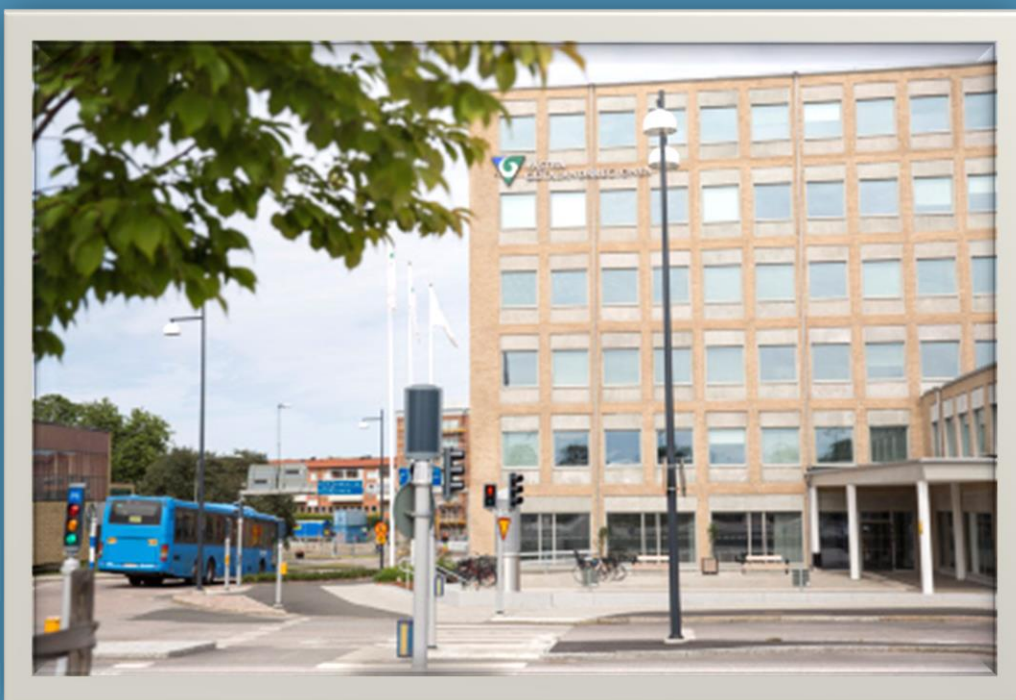


Vitamin B12 brist hos patienter med typ 2 diabetes som behandlas med metformin på Hälsocentralen i Hjo



Författare:

Tamunotonye Marvin Brown Gogo, ST läkare

Hälsocentralen i Hjo.

Rapport 2023:10

FoU-centrum Skaraborg

Rapport 2023:10

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/278274>

Utförd i grundläggande kurs i FoU-metodik
FoU-centrum Skaraborg primärvård och tandvård i samverkan

Handledare:

Sofia Dalemo, med. dr. specialist i allmänmedicin.
FoU primärvård, FoUI-Centrum Skaraborg
Närhälsan Guldvingen vårdcentral, Lidköping

Sammanfattning

Bakgrund

Cirka 5 % av den svenska befolkningen har diabetes mellitus typ 2. Metformin är förstahandspreparatet vid behandling. Patienter som behandlas med metformin kan få brist på vitamin B12. Högre dos och längre behandlingstid ökar risken för vitamin B12 brist. Brist på vitamin B12 kan leda till nervskador, neuropatier, vilka kan misstas för diabetesneuropati. Enligt Socialstyrelsen bör vitamin B12 därför kontrolleras vartannat år efter insättning av metformin. Syftet med studie är att studera förekomst av vitamin B-12 brist hos metformin-behandlade patienter med typ 2 diabetes på Hälsocentralen i Hjo mellan januari 2016 och december 2020.

Metod

Studien är en retrospektiv journalstudie genom granskning av den datoriserade patientjournalen Webdoc på patienter listade vid Hälsocentralen i Hjo. Patienter som registrerats med diagnosen typ 2 diabetes enligt ICD- 10 diagnosen (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) E11 mellan januari 2016 till och med december 2020 söktes fram med hjälp av utdataverktyget Medrave.

Resultat

Urvalet bestod av 138 journaler som granskades och inkluderades 138 patienter. Totalt 97 patienter hade en pågående behandling med metformin, Sju patienter hade avslutat en påbörjad behandling, 34 patienter hade inte fått metformin ordinerat som behandling. En tredjedel av patienterna som hade metformin behandling hade fått kobalamin kontrollerat i samband med årlig kontroll av sin diabetes (29/97). Enligt Socialstyrelsen rekommendation bör serum vitamin B12 nivå därför kontrolleras vartannat år efter insättning av metformin. Detta gjordes endast på 2 patienter. Cirka 12 % av alla patienter med pågående metformin behandling hade brist på B12 vitamin vid provtagning.

Konklusion

Vid Hälsocentralen i Hjo hade 12 % av patienter med pågående metformin behandling vitamin B12 brist, vilket är i nivå med tidigare studier. Studien visade en dålig följsamhet till Socialstyrelsen rekommendation kring upprepade kontroller av vitamin B12 för att upptäcka eventuella brister. Detta är en förbättringsmöjlighet för vårdcentralen.

