 2016. Se obtuvieron los siguientes datos: ácido fólico, VB12, hematocrito, media de volumen corpuscular, años con DM2, dosis de MTF, años de uso de MTF. Se definió DVB como <200 mg,  $p < 0,05$ , estadísticamente significativa. De 192 pacientes (56% de mujeres), la media de edad fue de 69,3 años. La media de dosis de MTF fue de 1,7 g/día. Hallamos DVB en el 12,5% de los pacientes, el 30,5% de DVB en los que recibían MTF >2 g/día y el 25% en aquellos con dosis menores ( $p = 0,047$ ). No hallamos diferencias según la edad. **Conclusiones.** Observamos DVB a menores dosis de MTF que las publicadas y mayor prevalencia a mayor tiempo de utilización de MTF.

**PALABRAS CLAVE.** Diabetes tipo 2, anemia megaloblástica, déficit de vitamina B<sub>12</sub>, adulto mayor, metformina.

## ABSTRACT

B<sub>12</sub> deficiency (BVD) causes anemia and neurological diseases. Its absorption requires the formation of intrinsic factor-B12 vitamin (B12V) complex. Type 2 diabetes (DM2) is an increasing pathology, metformin (MTF) is the most widely used drug. MTF blocks the binding of the complex to its receptor. Older adults are more susceptible. **Objective.** To determine the prevalence of BVD in older adults with DM2 treated with MTF. Descriptive, observational, retrospective study. Information was obtained from the medical records of the César Milstein "For More Health (Por Más Salud)" Care Unit of the Nutrition Service between May and October, 2016. The following values were obtained: folic acid, VB12, hematocrit, mean corpuscular volume, years of DM2, dose of MTF, years of use of MTF. BVD was defined as having <200 mg,  $p < 0.05$  was statistically significant. The sample was of 192 patients, 56% of which were women, with a mean age of 69.3 years old. The mean dose of MTF was 1.7 g/day. We found BVD in 12.5% of the total sample, in 30.5% of those who received >2 g/day of MTF, and 25% with lower doses ( $p = 0.047$ ). We observed no difference according to age. **Conclusions.** We found BVD at doses of MTF lower than those published and a higher prevalence with longer use of MTF.

**KEY WORDS.** Type 2 diabetes, megaloblastic anemia, vitamin B12 deficiency, elderly, metformin.

## Introducción

La cobalamina o vitamina B<sub>12</sub> (VB12) es un micronutriente esencial que participa en múltiples vías metabólicas, principalmente en el sistema nervioso central y en la médula ósea. Su déficit se manifiesta como enfermedades neurológicas y psiquiátricas y alteraciones hematológicas y puede ser causa de neuropatía periférica, depresión, deterioro cognitivo, demencia, pancitopenia o macrocitosis con anemia o sin ella, entre otras afecciones. La gravedad y la frecuencia de las manifestaciones clínicas aumentan con la edad y el grado de déficit (1-3).

La absorción intestinal de VB12 depende de varios factores, entre los que se destacan el factor intrínseco (FI) secretado por las células parietales de la mucosa gástrica, la haptocorrina, la tripsina y el ambiente ácido necesario para liberar la cobalamina de la matriz alimentaria. En el nivel gástrico, la VB12 está unida a la transcobalamina y ambas se separan en el nivel del yeyuno e íleon por efecto de las enzimas proteolíticas del páncreas. La VB12 liberada se une al FI y forma el complejo Cob-FI, que se liga a la cubilina, un transportador dependiente de calcio de la membrana de los enterocitos e ingresa así a las células endoteliales (4-8). La absorción de VB12 también puede efectuarse a través de transporte pasivo, por el cual sólo es posible absorber el 1-2% de la dosis ingerida (4-9).

El déficit de VB12 (DVB) no es infrecuente. A pesar de que su prevalencia varía según la bibliografía consultada, todas las publicaciones coinciden en un punto: la frecuencia de aparición aumenta en adultos mayores y, sobre todo, en ancianos. Por lo tanto, los adultos mayores son un grupo de población en riesgo de presentar DVB. Esto podría responder a la pérdida de las funciones fisiológicas asociadas a la absorción gástrica e intestinal de este micronutriente. Diferentes estudios indican que el 20-30% de los adultos mayores presentan déficit de este micronutriente y que los síntomas se manifiestan con menor grado de déficit (10-14).

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las patologías que más carga de enfermedad producen en Latinoamérica y en el mundo (15). Según los datos publicados recientemente por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, su sigla en inglés), se estima que en la actualidad existen en el mundo 463 millones de personas con diabetes y se espera que en el año 2030 esta cifra alcance los 578 millones (15,16). Si se consideran la fuerte asociación entre la DM2 y la obesidad y el incremento de esta última, es esperable que el aumento en el número de sujetos con DM2 sea aún mayor (17).

