

Kartläggning av samband mellan metformin och vitamin B12-brist bland patienter med typ 2-diabetes, en scoping review

Författare:

Sara Bahreini
ST-läkare i allmänmedicin,
Masthugget vårdcentral

Rapport: 280631 FoU i VGR, 2023

Saideh Farspour, handledare

S.Farspour

230825

Godkänt 2023-06-26



ANDREAS FORS FoUstrateg, docent

Litteraturstudie 2023

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/280631>

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän

inom kurs *MFM340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda*,
10,5 hp Kursort: Göteborg

Handledare:

Andreas Fors

Universitetslektor, FoU- strateg, docent, Sektion omvårdnad avancerad nivå, FoU primär och nära vård Göteborg och Södra Bohuslän

Studierektor:

Francisco Hernandez Masmela, Specialist i allmänmedicin

Sammanfattning

Bakgrund

Metformin rekommenderas som förstahandsval för oral behandling vid typ 2-diabetes. Metforminrelaterad vitamin B12-brist har varit känd i över 40 år. Metformin-inducerad neuropati kan förväxlas med diabetisk perifer neuropati och kanske inte erkänns som en biverkning av metformin. Trots det bekräftade sambandet mellan metformin och vitamin B12-brist är den verkliga storleken på problemet ännu inte korrekt kvantifierad. Den exakta påverkan av både dosen och varaktigheten av metforminbehandlingen på vitamin B12-status är fortfarande inte helt klarlagd. Hittills finns inga definitiva riktlinjer tillgängliga för screening av vitamin B12-brist hos patienter som tar metformin. Således förblir vitamin B12-brist ofta okänt hos sådana patienter. För att klargöra det möjliga sambandet mellan vitamin B12-brist och metformin bland patienter med typ 2-diabetes samt dess riskfaktorer, är det viktigt att utföra en överblickstudie av de publicerade systematiska översikter som studerat sådant samband.

Metod

Studien är genomförd som en kartläggande litteraturöversikt. Litteratursökning gjordes i två databaser och artiklar selekterades utifrån på förhand uppställda kriterier för att identifiera artiklar aktuella för inklusion.

Resultat

Totalt ingick fem studier i litteraturöversikten. Resultat tyder på en signifikant högre risk för vitamin B12-brist samt en signifikant minskning av serum B12-nivå hos patienter med typ-2 diabetes som behandlas med metformin. Associerade faktorer anses vara främst en dos över 2000 mg/dag och användning av metformin under en period som överstiger 3–4 år.

Konklusion

Sammanfattningsvis antyder de inkluderade studierna att ett samband finns mellan metformin och vitamin B12-brist bland patienter med typ-2 diabetes vilket är beroende av behandlingstidens längd och dygnsdos av metformin.

Det behövs fler studier, helst prospektiva randomiserad kontrollerad studie (RCT) samt fler kostnads-nyttanalyser för att fastställa den önskvärda bedömning av vitamin B12-status hos patienter som får metformin och för att utveckla protokoll för screening, prevention och behandling av metformin-inducerat vitamin B12-brist. För närvarande rekommenderas årlig övervakning av vitamin B12-nivåer hos patienter med typ-2 diabetes som tar metformin, särskilt vid användning av metformin i mer än 3–4 år och vid höga doser.

Nyckelord

Diabetes, metformin, b12 deficiency, meta-analysis, systematic review

Innehållsförteckning

Bakgrund	1
Typ-2 diabetes och metformin	1
Vitamin B12-brist	1
Samband mellan metformin och vitamin B12-brist.....	2
Mekanismer av metformin-inducerad B12-brist.....	3
Kliniska implikationer.....	3
Screening av vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes.....	4
Syfte	5
Frågeställningar	5
Metod	5
Studiedesign	5
Urval	6
Datainsamling och analys	6
Etik i inkluderade studier	6
Resultat	7
Diskussion	12
Konklusion	15
Referenslista	16

Bakgrund

Typ 2-diabetes och metformin

Enligt "International Federation of diabetes" är typ 2-diabetes mellitus den vanligaste formen av sjukdom som drabbar nästan 460 miljoner individer över hela världen och har en förutspådd tillväxt på 35 % till 2035 [1,2].