Nyckelord

B-vitaminbrist, Metformin, Primärvård, Typ 2-diabetes, Vitamin B12.

Innehållsförteckning

Bakgrund	1
Syfte	2
Frågeställningar	3
Metod	3
Studiedesign	3
Urval	3
Datainsamling och analys.....	3
Etiska överväganden.....	3
Resultat	4
Diskussion	8
Resultatdiskussion.....	8
Metoddiskussion	8
Slutsats	9
Referenslista.....	10

Bilaga 1

Bakgrund

Diabetes mellitus

Cirka 5 % av den svenska befolkningen har diabetes mellitus, både antalet med typ 1 och typ 2 diabetes ökar (1,2). Typ 2 diabetes mellitus utgör cirka 85–90 % av alla patienter med diabetes och karakteriserats av nedsatt känslighet för insulin samt påverkad produktion eller frisättning av insulin. Sjukdomen utvecklas långsamt och är vanligtvis asymtomatisk vid diagnos (1,2).

Metformin

Metformin är förstahandspreparatet vid behandling av typ 2 diabetes. Metformin har tre verkningsmekanismer, fördröjning av tarmens glukosupptag, ökning av insulinkänslighet genom ökat glukosupptag i muskulaturen samt minskning av leverns glukosproduktion (2). Fördelar med metforminbehandling är att den är billig (ca 1,50 per dag) och leder inte till viktuppgång. Metformin har kardioprotektiva egenskaper och ger ingen risk för hypoglykemi. Alla patienter med nydebuterad typ 2 diabetes bör därför börja med metformin som grundbehandling tillsammans med livsstilsförändringar om det inte finns kontraindikationer (2,3,4,5). En risk med metformin är laktatacidos som förekommer i samband med tillstånd som påverkar njurfunktionen till exempel allvarlig infektion, dehydrering och chock. Metformin är kontraindicerad vid mycket nedsatt njurfunktion (GFR <30ml/min) (6).

Fysiologisk roll av vitamin B12

Vitamin B12 är en vattenlöslig vitamin. Intaget av vitamin B12 utgörs primärt via djurprotein genom att äta kött. Vid intag av den proteinbundna formen frigörs måste vitamin B12 med hjälp av pepsin och saltsyra. Därefter bindas det till R-Protein i magsäcken. Det nya komplexet transporteras vidare till duodenum där sker en klyvning med hjälp av pankreatiskt proteas och därmed frigörs vitamin B12. Därefter binds vitamin B12 till intrinsic faktor (IF) och absorberas i terminala ileum via specifika receptorer. Efter intrinsic faktor brutits ner, binder intracellulärt vitamin B12 till ett nytt transportprotein som kallas transkobalamin II, för att bilda vitamin B12-TCII komplex. Det nya komplexet kan sedan tas upp av benmärg, lever och andra celler. Cirka 90 % av vitamin B12 är lagrat i levern. Störningar i intag, och absorption eller mag-tarmsjukdomar kan resultera i vitamin B12 brist (7,8).

