

Αποτελεσματικότητα της χορήγησης βιταμίνης B12 peros με τη μορφή διασπειρομένων δισκίων σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 υπό θεραπεία με μετφορμίνη για μια τετραετία το ελάχιστον

Σ. Τσοτουλίδης
Z. Κοντονίνας
M. Μπούλμπου
X. Μαργαριτίδης
I. Κελεγκούρης
E. Καρλάφτη
K. Τζιόμαλος
A. Χατζητόλιος
T. Διδάγγελος

Περίληψη

Σκοπός: Να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της χορήγησης βιταμίνης B12 από του στόματος με τη μορφή διασπειρόμενων δισκίων σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) και μακροχρόνια λήψη μετφορμίνης, στους οποίους παρατηρήθηκαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης στο αίμα. Επίσης μελετήθηκε η επίδρασή της στη λειτουργία του περιφερικού νευρικού συστήματος.

Ασθενείς και μέθοδοι: Μελετήθηκαν 73 ασθενείς με ΣΔτ2 οι οποίοι ελάμβαναν θεραπεία με μετφορμίνη, ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά δισκία, από τετραετίας τουλάχιστον. Χορηγήθηκε για τρεις μήνες βιταμίνη B12 1.000 µg/24ωρο με τη μορφή των δισκίων που διασπείρονται στο στόμα. Για την ανίχνευση και τον έλεγχο της λειτουργίας του περιφερικού νευρικού συστήματος χρησιμοποιήθηκε το MNSIQ και MNSIE (Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire and Examination) στην έναρξη και τρεις μήνες μετά τη χορήγηση B12. Επίσης, μελετήθηκαν οι εξής παράμετροι προ και μετά τριμήνου από την έναρξη της θεραπείας: Λευκά-τύπος, Ht, Hb, MCV, αιμοπετάλια, B12, TSH, AST, ALT, ουρία, κρεατινίνη, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια και HDL.

Αποτελέσματα: Με τη χορήγηση της B12 παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της ($p < 0,001$). Στο τρίμηνο διαπιστώθηκε βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων ($p = 0,077$), (MNSIQ), ενώ η βαθμολογία της νευρολογικής εξέτασης δεν βελτιώθηκε σημαντικά ($p = 0,285$). Στους ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα B12 (< 160 pmol/l) η χορήγηση B12 δεν μετέβαλε τα νευρολογικά συμπτώματα ($p = 0,678$), βελτίωσε όμως τη βαθμολογία της νευρολογικής εξέτασης ($p = 0,025$). Στις υπόλοιπες παραμέτρους δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Συμπεράσματα: η χορήγηση βιταμίνης B12 από του στόματος με τη μορφή διασπειρόμενων δισκίων, βελτίωσε σημαντικά τα επίπεδα της B12 αίματος μετά από τρίμηνο. Στο σύνολο των μελετηθέντων διαβητικών παρατηρήθηκε τάση βελτίωσης των νευρολογικών συμπτωμάτων. Η βαθμολογία της νευρολογικής εξέτασης βελτιώθηκε σε ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης B12.

Διαβητολογικό Κέντρο,
Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής
Κλινικής ΑΠΘ,
ΠΓΝ Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ»

Εισαγωγή

Η μετφορμίνη εδώ και δεκαετίες αποτελεί πρώτης γραμμής φάρ-

μακο, όπως διαπιστώνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες όλων των διαβητολογικών εταιρειών, για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2. Λαμβάνεται από εκατομμύρια διαβητικών και κυκλοφορεί από το 1958 στη Μεγάλη Βρετανία, ενώ είναι διαθέσιμη από το 1995 και στις ΗΠΑ. Εκτός από τη συμβολή της στη ρύθμιση της γλυκόζης, δρα ευεργετικά μειώνοντας τις σχετιζόμενες με τον διαβήτη επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών, όπως έδειξε η μελέτη UKPDS.