Metformin är ett oralt antihyperglykemiskt medel som har visat sig lovande vid behandling av typ 2-diabetes och rekommenderas som förstahandsval för oral behandling av "American Diabetes Association" [3,4,5,6]. Under 2000-talet har användning av metformin mer än 5-dubblats i Sverige [7]. Maxdos för metformin är 3 gram per dygn, fördelad på två eller tre doseringstillfällen, och en daglig dos mellan 2 och 3 gram bör eftersträvas. Det krävs ofta att det högre dosintervallet nås för att uppnå klara plasmaglukossänkande effekter, däremot förefaller det som om effekterna på insulinkänslighet kan uppnås vid lägre doser [8].

Vitamin B12- brist

Vitamin B12 är ett viktigt näringsämne för hälsan. Det kan spela en betydande roll i bildandet av röda blodkroppar och nervsystemets och hjärnans funktion [9]. De diagnostiska testerna som serumvitamin B12 och holotranscobalamin test (holo-TC11-test), mäter den cirkulerande delen av vitamin medan homocystein (Hcy) och metylmalonsyra (MMA) är biomarkörerna för metabolisk vitamin B12-brist som visar förhöjda nivåer när vitaminet är bristfälligt på cellnivå [10]. Perifer neuropati kan vara den enda kliniska presentationen av vitamin B12-brist, utan hematologiska tecken och symtom [11]. Hittills finns det ingen konsensus om den exakta definitionen av vitamin B12-brist. Varierande gränsvärden leder alltid till att man underskattar eller överskattar förekomsten av vitamin B12-brist. Låga serumnivåer av vitamin B12 kanske inte nödvändigtvis representerar en verklig vävnadsbrist. Mot bakgrund av ovannämnda anmärkningar kan mätning av funktionella biomarkörer för vitamin B12-status (Hcy och MMA) vara användbart för att bekräfta diagnosen sann vitamin B12-brist, särskilt i närvaro av låga normala totala serumnivåer av vitamin B12 och/eller kliniska misstanke om

vitamin B12-brist. Det är dock värt att påpeka att både Hcy- och MMA-nivåer kan vara förhöjda i närvaro av nedsatt njurfunktion [2]. Vitamin B12-brist kan vara kliniskt signifikant om koncentrationen av detta vitamin i blodserum faller under 150 pmol/L [12].

Utöver pernicios anemi är malabsorption den vanligaste orsaken till vitamin B12-brist. En minskad absorption kan ses vid metforminbehandling [7].

Samband mellan metformin och vitamin B12-brist

Metforminrelaterad vitamin B12-brist har varit känd i över 40 år [13]. Trots det bekräftade sambandet mellan metformin och vitamin B12-brist är den verkliga storleken på problemet ännu inte korrekt kvantifierad. Dessutom har ett fåtal studier inte hittat något samband alls [14].

Den rapporterade prevalensen av vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes som behandlas med metformin varierar mellan studierna, från cirka 6 % till 50%. Den exakta påverkan av både dosen och varaktigheten av metforminbehandlingen på vitamin B12-status är fortfarande inte helt klarlagd [2]. För att kvantifiera metforminanvändningen definierade Infante, et al. [2] ett "metformin-användningsindex" (MUI) som produkten av den dagliga metformindosen (mg) och dess varaktighet (år) dividerat med 1000. Patienter som inte var på kontinuerlig metforminbehandling under minst 6 månader före rekryteringen inkluderades i en icke-metforminanvändargrupp. Intressant nog fanns det ett signifikant samband mellan ett MUI-värde på > 5 och en hög risk för vitamin B12-brist. Därför kan MUI vara ett giltigt verktyg för att identifiera individer med ökad risk för vitamin B12-brist bland patienter med typ-2 diabetes på kontinuerlig metforminbehandling i minst 6 månader. Bevis tyder också på att även syrahämmande mediciner som histamin-2-receptorantagonister (H2RA) och protonpumpshämmare (PPI) kan störa absorptionen av vitamin B12 genom att minska frisättningen av kostvitamin B12 från matproteiner [2]. Detta har relevanta kliniska implikationer, med tanke på att det har rapporterats att cirka 40 % av patienter med typ-2 diabetes upplever symptomatisk gastroesofageal refluxsjukdom (GERD), där PPI och H2RA representerar de mest utbredda