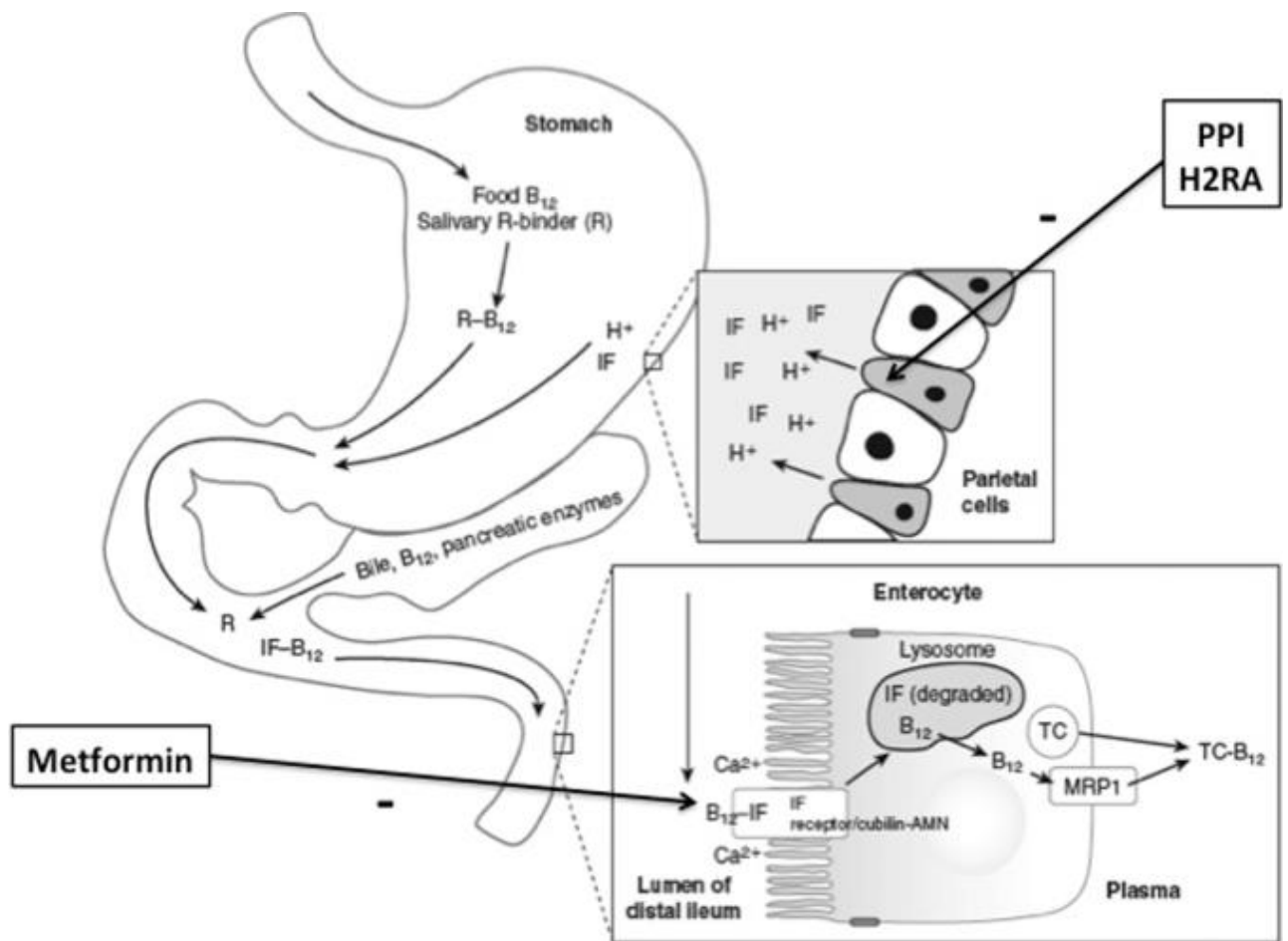
Vitamin B12 spelar en viktig roll i bildningen av röda blodkroppar, nervsystemets och hjärnas funktion. Därför kan brist på vitamin B12 leda till neuropatier och störningar i hematopoesen med stora, makrocytära röda blodkroppar, brist på alla blodceller, pancytopeni, även ökad produktion av ovala röda blodkroppar ovalocyter.

Vidare är vitamin B12 är viktig kofaktor vid två enzymatiska processer, metyleringen av homocystein till metionin och konversion av metylmalonat koenzym A. Störningar i den första enzymatiska processen leder till ökat intracellulärt och serum homocystein, som är skadligt för neuronerna och vaskulärt endotel. Vidare ger störningar av den andra processen ökat serum metylmalonat, som påverkar fettsyrsyntes i neuronala membran. Domningar och parestesier i foten är tidiga kliniska symtom på vitamin B12 brist. I senare förloppet kan man

notera ataxi, svaghet och förändringar i mentalt status (7,8). Kliniskt sker blodprovanalys av vitamin B12 i form av serum kobalamin.

Metformin orsakad vitamin B12 brist hos patienter med typ 2 diabetes

Mekanismen bakom vitamin B12 brist i samband med metforminbehandling av patienter med typ 2 diabetes är multifaktoriell. En enkel förklaring är hämning av absorption av vitamin B12 IF komplex i terminala ileum via specifika receptorer. Denna reaktion är kalciumberoende. Metformin förhindrar kalciumbindning till receptorn i vilket i sin tur påverkar absorptionen. En annan faktor är förändring av tunntarmens motilitet som leder till bakteriell överväxt. Tarmbakterier utnyttjar vitamin B12 för egna metabolism vilket bidrar till vitamin B12 brist (7,8). Figur 1 illustrerar metformin orsakad vitamin B12 brist.



Figur 1 Metformin orsakad vitamin B12 brist © Miller 2018 (10).

Syfte

Att studera förekomst av vitamin B12 brist hos metforminbehandlade patienter med typ 2 diabetes på Hälsocentralen i Hjo mellan januari 2016 och december 2020.

Frågeställningar

Hur många patienter hade diagnosen typ 2 diabetes på Hälsocentralen i Hjo?

Hur stor var andelen av patienterna med typ 2 diabetes har metforminbehandling?

Hur stor var andelen av patienter med laboratorieverifierad vitamin B12 brist efter insättning av metforminbehandling?

Hur stor andel av patienterna med metforminbehandling hade följts upp enligt Socialstyrelsens rekommendation?

Metod

Studiedesign

Studien var en retrospektiv journalstudie genom journalgranskning av den datoriserade patientjournalen Webdoc på patienter listad vid Hälsocentralen i Hjo. Patienter söktes fram med hjälp av utdataverktyget Medrave.

Urval

Hälsocentralen i Hjo har cirka 5 000 listade patienter. På vårdcentralen arbetar två specialisläkare, två ST läkare och en underläkare. Det finns en diabetesansvarig sjuksköterska.