Argentina acompaña la tendencia mundial del aumento tanto de la prevalencia de DM2 como de la obesidad. La cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR), desarrollada por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), evidenció una prevalencia de DM2 que asciende al

12,9% y una de obesidad que alcanza el 25,4%. En la tercera ENFR, ambas prevalencias eran del 9,8% y del 20,8%, respectivamente (18).

Uno de los cinco pilares en el tratamiento de la DM2 es el farmacológico, y entre los fármacos empleados, la metformina (MTF) es considerada de primera línea y, por tanto, es el más utilizado en el mundo (17,19). La MTF pertenece a la familia de las biguanidas y sus mecanismos de acción son la reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, el aumento de la captación muscular de glucosa y el retraso de su absorción intestinal (20). Está descrito que el uso sostenido de MTF produce una disminución de los niveles plasmáticos de VB12 (4-6,20,21).

Considerando que el DVB aumenta con la edad, que la DM2 es una patología altamente prevalente en los adultos mayores y que el fármaco de primera línea para esta enfermedad es la MTF, nos planteamos determinar la prevalencia de DVB en los adultos mayores con DM2 en tratamiento con MTF (22-24).

## Objetivo

Determinar la prevalencia de DVB en adultos mayores con DM2 en tratamiento con MTF.

## Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se recaudó información de las historias clínicas de pacientes que concurren al servicio de Nutrición de la Unidad Asistencial Por Más Salud "Dr. César Milstein" entre mayo y octubre de 2016. Se seleccionaron aquellos pacientes cuyas historias clínicas incluían los siguientes parámetros de laboratorio: ácido fólico (AF), VB12, volumen corpuscular medio (VCM) y hematocrito (Hto). Se obtuvieron, además, los siguientes datos: años con DM2, dosis de MTF y años de uso de MTF. Se definió DVB como valores <200 pg/ml e insuficiencia o déficit parcial (DP), entre 200 y 300 pg/ml, según el caso. Se definió como valores patológicos un VCM mayor de 100 fl y un Hto menor del 35%. Para el análisis de resultados, se dividió la muestra en dos subgrupos etarios: de edad avanzada (de 60 a 74) años y ancianos (de 75 a 89 años). Se plasmaron los datos en una planilla de cálculo Excel para el análisis de resultados. Se consideró  $p < 0,05$ , estadísticamente significativa.

Criterios de inclusión:

- Mayor de 60 años.
- DM2 con más de un año de diagnóstico.
- En tratamiento con MTF.
- Historia clínica en la que consten los valores de VB12, AF, Hto y VCM.

## Criterios de exclusión:

- Anemia de cualquier origen.
- Presencia de neuropatía autonómica diabética.
- Consumo de fármacos que ocasionan DVB (inhibidores de la bomba de protones y antiácidos).
- Consumo de alcohol en dosis mayores de 20 g/día y 30 g/día en mujeres y en hombres, respectivamente (25).
- Antecedente de patología oncológica pasada o actual.
- Suplementación con VB12.
- Enfermedades pancreáticas.
- Gastrectomía o derivación gástrica.
- Alimentación vegetariana o vegana.

## Resultados

El tamaño de la muestra fue de 192 pacientes, de los cuales el 56% eran mujeres. La media de edad fue de 69,3 años. La media de los años de diagnóstico de DM2 fue de 8,8 años (uno a cuarenta años). La media de glucohemoglobina (HbA1c), 7,2% (5,7% y 12,9%). La dosis media de uso de MTF fue de 1,7 g/día.

Al analizar valores de VB12, hallamos DVB en el 12,5% de la muestra y DP en el 24%.

Aquellos pacientes que presentaron DVB utilizaron MTF por una media de ocho años, en tanto que aquellos con DP usaron MTF durante una media de cinco años. En ambos subgrupos, la dosis media de MTF fue de 1,7 g/día (tabla 1). Al subdividir la muestra según la dosis de MTF (en menor de 2 g/día y mayor de esta cantidad), hallamos más pacientes con DVB en el subgrupo de mayor dosis (30,5%) que en el de menor dosis (25%) ( $p = 0,047$ ).

Al subdividir la muestra según la edad, no hallamos diferencias en la determinación de VB12.

Al analizar parámetros hematológicos, hallamos dos pacientes con VCM mayor de 100 fl y cinco pacientes con Hto menor del 35%. La media de AF fue de 12,8 ng/ml. No hallamos diferencias estadísticamente significativas en los valores de Hto ( $p = 0,35$ ) o VCM ( $p = 0,25$ ); tampoco en los valores de AF ( $p = 0,58$ ).