läkemedlen för behandling av GERD i denna population. Vitamin B12-brist är även vanligare hos äldre individer, särskilt bland de över 65 år, som har en prevalens av vitamin B12-brist på cirka 10-15% [2].

Mekanismer av metformin-inducerad B12-brist

Föreslagna mekanismer som förklarar metformin-inducerad vitamin B12-brist inkluderar: (1) Interferens med kalciumberoende bindning av intrinsik faktor (IF)-vitamin B12-komplexet till kubilinreceptorn på enterocyter på ileumnivå och/eller interaktion med kubilinens endocytiska receptor; (2) Förändring i tunntarmens motilitet, vilket leder till bakteriell överväxt av tunntarmen och efterföljande hämning av IF-vitamin B12-komplexabsorption i distala ileum; (3) Förändring i gallsyrametabolism och återabsorption, vilket resulterar i försämrade enterohepatisk cirkulation av vitamin B12; (4) Ökad leveransamling av vitamin B12, vilket resulterar i förändrad vävnadsdistribution och metabolism av vitamin B12 och (5) Minskad IF-utsöndring av gastriska parietalceller. Notera att hämning av kalciumberoende absorption av IF-vitamin B12-komplexet vid den terminala ileum alltmer erkänts som den mest rimliga mekanismen för metformin-inducerad vitamin B12-brist. Den hämmande effekten är reversibelt med hjälp av kalciumtillskott [2]

Kliniska implikationer

Huruvida metforminrelaterad vitamin B12-brist har kliniska implikationer har diskuterats. Hos patienter med vitamin B12-brist har ökade nivåer av MMA och Hcy föreslagits bidra till myelinskada (myelopati) och, som en konsekvens, till perifer och autonom neuropati [2]. Det kan ta mellan ett och fem år att utveckla symtom på vitamin B12-brist eftersom levern lagrar vitamin B12, och det kan ta så lång tid att tömma dessa förråd. Vitamin B12-brist orsakar skador på nerver som kan vara irreversibla [15].

Cirka 50 % av patienter med typ-2 diabetes kommer att utveckla en viss grad av diabetisk neuropati under sin livstid [16]. Denna grupp patienter har även klinisk

misstanke om vitamin B12-brist baserat på gemensamma neurologiska symtom , vilket kan resultera i en underdiagnostik av denna allvarliga vitaminbrist [17]. Metformin-inducerad neuropati kan förväxlas med diabetisk perifer neuropati (DPN) och kanske inte erkänns som en biverkning av metformin [14, 18, 19].

Metformin-inducerad vitamin B12-brist (även känd som MICD eller metformin-inducerad kobalaminbrist) kan förvärra nervskador hos diabetespatienter med redan existerande neuropati, vilket resulterar i utvecklingen av en blandad "diabetisk och MICD-relaterad neuropati" [2].

Screening av vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes

Av de skäl som nämnts ovan har en årlig mätning av vitamin B12-nivåer i serum hos patienter på långtidsbehandling med metformin rekommenderats sedan början av 1970-talet. Den rutinmässiga mätningen av detta vitamin i blodet hos dessa patienter har dock varit kostsam och måste omprövas [20]. Hittills finns inga definitiva riktlinjer tillgängliga för screening av vitamin B12-brist hos patienter som tar metformin. Således förblir vitamin B12-brist ofta okänt hos den gruppen av patienter.