Ένα από τα μειονεκτήματα του φαρμάκου είναι ότι μπορεί να προκαλέσει δυσαπορρόφηση της βιταμίνης B12, ανεπιθύμητη ενέργεια η οποία περιγράφηκε από το 1971¹ χωρίς όμως να της δοθεί η πρέπουσα σημασία από τους επαγγελματίες υγείας. Η ανάγκη για την παρακολούθηση των επιπέδων της B12 στα άτομα που λαμβάνουν μετρορμίνη, τα τελευταία χρόνια τείνει να καθιερωθεί στη συνείδηση των ιατρών. Ακόμα και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας μόλις σε αυτές του 2017 συστήνεται η περιοδική μέτρηση των επιπέδων της B12 στα άτομα που αντιμετωπίζονται με μετρορμίνη, ειδικά σε ασθενείς με αναιμία ή περιφερική νευροπάθεια^{2,3,4}.

Ο επιπολασμός της ανεπάρκειας B12 μεταξύ των διαβητικών που λαμβάνουν μετρορμίνη κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 5,8 έως 33%^{1,5,6}. Αυτή η διακύμανση στον επιπολασμό εξηγείται μάλλον από τους ποικίλους ορισμούς σχετικά με την ανεπάρκεια της B12. Βέβαια, τα χαμηλά επίπεδα B12 είναι συχνό εύρημα και στον γενικό πληθυσμό. Το ποσοστό κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 5%-40% και αυξάνει με την ηλικία⁶. Στους ηλικιωμένους ο επιπολασμός είναι 10%-20%, όμως μόνο το 5%-10% αυτών είναι συμπτωματικοί⁵.

Η δυσαπορρόφηση της B12 εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης της μετρορμίνης. Συγκεκριμένα δόση μεγαλύτερη των 2 gr και διάρκεια χορήγησης πάνω από 4 έτη συνδέονται με υψηλότερα ποσοστά δυσαπορρόφησης B12^{5,7}.

Ο ρόλος της βιταμίνης B12 είναι θεμελιώδης για τη σύνθεση του DNA και της μυελίνης, τη βέλτιστη αιμοποίηση και τη νευρική λειτουργία. Συνεπώς, η κλινική εικόνα της έλλειψής της έχει χαρακτηριστικά αιματολογικής και νευρογνωστικής δυσλειτουργίας⁵.

Η B12 απαιτείται ως διαμεσολαβητής σε δύο κύριες ενζυμικές οδούς. Η πρώτη είναι η διαδικασία μεθυλίωσης της ομοκυστεΐνης προς τη μεθειο-

νίνη. Η B12 δρα ως συμπαράγοντας στη διαδικασία αυτή. Η σημαντική ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ομοκυστεΐνης τόσο ενδοκυττάρια όσο και στον ορό. Η υπερομοκυστεΐναιμία έχει αποδεδειγμένα δυνητικά τοξικές επιδράσεις στους νευρώνες και στο αγγειακό ενδοθήλιο⁷ και έχει συνδεθεί με γνωστική εξασθένηση⁵.

Η δεύτερη είναι η μετατροπή του μεθυλομαλονικού οξέος (MMA) σε σουκινυλ-CoA. Σε ανεπάρκεια B12 αυξάνονται τα επίπεδα του MMA στον ορό, ενός οργανικού οξέος με δυνητικές νευροτοξικές ιδιότητες⁵.

Η ανεπάρκεια B12 λοιπόν συνοδεύεται από αξονική απομυελίνωση, εκφυλισμό και θάνατο του νευρικού κυττάρου, καταστάσεις που κλινικά εκδηλώνονται ως σοβαρή περιφερική ή αυτόνομη νευροπάθεια, εκφύλιση του νωτιαίου μυελού, παραλήρημα και άνοια^{8,9,10}. Η καταστροφή των νευρών μπορεί να είναι σοβαρή και μη αναστρέψιμη. Η αποτυχία διάγνωσης της αιτίας της νευροπάθειας θα έχει ως αποτέλεσμα την εξέλιξη της κεντρικής και/ή της περιφερικής νευρωνικής καταστροφής, η οποία μπορεί να σταματήσει αλλά όχι να αντιστραφεί με την αναπλήρωση της B12¹¹.