## Discusión

La VB12 es un micronutriente esencial cuyo déficit es frecuente. La prevalencia de este aumenta en adultos mayores. Esto podría estar relacionado a la disminución de la absorción de VB12 tanto gástrica como intestinal en este grupo etario.

Desde la década de 1970 se han publicado estudios que describen la asociación entre el uso de MTF y el DVB (26,27). Aunque el mecanismo por el cual la MTF produciría DVB aún no está totalmente claro, se cree que este fármaco podría afectar la producción de ácido clorhídrico, la producción de FI o la inhibición de la cubilina (28), necesaria para el transporte del complejo Cob-FI (29). En apoyo a este último mecanismo, Bauman, Shaw, Jayatilleke y colaboradores demostraron que el efecto negativo de la MTF sobre la absorción de Cob-FI se revierte con la ingesta de calcio (22,29).

El efecto de la MTF en los niveles plasmáticos de VB12 no sería transitorio y estaría relacionado con la duración del tratamiento (13,14). En varios trabajos publicados se ha descrito una disminución progresiva de la media de las concentraciones plasmáticas de VB12 en los pacientes tratados con MTF (30,31). Un estudio de casos-controles demostró una asociación entre el DVB, la dosis del tratamiento con MTF y su duración (4,30,31). En el estudio de Romero y Lozano (35), contrariamente, no se halló correlación entre la dosis del fármaco (32,33), la duración del tratamiento y las concentraciones plasmáticas de VB12 (4,30,34,35).

En el trabajo presentado por Ting y colaboradores los autores señalan que por cada gramo de consumo diario de MTF aumenta 2,88 veces el riesgo de presentar valores plasmáticos de VB12 inferiores a 150 pmol/l. Por otra parte, Wile y Toth (29) encontraron una relación inversa entre el consumo de MTF y los niveles plasmáticos de VB12 y describieron valores inferiores en la determinación de VB12 en los pacientes tratados con MTF en comparación con aquellos tratados con hipoglucemiantes distintos de la MTF. Surge de la bibliografía publicada que la asociación entre el

TABLA 1.

	Dosis de metformina		p
	<2 g/día	>2 g/día	
n	127	65	
Pacientes con DVB (%)	25	30,5	0,047
Hto (%)	39,8	40,4	0,35
VCM (fl)	88	86	0,25
AF (ng/ml)	14,3	13,5	0,58

DVB y el uso de MTF arroja resultados poco concluyentes (4,27,30,31,35-38).

En nuestro estudio observamos que los pacientes con mayor dosis de MTF mostraron niveles más bajos de VB12. El 30,5% de los pacientes presentaron DVB con dosis de MTF mayores de 2 g/día, y con dosis menores hallamos DP (29,5%). Se trató de dosis menores que las descritas en otras publicaciones, como en el estudio NHANES (39) y en el estudio de Ham y colaboradores (40), en las que se halló DVB asociado al uso de MTF en dosis iguales o mayores de 3 g/día en el 22% y el 17% de la muestra, respectivamente.

Ahora bien, al analizar qué sucede con el tiempo de exposición a la droga, en el estudio de Sánchez y colaboradores (13), en el cual se incluyeron adultos mayores con DM2, se halló DVB no sólo asociado a la dosis de MTF, sino también a los años de exposición al fármaco. Los autores describen DVB a los dos años de uso, a diferencia de nuestro estudio, donde el promedio de utilización de la droga fue de ocho años para DVB y de cinco años para DP (13,14,41,42).

Por último, al observar en los resultados otros parámetros de laboratorio que forman parte de estudios de rutina, como Hto y valores hemocitométricos, y sabiendo que el DVB es

causa de anemia megaloblástica, no obtuvimos resultados que nos hubiesen orientado a pensar que estábamos frente a un DVB.

A la luz de estos resultados, nos planteamos algunos interrogantes. ¿Sería de buena práctica prestar especial interés al DVB, con mayor foco en adultos mayores? ¿Podría resultar de utilidad, con la finalidad de prevenir y de realizar diagnósticos y tratamientos oportunos, incluir una determinación de VB12 en los estudios de rutina? Y de ser así, ¿qué frecuencia sería la recomendada para solicitar la determinación de este micronutriente?