Eftersom ett stort antal patienter med typ-2 diabetes använder metformin, kan genomförandet av en universell screeningrutin öka kostnaderna för sjukvården. Identifiering av riskfaktorer förknippade med utvecklingen av brist på vitamin B12 är således ett sätt att underlätta screening av högriskpatienter, vilket leder till utvecklingen av ett mer ekonomiskt screeningsystem [2].

Det föreligger således flera kunskapsluckor och motsägelsefulla fynd i detta sammanhang, främst kring själva sambandet mellan metformin och vitamin B12-brist och faktorer associerade till detta. För att klargöra ovannämnda samband och eventuella associerade faktorer är det viktigt att utföra en överblicksstudie av publicerade systematiska översikter i ämnet.

Syfte

Syftet med denna studie är att kartlägga kunskapsläget kring samband mellan metforminbehandling och vitamin B12-brist bland patienter med typ-2 diabetes samt dess riskfaktorer.

Frågeställningar

- 1- Finns något samband mellan metformin och vitamin B12-brist hos patienter med typ 2 diabetes?
- 2- Framkommer några riskfaktorer som är förknippade med eventuell utveckling av vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes som tar metformin?

Metod

Studiedesign

Studien genomfördes som en kartläggande litteraturöversikt (scoping review) enligt Arksey och O'Malley [21]. En sådan studie syftar till att ge en översiktlig bild av den forskning som finns inom ett område, samt till att identifiera eventuella kunskapsluckor. Kvalitetsgranskning av ingående studier ingår ej i en kartläggande litteraturöversikt.

Vidare har denna litteraturstudie använt en PICO design (population, intervention, comparison, outcome) som har modifierats till PIO (population, intervention, outcome) med följande termer:

- Population: Patienter med typ-2 diabetes
- Intervention: Metforminbehandling
- Outcome: Vitamin B12-brist

Urval

För urvalen av litteraturen användes följande inklusionskriterier:

- a) Studier som studerade sambandet mellan metformin och vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes.
- b) Studier som använde metoden metaanalys eller systematic review.
- c) Studier som publicerades från 15 mars 2014 och framåt.

Alla andra artiklar exkluderades.

Datainsamling och analys

Elektroniska databassökning genomfördes med hjälp av PubMed och Scopus under mars 2023 för att samla in studierna som rapporterade samband mellan metformin och vitamin b12- brist hos patienter med typ-2 diabetes. Sökorden bestämdes utifrån syftet. Medical Subject Headings (MeSH-termer) kombinerades med fritextord och sökord organiserades i ett sökblock. Det exakta sökblocket var: diabetes [tiab] AND metformin [tiab] AND b12 deficiency AND (meta-analysis OR metaanalysis OR "systematic review").