Τέλος η B12 είναι απαραίτητο συστατικό για τη σύνθεση του DNA, την κυτταρική αποκατάσταση και την κανονική αιμοποίηση. Χαμηλά επίπεδά της οδηγούν σε μακροκυττάρωση με ή χωρίς αναιμία, κατακερματισμένα λευκά και πανκυτταροπενία⁵. Η αναιμία που οφείλεται σε έλλειψη B12 είναι αναστρέψιμη με τη χορήγηση B12¹¹.

Ποικίλοι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν την έλλειψη της B12 που παρατηρείται μεταξύ των ασθενών με ΣΔ2 που λαμβάνουν μετρορμίνη. Αυτοί περιλαμβάνουν:

- Μεταβολές στην εντερική κινητικότητα, με επακόλουθη υπερανάπτυξη βακτηρίων στο έντερο και κατανάλωση της B12 από αυτά¹²⁻¹⁵.
- Αλλαγές στα επίπεδα του ενδογενούς παράγοντα που επηρεάζουν δυσμενώς την απορρόφηση της B12¹⁵.
- Η τρέχουσα και μάλλον πιο πιθανή εξήγηση της δυσαπορρόφησης της B12 είναι ότι η μετρορμίνη μπορεί να αναστείλει την εξαρτώμενη από το ασβέστιο απορρόφηση του σύμπλοκου B12-ενδογενούς παράγοντα στον τελικό ειλεό^{14,16}. Αυτό μπορεί να αντιστραφεί με τη χορήγηση συμπληρωμάτων ασβεστίου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διαπιστωθεί αν είναι αποτελεσματική η από του στόματος χορήγηση B12 με τη μορφή διασπειρόμενων δισκίων σε τύπου 2 διαβητικούς υπό μακροχρόνια λήψη μετφορμίνης και επιβεβαιωμένα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης. Δεδομένου ότι η έλλειψη κοβαλαμίνης προκαλεί περιφερική νευροπάθεια με παρόμοια συμπτώματα και σημεία με τη διαβητική νευροπάθεια, μελετήθηκε και η επίδραση της χορήγησης B12 στην περιφερική νευροπάθεια.

Ασθενείς και μέθοδοι

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική κλινική του ΑΠΘ. Συμπεριλήφθηκαν 73 ασθενείς με ΣΔτ2, ηλικίας 68,3±8,4 ετών, με μέση διάρκεια διαβήτη 13,0±6,9 έτη. Όλοι ελάμβαναν μετφορμίνη είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συγχορήγηση με άλλους αντιδιαβητικούς παράγοντες για τέσσερα χρόνια τουλάχιστον και είχαν χαμηλά επίπεδα B12. Ως χαμηλά επίπεδα B12 ορίστηκαν τα 450 pg/ml^{17,18}. Σε μερικές μελέτες επίπεδα B12 κάτω από 150 pg/ml θεωρούνται ανεπαρκή και 150-299 pg/ml οριακά. Μερικοί άνθρωποι θα βιώσουν συμπτώματα ανεπάρκειας με τιμές μεταξύ 200 pmol/l και 350 pmol/l (ή ακόμη και 500 pmol/l). Η ιαπωνική κυβέρνηση θεωρεί ότι επίπεδα βιταμίνης B12 κάτω από 500-550 pg / ml είναι ανεπαρκή.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με γνωστό ιστορικό καταστάσεων που προκαλούν χαμηλά επίπεδα B12 (διατροφικές συνήθειες, ατροφική γαστρίτιδα, κατάχρηση αλκοόλ, κακοήθη αναιμία, χρόνια παγκρεατίτιδα, κοιλιοκάκη, χρόνια λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων).