Urvalet var patienter som registrerats med diagnosen typ 2 diabetes enligt ICD- 10 diagnosen (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) E11 på Hälsocentralen vid Hjo mellan januari 2016 till och med december 2020. Exklusionskriterier var patienter som vid journalläsning har andra kända orsaker till vitamin B12 brist såsom strikt vegankost, alkoholberoende, tidigare kirurgiskt ingrepp i mag- och tarmkanal, celiaki, Crohns sjukdom, transkobalamin II brist, atrofisk gastrit, megaloblastisk hereditär anemi samt felaktiga journalförda diagnoser. Patienter äldre än 85 år exkluderades på grund av att många hade Apodos och bodde på särskiltboende.

Datainsamling och analys

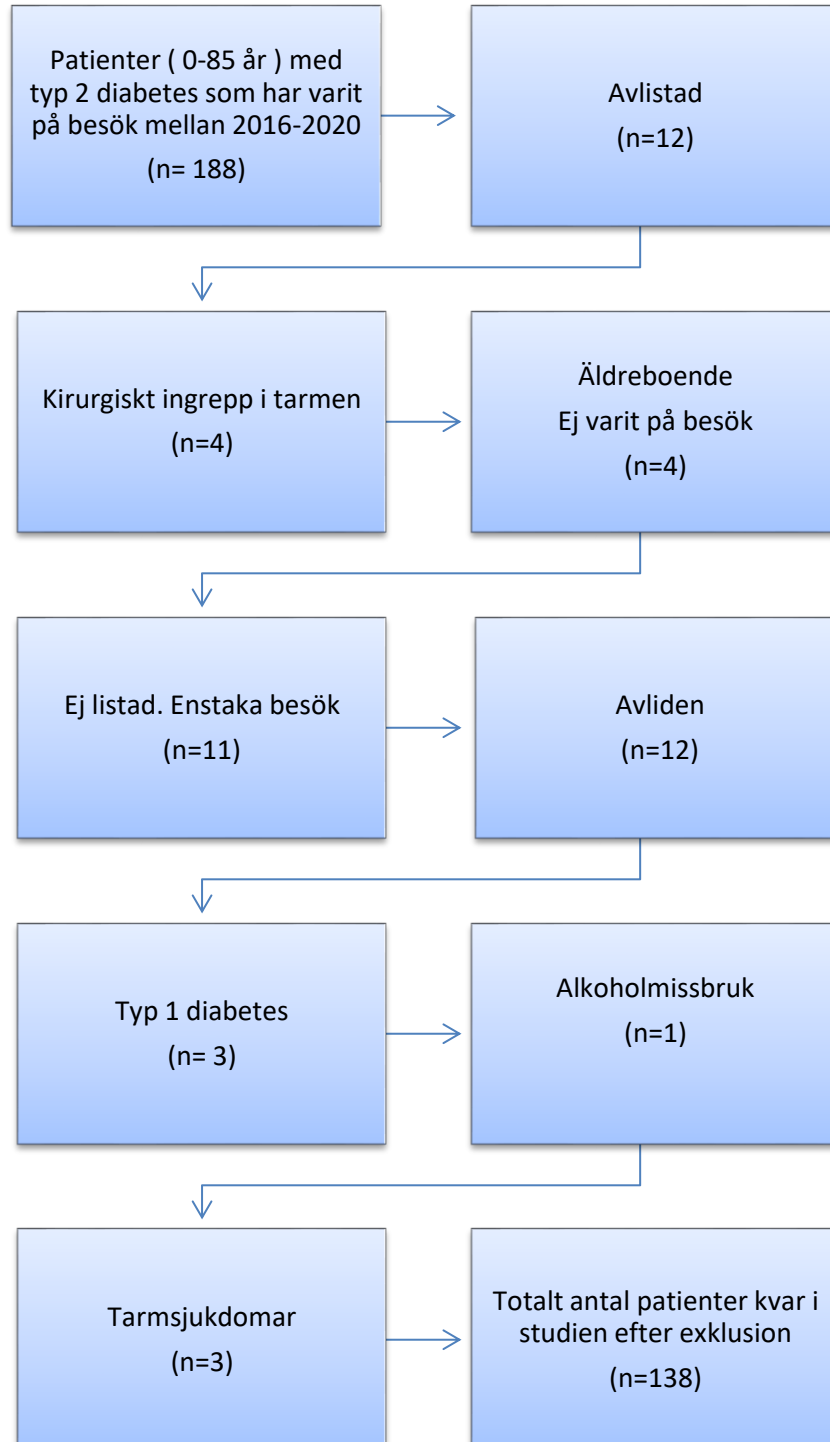
Journal hämtades fram via sökverktyg Medrave för alla patienten med typ 2 diabetes och därefter granskades de enligt bifogat protokoll för journalgenomgång i Webdoc, se bilaga 1.