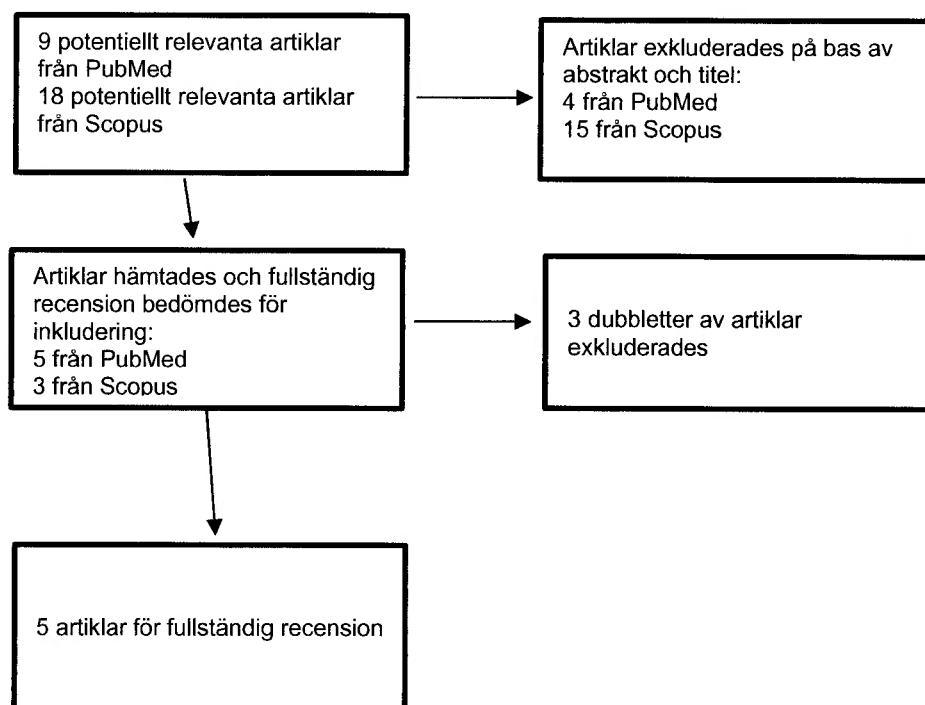
Etik i inkluderade studier

Inget etisk godkännande krävdes för denna studie eftersom endast analys av redan publicerade data användes.

Resultat

Efter databassökning hittades 9 artiklar på PubMed och 18 artiklar på Scopus. Efter genomläsning av titlar och abstract exkluderades icke relevanta artiklar som inte ansågs kunna svara på syftet.

Slutligen hittades på 5 artiklar på PubMed och 3 artiklar på Scopus som var relevanta. Efter filtrering av dubletter granskades de återstående 5 artiklarnas titlar och abstract. Fulltext för alla berättigade artiklar erhöles och bedömdes för behörighetskriterier enligt ovanstående. Studieflödesdiagram presenteras i figur 1.



Figur 1. Studieflyttdiagram, redovisning av datainsamling.

Därefter extraherades egenskaperna för varje studie, vilka inkluderade efternamn på den första författaren, publikations år, metod, syfte, slutsats. Denna redovisas i tabell 1 för att framhålla likheter och skillnader mellan de olika studierna. Ingen kvalitetsbedömning av studierna har genomförts.

Tabell 1. Presentation av inkluderade studier

Forfattare/ Publikationsår	Metod	Population	Syfte	Slutsats
Kakarlapudi et al. [22] /2022	Systematik review/ Metaanalys	17 metaanalyser: 13 tvärsnittstudie 3 retrospektiv 1 fallkontroll	Utforska effekten av metforminbehandling på vitamin B12-brist hos typ-2 diabetes och de associerade faktorerna	Signifikant högre frekvens av vitamin B12-brist hos metforminbrukare typ-2 diabetes, beror på dos (>1000mg) och behandlingstid(>4år), ej signifikant samband mellan varaktighet av diabetes eller användning av protonpumpshämmare och vitamin B12-brist
Niafar et al. [20] / 2015	Systematik review/ Metaanalys	29 studier: 18 retrospektiv 11 RCT. 22 metaanalys	Analysera inverkan av metforminbehandling på frekvens av vitamin B12-brist Och serumnivåer av vitamin B12 hos typ-2 diabetes	Signifikant högre frekvens av vitamin B12-brist, signifikant minskning av serum B12-nivå i samband med metforminbehandling
Chapman et al. [23] / 2016	Systematik review/ Metaanalys	25 studier: 17 tvärsnittstudie 3 kohortstudier 5 intervention. 4 metaanalys	Analysera samband mellan metforminbehandling och vitamin B12-brist hos typ-2 diabetes	Signifikant minskning av serum B12- nivå med 57 pmol/L efter 6 veckor upp till 4 månader), samt minskning av Holo TC eller ökade odds för B-12-brist efter 3 år hos metforminbrukare
Yang et al. [24] / 2019	Systematik review/ Metaanalys	31 metaanalyser	Analysera samband mellan metforminbehandling och vitamin B12-nivå, anemi och neuropati hos typ-2 diabetes	Signifikant högre risk för vitamin B12- brist hos metforminbrukare typ-2 diabetes, beror på dos (>2000 mg) och behandlingstid(>3år), signifikant minskning av serum B12 koncentration, beror på dos (>2000 mg) och behandlingstid (>1 år),
Khattab et al. [25] / 2022	Systematik review/ Deskriptiv	Oklart	Beskriva vitamin B12-bristen inducerat av metforminbehandling bland typ-2 diabetes.	Signifikant lägre vitamin B12-koncentration bland typ-2 diabetes med dos 1000–2000 mg/dag eller behandlingstid>4 år