Στους ασθενείς χορηγήθηκε βιταμίνη B12 (1.000 μg × 1/24ωρο) με τη μορφή των δισκίων που διασπείρονται στο στόμα. Η διάρκεια της θεραπείας ήταν τρεις μήνες. Σε αντίθεση με την ισχύουσα ιατρική πρακτική, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η από του στόματος αναπλήρωση της B12 είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία σε περίπτωση ανεπάρκειάς της. Ακόμη και σε κακοήθη αναιμία όπου δεν υπάρχει ενδογενής παράγοντας ή σε άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν τις συνήθειες θέσεις απορρόφησης στον τελικό ειλεό, η από του στόματος θεραπεία παραμένει αποτελεσματική¹⁴. Έχει αποδειχθεί ότι και οι δύο φαρμακοτεχνικές μορφές της B12 (peros ή παρεντερική) προκαλούν συγκρίσιμες επιθυμητές αιματολογικές και

νευρολογικές βελτιώσεις, ανεξάρτητα από την αιτιολογία της ανεπάρκειας¹⁷.

Οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν στο τακτικό εξωτερικό Διαβητολογικό ιατρείο στην αρχή της μελέτης και τρεις μήνες μετά την έναρξη της λήψης βιταμίνης B12. Σε αυτές τις επισκέψεις μετρήθηκαν οι εξής παράμετροι: Λευκά-τύπος, Ht, Hb, MCV, αιμοπετάλια, B12, TSH, AST, ALT, ουρία, κρεατινίνη, χοληστερίνη, τριγλυκερίδια και HDL. Για την ανίχνευση και την εξέλιξη της περιφερικής νευροπάθειας εκτιμήθηκε το ιστορικό ύπαρξης συμπτωμάτων νευροπάθειας (αιμωδίες, παραισθησίες, άλγος, μυϊκές κράμπες) και έγινε κλινική εξέταση για την εκτίμηση ύπαρξης σημείων νευροπάθειας (αισθητικές-κινητικές δοκιμασίες), με βάση το Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire and Examination (MNSIQ, MNSIE)¹⁹.

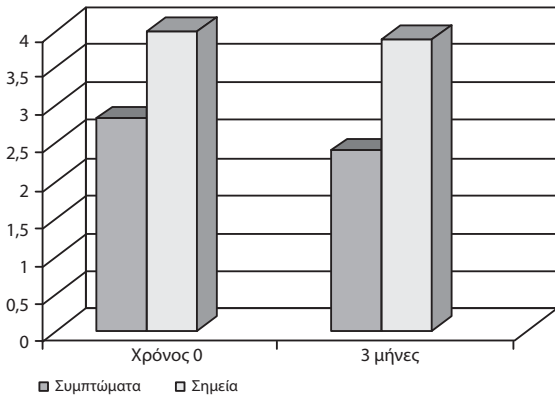
Αποτελέσματα

Στη μελέτη συμμετείχαν εβδομήντα τρεις ασθενείς (38 άνδρες και 35 γυναίκες). Η χορήγηση βιταμίνης B12 για τρεις μήνες επέφερε σημαντική αύξηση των επιπέδων της (από 227±78 σε 569±578 pmol/l, p<0,001). Όσον αφορά τη νευροπάθεια, μετά τη χορήγηση της B12 διαπιστώθηκε τάση βελτίωσης των νευρολογικών συμπτωμάτων (από 2,8±2,9 σε 2,4±2,8, p=0,077) (MNSIQ), ενώ η βαθμολογία της νευρολογικής εξέτασης (MNSIE) δεν μεταβλήθηκε σημαντικά (από 4,0±3,1 σε 3,9±2,9, p=0,285) (Πίνακας 1, Γράφημα 1).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών και βαθμολογίες συμπτωμάτων και νευρολογικής εξέτασης.