Etiska överväganden

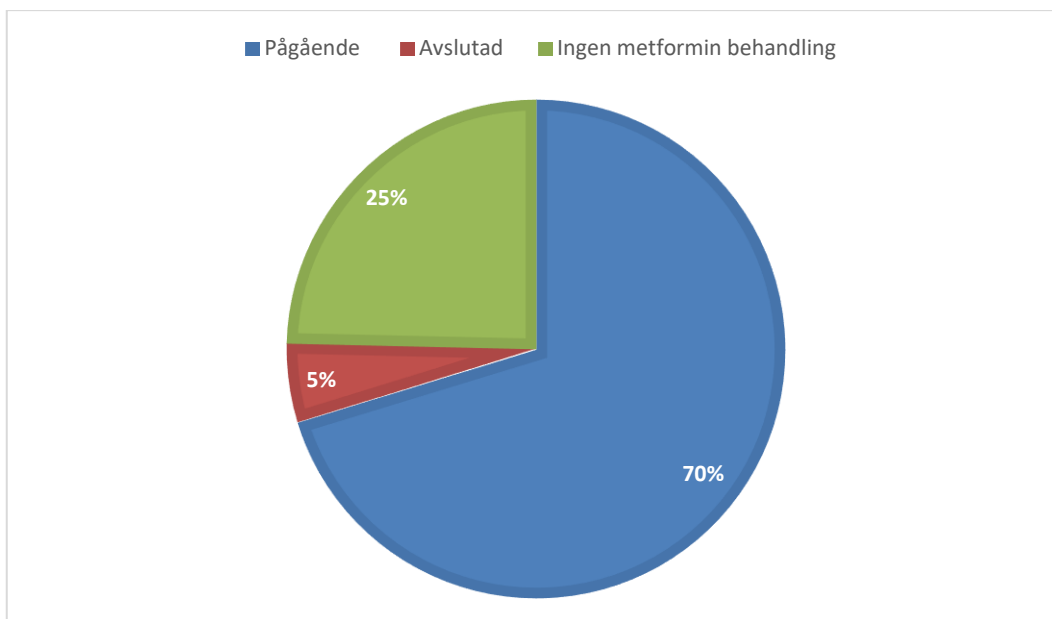
Projektet var ett lokalt kvalitetsarbete vid Hälsocentralen i Hjo på uppdrag av verksamhetschefen som gett sitt samtycke till journalåtkomst i Webdoc. Kollegorna på Hälsocentralen i Hjo informerades om studien. För att undvika integritetskränkning pseudonymiserades alla personuppgifter och personnummer ersattes av löpnummer. Resultatet redovisas endast på gruppnivå och risken för integritetskränkning ansågs vara minimal för patienter. Projektarbetet kommer att användas i syfte av kvalitetsförbättring på Hälsocentralen i Hjo. Därför bedömdes det inte finnas något behov av etikansökan till Etikprövningsmyndigheten.

Resultat

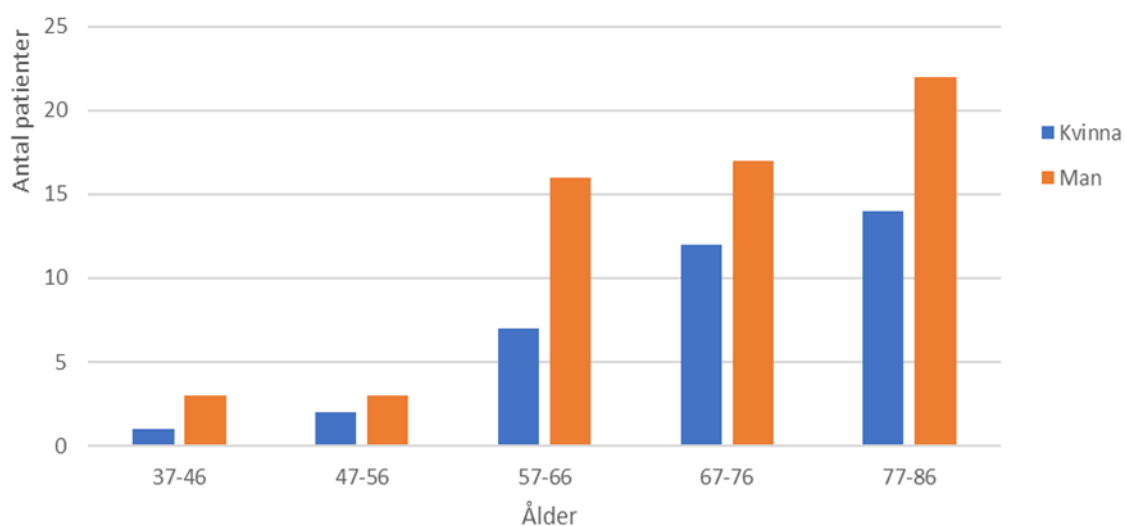
Totalt 138 journaler granskades under perioden 2016-01-01 till och med 2020-12-31, se figur 2.



Figur 2 Patienter med diagnosen typ 2 diabetes enligt ICD 10 E11 på Hjälsocentralen i Hjo mellan januari 2016 och december 2020, samt exklusionskriterier.



Figur 3 Ålders och köndistribution hos patienter med pågående metforminbehandling vid Hälsocentralen i Hjo.