## Conclusión

Observamos DVB con menores dosis de MTF que las observadas en otros trabajos publicados y mayor prevalencia de DVB a mayor tiempo de utilización de MTF. Los pacientes de nuestro estudio no presentaron valores patológicos de VCM ni de Hto, que nos hubiesen orientado a pensar en el DVB. Consideramos que se requieren estudios epidemiológicos diseñados para determinar la asociación entre el DVB y el uso de MTF en distintos grupos etarios. **RAM**

## Referencias bibliográficas

- Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, et al. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003:62-81
- Orton CC. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in the older adult. *J Nurse Pract* 2012;8(7):547-53
- Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33(1):34-41
- Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):361-70
- Andrès E, Federici L. Vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin: clinical data. *Arch Intern Med* 2007;167(7):729; author reply 730-1
- Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010;103(3):265-7
- Ahmed MA, Muntingh GL, Rheeder P. Perspectives on peripheral neuropathy as a consequence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in T2DM. *Int J Endocrinol* 2017;2017:2452853
- Andersen CB, Madsen M, Storm T, et al. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. *Nature* 2010;464(7287):445-8
- Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112(6):2214-21
- Website. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112(6):2214-21. doi:10.1182/blood-2008-03-0402536. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (Supl. 2): S38-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709880>
- McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull* 2008;29(2 Suppl):S38-51
- Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89(2):693S-6S
- Sánchez H, Albala C, Hertrampf E y col. Déficit de vitamina B-12 en adultos mayores: ¿un problema de salud pública en Chile? *Rev Med Chil* 2010;138(1):44-52
- Allen LH. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr Rev* 2004;62(6 Pt 2):S29-33; discussion S34
- Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, et al. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ* 2003;81(1):19-27
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843
- Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;9:88
- Ferrante D, Jörgensen N, Langsam M y col. Desigualdades en la distribución de factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares en la Argentina. Un estudio a partir de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) 2005, 2009 y 2013. *Rev Argent Cardiol* 2016;84(2):139-45

19. Pratley RE, Heller SR, Miller MA. Treatment of type 2 diabetes mellitus in the older adult: a review. *Endocr Pract* 2014;20(7):722-36
20. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-9
21. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-9
22. Andrès E, Vogel T, Lang P. Food-cobalamin malabsorption: a controversial etiology of symptomatic vitamin B12 deficiency. *J Blood Disord Transfus* 2015;6(4):1-3
23. Carmel R. Nutritional vitamin-B12 deficiency. Possible contributory role of subtle vitamin-B12 malabsorption. *Ann Intern Med* 1978;88(5):647-9
24. Obeid R. Laboratory markers and diagnosis of cobalamin deficiency. En: Obeid R, editor. *Vitamin B12: Advances and Insights*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group; 2017, p. 189-239
25. Lindenbaum J, Lieber CS. Alcohol-induced malabsorption of vitamin B12 in man. *Nature* 1969;224(5221):806
26. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, et al. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J* 1971;2(5763):685-7
27. Carpentier JL, Bury J, Luyckx A, et al. Vitamin B 12 and folic acid serum levels in diabetics under various therapeutic regimens. *Diabete Metab* 1976;2(4):187-90
28. Adams JF, Clark JS, Ireland JT, et al. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983;24(1):16-8
29. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33(1):156-61
30. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, et al. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012;18(2):179-84
31. de Jager J, Kooy A, Leher 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
32. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, et al. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012;18(2):179-84
33. de Jager J, Kooy A, Leher 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
34. de Jager J, Kooy A, Leher 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
35. Calvo Romero JM, Ramiro Lozano JM. Vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 en tratamiento con metformina. *Endocrinol Nutr* 2012;59(8):487-90
36. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23(9):1227-31
37. Tomkin GH. Malabsorption of vitamin B12 in diabetic patients treated with phenformin: a comparison with metformin. *Br Med J* 1973;3(5882):673-5
38. Jounela AJ, Pirttiahio H, Palva IP. Drug-induced malabsorption of vitamin B12. VI. Malabsorption of vitamin B12 during treatment with phenformin. *Acta Med Scand* 1974;196(4):267-9
39. Evatt ML, Terry PD, Ziegler TR, et al. Association between vitamin B12-containing supplement consumption and prevalence of biochemically defined B12 deficiency in adults in NHANES III (third national health and nutrition examination survey). *Public Health Nutr* 2010;13(1):25-31
40. Ham AC, Enneman AW, van Dijk SC, et al. Associations between medication use and homocysteine levels in an older population, and potential mediation by vitamin B12 and folate: data from the B-PROOF Study. *Drugs Aging* 2014;31(8):611-21
41. Los pacientes tratados con metformina presentan un descenso de vitamina B<sub>12</sub>. *Av Diabetol* 2010;26:386
42. Melgar AB, Becerril B, Gil T y cols. Déficit de vitamina B12 en paciente tratado con metformina. *Semergen* 2008;34(9):463-64