Fem studier ingick i granskningen. Fyra studier genomförde systematiköversikt med metaanalys på de inkluderade artiklarna och en studie genomförde endast deskriptiv systematiköversikt.

Kakarlapudi, et.al [22] genomförde metaanalys på 17 artiklar varav 13 var tvärsnittsstudier, 3 var retrospektiva och 1 var en fall-kontrollstudie.

- Totalt sett utvärderade 7 studier effekten av metformin på vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes. Resultat på de visade signifikant högre frekvens av vitamin B12-brist hos patienter som tog metformin, med ett odds ratio (OR) 2.95.
- Resultat på de 3 studier som utvärderade samband mellan längden av metforminanvändning och vitamin B12-brist visade att oddsen för vitamin B12-brist var 54% högre hos patienter med en duration av metforminanvändning på 4–10 år och 32% högre hos patienter med en duration av metforminanvändning mer än 10 år, jämför med metforminanvändning mindre än 4 år, vilka var statistisk signifikanta.
- Resultat på de 4 studierna som utvärderade samband mellan dosering av metforminanvändning och vitamin B12-brist visade att oddsen för vitamin B12-brist var 58% högre hos patienter med en daglig dos på 1000–2000 mg och 89% högre hos patienter med en daglig dos på >2000 mg jämför med patienter med en daglig dos mindre än 1000 mg.
- Resultat på de 4 studierna som utvärderade samband mellan längden av diabetesdiagnos och vitamin B12-brist visade ingen signifikant samband.
- Resultat på de 5 studierna som utvärderade samband mellan protonpumphämmare och vitamin B12-brist visade ingen signifikant samband.

Niafar, et al [20] identifierade 29 studier varav 18 var retrospektiva och 11 var randomiserade kontrollerade studier (RCT). Totalt genomfördes metaanalys på 22 artiklar för serum B12-nivå och 18 artiklar för incidens av B12-brist.

- Totalt sett utvärderade 18 studier effekten av metformin på vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes. Resultat på 6 av de visade

signifikant högre frekvens av vitamin B12-brist hos patienter som tog metformin (OR=2.45).

- Resultat på 11 studier som definierade serum vitamin B12-nivåer <150 pmol/L som gränsvärde för vitamin B12-brist där utvärderades samband mellan dosering av metforminanvändning och vitamin B12-brist visade en signifikant högre frekvens av vitamin B12-brist hos patienter som tog metformin(OR=2.16).
- Resultat på 22 studier som utvärderade samband mellan metforminanvändning och serum vitamin B12-nivå visade en signifikant minskning av serum vitamin B12-nivå bland 15 studier (Mean difference, MD -65.8 pmol/L).

Chapman, et.al [23] inkluderade 25 studier för systematiköversikt av följande designer: 17 tvärsnittsstudier, 3 kohortstudier (fall-kontroll eller tvärsnitt) och 5 interventionsstudier av vilka endast två var dubbelblinda, randomiserade och placebokontrollerad. Totalt 4 studier genomgick i metaanalys där 4-månadersmätning valdes istället för 4-årsmätning för att HOME-studien [23] skulle vara homogen med de andra mätningarna i metaanalysen.