Figur 4 Ålders och köndistribution hos patienter med pågående metforminbehandling vid Hälsocentralen i Hjo.

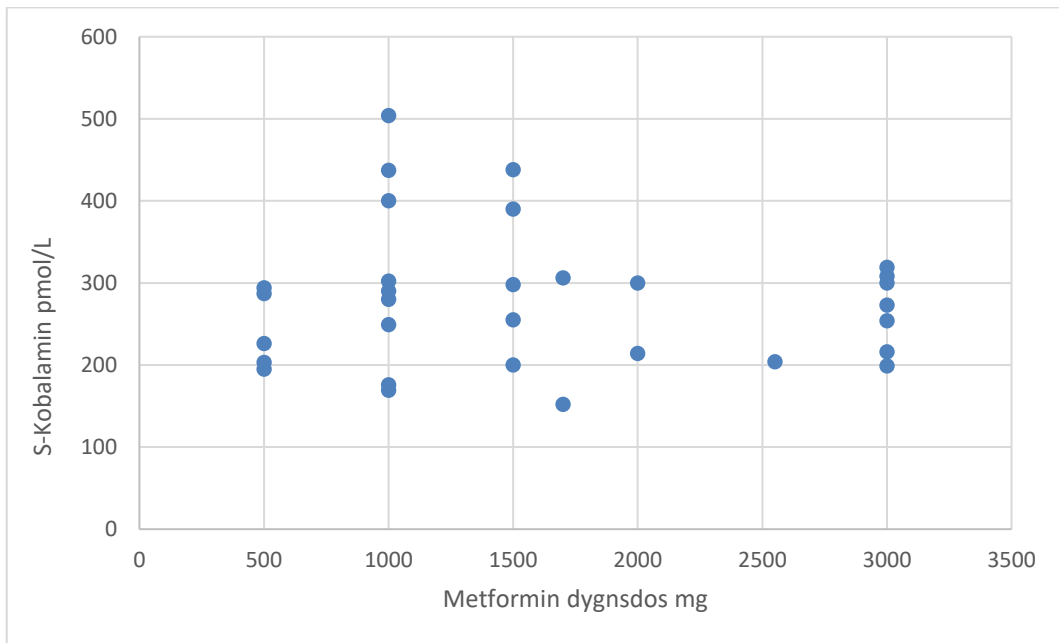
Medelåldern var lika för män och kvinnor, kring 70 år, tabell 1. Männerna hade i genomsnitt haft typ 2 diabetes kortare tid än kvinnorna, tabell 1. Totalt 31 av de 97 patienterna med pågående metforminbehandling hade fått kobalamin kontrollerats i samband med typ 2 diabetesårskontroll. Upprepade kontroll av vitamin B12 hade gjorts enligt Socialstyrelsens rekommendation endast på 2 patienter, tabell 1.

Tabell 1 Journalgranskning av 97 patienter med metforminbehandling mellan 2016–2020 på Hälsocentralen i Hjo.

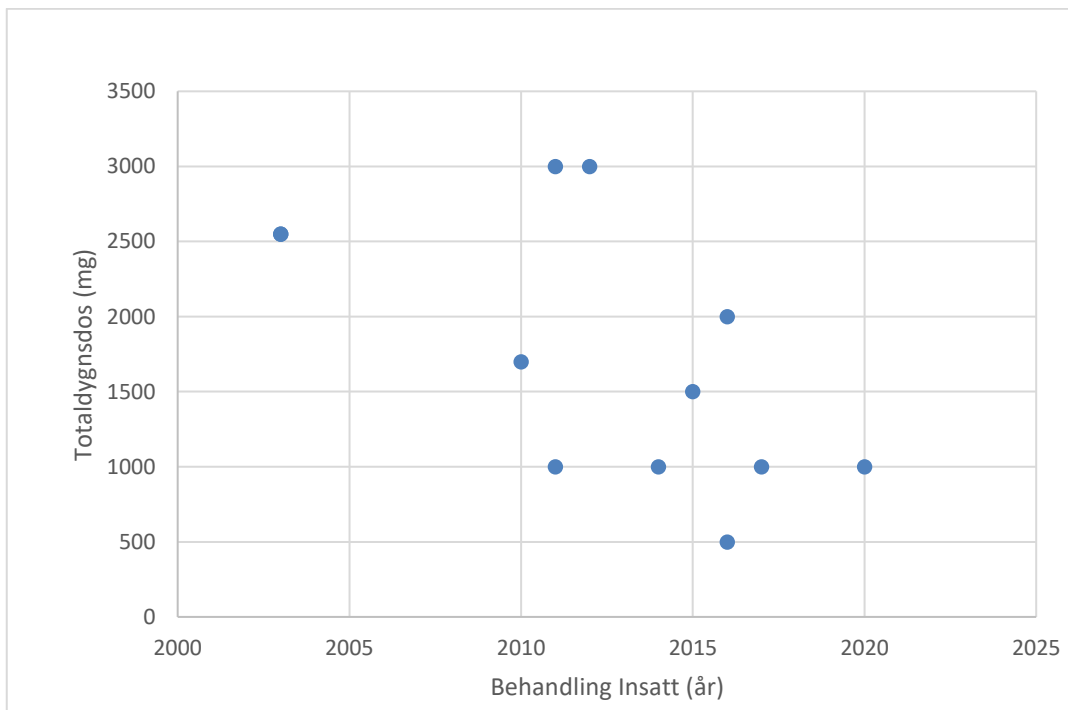
Kön	Män	%	Kvinnor	%	Totalt
Antal	61	63	36	37	97
Ålder					
Medelvärde, år	70		71		70
Spännvidd, år	37–85		43–85		37–85
Diabetes typ 2 debut år					
Medelvärde	2011		2008		2010
Spännvidd	1989–2020		1980–2017		1980–2020
Metformindos/dygn					
Medelvärde, mg	1 405		1 297		1 365
Spännvidd, mg	500–3000		500–3000		500–3 000
S-Kobalamin*					
Diabetesårskontroll, antal	21	34	10	28	31
Vartannat år, antal	2	0	0	0	2
Ej kontrollerat, antal	38	63	26	72	64
Medelvärde, pmol/L	270		288		276
Spännvidd, pmol/L	176–504		152–437		152–504
Patienter sänkt värde, antal	8	67	4	33	12