Προφίλ ασθενών	MEAN	Min	Max
Ηλικία	68,3	48	82
Διάρκεια Διαβήτη	13	4	33
B12 (αρχή)	227	114	350
B12 (μετά 3 μήνες)	569	274	898
Βαθμολογία συμπτωμάτων (1)	2,8	0	8
Βαθμολογία συμπτωμάτων (2)	2,4	0	7
Βαθμολογία νευρολογικής εξέτασης (1)	4,0	0	10
Βαθμολογία νευρολογικής εξέτασης (2)	3,9	0	10

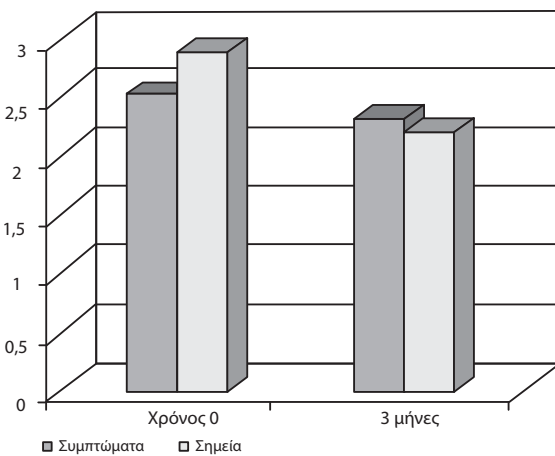
Στους ασθενείς στους οποίους βρέθηκαν πολύ χαμηλά επίπεδα B12 (<160 pmol/l), η χορήγηση βιταμίνης B12 δεν μετέβαλε τα νευρολογικά συμπτώματα (από 2,5±2,5 σε 2,3±2,9, p=0,678) αλλά βελτίωσε τη βαθμολογία της νευρολογικής εξέτασης



Γράφημα 1. Νευρολογικά συμπτώματα και σημεία προ και μετά τη χορήγηση βιτ. B12 στο σύνολο των ασθενών.

(από $2,9 \pm 2,3$ σε $2,2 \pm 2,0$, $p=0,025$) (Γράφημα 2).

Οι υπόλοιπες παράμετροι που μελετήθηκαν στην αρχή της μελέτης και στο τρίμηνο από την έναρξη της θεραπείας δεν παρουσίασαν αξιόλογες διαφορές.



Γράφημα 2. Νευρολογικά συμπτώματα και σημεία προ και μετά τη χορήγηση βιτ. B12 στους ασθενείς με πολύ χαμηλά επίπεδα B12 (<160 pmol/l).

Συζήτηση

Η μείωση των επιπέδων της βιταμίνης B12 λόγω δυσαπορρόφησης είναι συχνή στα άτομα με ΣΔτ2 που λαμβάνουν μετροφομίνη και φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου και τη δόση του. Παρ' όλα αυτά ο έλεγχος των επιπέδων της δεν χρησιμοποιείται ως ρουτίνα, για την έγκαιρη αναγνώριση της έλλειψής της και την αναπλήρωσή της, από την πλειονότητα των ιατρών που συνταγογραφούν μετροφομίνη.

Ο ετήσιος έλεγχος για την ανίχνευση ανεπάρκειας B12 και η έγκαιρη αναπλήρωσή της πρέπει να υιοθετηθούν μεταξύ των διαβητικών ασθενών που λαμβάνουν μετροφομίνη, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς, στους ασθενείς με κίνδυνο μειωμένης διαιτητικής απορρόφησης B12 και σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία για μακρόχρονικό διάστημα. Ο έλεγχος των επιπέδων της B12 πρέπει να γίνεται ακόμη και σε απουσία αιματολογικών ή νευρολογικών ανωμαλιών.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις νευροπάθειας, ο επιπολασμός της οποίας είναι υψηλός στους διαβητικούς ασθενείς με το ποσοστό της να κυμαίνεται έως και $>50\%$ σε κάποιες μελέτες²⁰. Η ταυτόχρονη πιθανότητα έλλειψης B12 σε αυτούς τους ασθενείς καθιστά πιθανό ότι τουλάχιστον κάποιο ποσοστό περιπτώσεων περιφερικής νευροπάθειας μπορεί να οφείλεται στην έλλειψη αυτή. Καθυστερήση στη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη βλάβη των νεύρων.