*Referensintervall på S-Kobalamin 175-700pmol/L. Värden <250 pmol/L kan indikera vitamin B 12 brist (11).

Cirka 12 % av alla patienter med pågående metforminbehandling hade vitamin B12 brist vid provtagning. Resultat tyder att högre dos av metformin och längre behandlingstid är associerad med vitamin B12 brist, se figur 5 och 6



Figur 5 Relation mellan serum kobalaminnivå och metformindos på patienter med pågående metforminbehandling.



Figur 6 Relation mellan serum kobalaminnivå och längd på behandling (år).

Diskussion

Resultatdiskussion

I studien fann vi 34 patienter som inte fått metforminbehandling, det var framför allt patienter med nydebuterat typ 2 diabetes, som hade nått bra resultat med livstilsförändringar. Bra kost, normalvikt och fysisk aktivitet utgör grunden för behandlingen av patienter med typ 2 diabetes (12). Metformin har kardioprotektiva egenskaper, vilka dessa patienter inte får del av.

Totalt 31 av de 97 patienter med pågående metforminbehandling hade fått kobalamin kontrollerats i samband med diabetesårskontroll. Detta är ett lågt antal med stora möjligheter till förbättringar. Vitamin B12 kontrollerades enligt Socialstyrelsen rekommendation, det vill säga vartannat år, endast på två patienter. På den ena patienten var det kontrollerat två år i rad, detta innebar inte någon stor kostnad för vårdcentralen då priset för analysen är under 25 kronor. Det saknas en lokal riktlinje på vårdcentralen gällande vitamin B12 kontroll i samband med metformin behandling. Provtagning av kobalamin kan ske i samband med provtagning inför diabetesårskontroll. En annan möjlighet är att ordna en utbildningsinsats på vårdcentralen för att öka kunskapen hos alla i personalen.

Studien visade att vitamin B12 brist förekommer hos cirka 12 % av alla metforminbehandlade patienter med diabetes på Hjälsocentralen i Hjo mellan 2016–2020. Detta resultat stämmer relativt väl med två tidigare randomiserade kontrollerade studier från Nederländerna där andelen som fick låga vitamin B12 nivåer var 14 % efter 4 månader och 19 % efter 4,3 år (9). En tredje mindre placebo-kontrollerad studie från Kanada där man studerade äldre patienter mellan 67–90 år ålder visade en högre andel patienter som fick låga nivåer vitamin B12 var 24 % (9). En med denna studie liknande arbetet som gjordes 2018 i Sverige på Kungshälsan vårdcentralen med 10 000 listade patienter visade att 13 av 83 patienter behandlats med metformin hade vitamin B12 brist dvs 15% (8). Denna något högre siffror jämfört med denna studie kan bero på att urvalet var äldre patienter 70–80 år. Vitamin B12 brist är vanligare hos äldre (8) och patienter som haft under längre tid (13,14,15). Tidigare studie har visat att vitamin B12 brist hos metforminbehandlade typ 2 diabetiker är beroende av både dosering och behandlingstid. Högre dos och längre behandlingstid ökar risken för vitamin B12 brist (13,14,15). Liknade resultat kunde ses i denna studie.

Metoddiskussion

Styrkor med studien är att alla data redan fanns vid journalgranskningen. Inga patienter behövde kontaktas och ingen vårdpersonal kunde påverkas i sin handläggning eftersom studien var retrospektiv. En svaghet är att resultatet endast speglar den studerade perioden vilket kan ha förändrats över tid. En annan svaghet med studien är att kobalamin inte kontrollerats på alla patienter med metforminbehandling vilket påverkar slutresultat. Vidare är förekomst av vitamin B12 brist vid metforminbehandling som monoterapi jämfört med kombinerad terapi med andra orala antidiabetesmediciner inte undersökt.

En annan svaghet med studien är provtagning kobalamin, då serum kobalamin värdet kan vara falskt höga trots en aktuell vitamin B12 brist. Detta ses vanligast vid substitutionsbehandling. Vi har inte säkra uppgifter på om patienterna hade

substitutionsbehandling eller inte, vitamin B12 finns i de flera receptfria hälsopreparat som kan köpas som säljs på hälsobutik. Förhöjda värden kan också förekomma vid myeloproliferativa tillstånd, leverskador och även vid njurinsufficiens. Vidare kan låga vitamin B12 värden ses utan B12-brist, om patienten har lågt antal granulocyter, leukopeni (10).

Slutsats

Studien visar en bristande tillförlisamhet vid Hälsoentralen i Hjo till Socialstyrelsen rekommendationer att kontrollera vitamin B12 hos patienter med metforminbehandlad typ 2 diabetes regelbundet. Förhoppningsvis kan studien bidra till regelbundna kontroller av vitamin B12 vid metforminbehandling vilket som kan leda till tidigt upptäckt och behandling.

Referenslista

1. Jansson SP, Fall K, Brus O, Magnuson A, Wändell P, Östgren CJ, et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus: a nationwide population-based pharmaco-epidemiological study in Sweden. *Diabet Med*. 2015;32(10):1319–1328. doi:10.1111/dme.12716.
2. Diabeteshandboken. Blodsockerbehandling typ 2. 2021-10-17 version 35. URL: <https://www.diabeteshandboken.se/inneh%C3%A5ll/typ-2-blodsockerbehandling-28937347> [Åtkomst 2022-04-05].
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 Suppl 1(Suppl 1):S11-S63. doi:10.2337/dc12-s011.
4. Day C. ADA-EASD diabetes guidance: individualised treatment of hyperglycaemia. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2012;12(3):146-151. doi:10.1177/1474651412450477.
5. Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes – behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket 2017;28(4):29–48. 6. Farmaceutiska Specialiteter i Sverige, FASS. Metformin. URL: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19960927000041#pharmacodynamic>. [Åtkomst 2022-04-05].
7. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):17. May 7. doi:10.1186/2251-6581-12-17.
8. Spollen S. Kartläggning av vitamin B12-brist hos Metforminbehandlade diabetiker på Kungshälsans vårdcentral. 2018–2019. URL: <https://folkhalsaochsjukvard.rjl.se/api/Evolution/pdf/076d7bc1-763d-4cda-a257-a8541d0b594d> [Åtkomst 2022-01-05].
9. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård. Vetenskapligt underlag Bilaga. Artikelnummer Bilaga till 2017-10-25. Publicerad www.socialstyrelsen.se, första versionen maj 2017, andra versionen oktober 2018.
10. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Adv Nutr*. 2018 Jul;9(4):511S-518S. doi: 10.1093/advances/nmy023.
11. Unilabs. S- Kobalaminer (vitamin B12) 2023. URL: <https://anvisningar.se/Anvisningar/Klinisk-kemi/K/P--Kobalaminer-Vitamin-B12/>. [Åtkomst 2023-05-31].
12. Västra Götalandsregionen. Regionala medicinska riktlinjer. Diabetes – Typ2 (vuxna) Mars 2023. URL: [https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/ssn11800-2140136717-415/surrogate/Diabetes%20typ%20%20\(vuxna\).pdf](https://mellanarkiv-offentlig.vgregion.se/alfresco/s/archive/stream/public/v1/source/available/sofia/ssn11800-2140136717-415/surrogate/Diabetes%20typ%20%20(vuxna).pdf). [Åtkomst 2023-05-31].

13. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B₁₂ deficiency with metformin therapy and vitamin B₁₂ supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012;35(2):327-333. doi:10.2337/dc11-1582.
14. Ko SH, Ko SH, Ahn YB, 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.
15. 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.

Protokoll för journalgenomgång

- | | |
|---|----------------------|
| a) ID | |
| b) Födelseår | |
| c) Kön | Man=1 |
| | Kvinna= 2 |
| d) Diabetes typ 2 debut år | |
| e) Metforminbehandling | Ja=1 |
| | Nej=2 Avslutad=3 |
| f) Metformin dosering | |
| g) Start metforminbehandling | |
| h) S-Kobalamin | Ja=1 |
| | Nej=2 |
| i) S-Kobalamin | |
| | Datum.....Värde |
| j) S-Kobalamin prov vid diabetesårskontroll | Ja=1 |
| | Nej=2 |
| k) S-Homocystein | Ja=1 |
| | Nej=2 |
| l) S-Homocystein | |
| | Datum.....Värde..... |
| m) S-Homocystein prov vid diabetesårskontroll | Ja=1 |
| | Nej=2 |
| n) Tidigt symtom på B12-brist, Parestesier | Ja=1 |
| | Nej=2 |



FoU-centrum Skaraborg
Regionens hus
Stationsgatan 3
541 30 Skövde

Hemsida: www.vgregion.se/fou-skaraborg