Για την αναπλήρωση της B12, μετά από δυσαπορρόφησης της λόγω χορήγησης μετροφομίνης, η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης είναι αποτελεσματική προκαλώντας σημαντική αύξηση των επιπέδων της στο αίμα.

Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της B12 σε διαβητικούς ασθενείς έναντι ατόμων χωρίς διαβήτη (517,62 έναντι 433,83; $p=0,072$). Τα επίπεδα, όμως της B12 στους ασθενείς με ΣΔ ήταν πολύ υψηλότερα και άγγιζαν τα φυσιολογικά όρια έναντι των ασθενών, οι οποίοι συμμετείχαν στην παρούσα μελέτη²¹.

Σε άλλη πρόσφατη μελέτη παρατήρησης, βρέθηκαν χαμηλά επίπεδα B12 (212,3 pg/mL) σε ασθενείς με ΣΔ με μέση χρονική διάρκεια λήψης της μετροφομίνης τα 5,5 χρόνια²² και θεωρείται ότι οι ασθενείς αυτοί είναι υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη νευροπάθειας.

Επιπρόσθετα, σε μετα-ανάλυση 11 τυχαιοποιημένων μελετών παρατηρήθηκε ότι η μετροφομίνη σχετίζεται με αύξηση της συχνότητας της έλλειψης βιτ. B12 και με μείωση των επιπέδων της στο αίμα²³.

Στα μειονεκτήματα της παρούσας μελέτης είναι ότι πραγματοποιήθηκε από ένα κέντρο, χωρίς ομάδα ελέγχου και σε μικρό αριθμό συμμετεχόντων ασθενών.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη, η από του στόματος χορήγηση βιταμίνης B12, στη μορφή των διασπειρόμενων δισκίων στο στόμα, βελτίωσε σημαντικά τα επίπεδα της βιταμίνης στο αίμα μετά από ένα τρίμηνο συνεχούς χορήγησής της. Με την εκτίμηση των συμπτωμάτων και σημείων περιφερικής νευροπάθειας παρατηρήθηκε τάση βελτίωσης των νευρολογικών συμπτωμάτων, χωρίς να μεταβληθεί σημαντικά η βαθμολογία της νευρολογικής εξέτασης. Στους διαβητικούς με χαμηλά επίπεδα B12 δεν μεταβλήθηκαν τα νευρολογικά συμπτώματα, βελτιώθηκε όμως η βαθμολογία της νευρολογικής εξέτασης. Ωστόσο, μεγαλύτερες μελέτες και με μεγαλύτερη διάρκεια φαίνεται να χρειάζονται για να διακριβωθεί η αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Abstract

Tsotoulidis S, Kontoninas Z, Boulbou M, Margaritidis Ch, Kelegouris I, Karlafti E, Tziomalos K, Hatzitolios A, Didangelos T. Effectiveness of oral vitamin B12 administration in patients with diabetes mellitus type 2 under treatment with metformin for at least four years. Hellenic Diabetol Chron 2019; 1: 28-33.

Introduction/Aim: The aim of this study is to investigate the effectiveness of vitamin B12 per os administration, as well as its effect on peripheral neuropathy, in patients with Diabetes Mellitus (DM) type 2 under long-term treatment with metformin who had low blood vitamin B12 levels.

Patients/Methods: Seventy three patients with DM type 2 participated, who were under treatment with metformin for at least 4 years, either as single therapy or in combination with other oral antidiabetic agents. Vit. B12 1.000µg/24h was administered for 3 months in the form of oral dispersible tablets. Peripheral neuropathy was evaluated using the MNSIQ and MNSIE, at the start and three months after vit. B12 administration. The following parameters were also studied before and three months after the start of treatment: WBC, Ht, Hb, MCV, platelet count, B12, TSH, AST, ALT, Ur, Cr, total cholesterol, HDL, triglycerides.

Results: Vit. B12 administration resulted in significant elevation of B12 blood levels ($p < 0.001$). In the 3 month period, an improvement of the neurological symptoms was noticed ($p = 0.077$) (MNSIQ), while there was no significant improvement in the neurological examination score ($p = 0.285$). In patients with

very low blood levels of B12 (< 160 pmol/L), B12 administration did not alter the neurological symptoms ($p = 0.0678$), but it improved the neurological examination score ($p = 0.025$). No significant changes were noted in the other parameters.

Conclusions: Vit. B12 administration with oral dispersible tablets significantly improved the blood levels of B12 after 3 months. In the total number of diabetic patients under study, an overall tendency of improvement of the neurological symptoms was noted. The neurological examination score was improved in patients with very low levels of vit. B12.

Βιβλιογραφία

1. Tomkin GH, Hadden, DR, Weaver, JA, Montgomery DAD. Vitamin-B12 Status of Patients on Long-term Metformin Therapy. Br Med J 1971; 2: 685.
2. Διδάγγελος T, Καραμήτσος Δ. Διαβητική νευροπάθεια σε Δ. Καραμήτσος: Διαβητολογία: Θεωρία και Πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη, Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης 2009: 255-307.
3. Aroda, VR, Edelstein, SL, Goldberg, RB, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 1754-61.
4. Lechner K, Födinger M, Grisold W, Püspök A, Sillaber C. Vitamin B12 deficiency. New data on an old theme. Wien Klin Wochenschr 2005; 117: 579-91.
5. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. Am Fam Physician 2017; 96: 384-9.
6. Andrès E, Loukili N, Noel E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171: 251-9.
7. De-Jager J, Kooy A, Lehert P. 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.
8. Ting R, Szeto C, Chan M, Ma K, Chow K. Risk Factors of Vitamin B12 Deficiency in Patients Receiving Metformin. Arch Intern Med 2006; 166: 1975-9.
9. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? J Diabetes Metab Disord 2013; 12: 17.
10. Selhub J, Morris M, Jacques P, Rosenberg I. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. Am J Clin Nutr 2009; 89: 702S-6S.
11. Bell DS. Metformin-induced Vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. South Med J 2010; 103: 265-7.
12. Caspary WF, Zavada I, Reimold W, Deuticke U, Emrich D, Willms B. Alteration of bile acid metabolism and vitamin-B12-absorption in diabetics on biguanides. Diabetologia 1977; 13: 187-93.
13. Schäfer G. Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological mem-

- branes. *Biochem Pharmacol* 1976; 25: 2015-24.
14. *Oh RC, Brown DL*. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2003; 67: 979-86.
 15. *Andre's E, Noel E, Goichot B*. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2251-2.
 16. *Bauman W, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen A, Herbert V*. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 1227-31.
 17. *Butler C, Vidal-Alaball J, Cannings-John R*. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 2006; 10: 279-85.
 18. *Snow C*. Laboratory Diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. A guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1289-98.
 19. *Didangelos T, Doupis J, Veves A*. Painful diabetic neuropathy: clinical aspects. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 53-61.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2005. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2005.
 21. *Rodríguez-Gutiérrez R, Montes-Villarreal J, Rodríguez-Velver KV, et al*. Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency: Untangling the Association *Am J Med Sci* 2017; 354: 165-71.
 22. *Gupta K, Jain A, Rohatgi A*. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr* 2018; 12: 51-8.
 23. *Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND*. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med* 2015; 10: 93-102.

Λέξεις-κλειδιά:

Μετφορμίνη
Σακχαρώδης Διαβήτης
Νευροπάθεια
Βιταμίνη B12

Key-words:

Metformin
Diabetes Mellitus
Neuropathy
Vitamin B12