- Resultat på majoritet av de 25 artiklar som ingick i den systematiska översikten visade en signifikant lägre vitamin B12-nivå hos metforminanvändare enligt nedan:
- Resultat på 17 tvärsnittsstudierna indikerade antingen samband mellan metforminanvändning och en lägre B12-nivå eller visade inget samband.
- Resultat på 4 kohortbaserade eller retrospektiva fall-kontrollstudier visade en minskning av Holo TC och totalt vitamin B12 efter 3 år hos patienter som tog metformin.
- En annan retrospektiv fall-kontrollstudie visade ingen statistisk signifikant frekvens av vitamin B12-brist hos patienter som tog metformin.
- Resultat på Metabolisk effekt (HOME) studie [23] var en prospektiv multicentrerad RCT som visade en statistisk signifikant minskning av vitamin B12-nivåerna efter 4 månader metforminanvändning även en 7,2% högre absolut risk för B12-brist i metformingruppen jämfört med placebo.
- Metaanalys på de fyra studierna visade en signifikant minskning av B12-koncentration med 57 pmol/L efter upp till 4 månaders

metforminanvändning. Denna minskning av B12-vivåer kan vara klinisk signifikant för att orsaka uppriktig brist (<150 pmol/L) eller en gränstatus (150–220 pmol/L) hos vissa patienter som ligger i intervallet 207–227 pmol/L före metforminbehandling.

- Inga subgruppsanalyser utfördes för undersökning av sambandet mellan varaktighet och dosering av metformin med vitamin B12-brist på grund av databrist på dos och varaktighet av metforminanvändning bland studier.

Yang, et al [24] inkluderade 31 artiklar i metaanalysen. Diagnos av vitamin B12-brist baserades på en serumnivå av vitamin B12 under 150 pmol/L, med gränsvärde mellan 150 och 220 pmol/L. Resultat av subgruppsanalyser presenterades enligt nedan:

- Resultat på de studier som utvärderade samband mellan metforminanvändning och prevalens av vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes visade en signifikant högre risk för vitamin B12-brist.
- Vidare subgruppsanalyser visade 88% högre risk för vitamin B12-brist hos patienter med en duration av metforminanvändning på minst 3 år och 26% högre risk hos patienter med en daglig dos på 2000 mg eller mer i jämför med mindre dos.
- Resultat på de studier som utvärderade samband mellan metforminanvändning och serum vitamin B12-nivå visade en signifikant minskning av serum vitamin B12-nivå vid metforminanvändning under mindre än ett år (MD -63.70 pmol/L) och storleken på denna minskning ökade vid längre varaktighet av metforminbehandling, även ett signifikant lägre serum B12-nivå vid metforminanvändning med en genomsnittlig daglig dos på 2000 mg eller mer jämfört med mindre dos (MD -66.06 pmol/L).
- Resultat på 4 studier som utvärderade samband mellan metforminanvändning och procentuell förändring i serum vitamin B12-nivå från baslinjen hos typ-2 diabetes visade en signifikant minskning av serum vitamin B12-nivå från baslinjen (MD -14,68% pmol/L). Patienter i tre av de fyra studierna hade en medelduration av metforminanvändning på mindre än ett år.

Khatab, et al [25] genomförde en deskriptiv systematisk översikt och beskrev en signifikant minskning av vitamin B12-nivå vid långtidsanvändning av metformin och särskilt vid en dos över 2000 mg/dag och under en period som överstiger 4 år, enligt flera studier. De rapporterade även de faktorer som potential kan påverka den erhållna prevalensen av vitamin B12- brist, inklusive deltagarnas medelålder, genomsnittlig daglig dos av metformin, studieinställningar, genomsnittlig användningstid för metformin och om deltagare med nedsatt njurfunktion exkluderades. Det beskrevs att patienter med vitamin B12- brist hade en statistik signifikant längre duration av metforminanvändning och en större dagligdos av metformin.

Heterogenitet bland de fem ingående studier var olika från lågt till högt vilket kan förklaras främst av betydande variationen i populationsegenskaper, baslinjeskillnader i hälsotillstånd samt gränsvärde för vitamin B12-brist.

Diskussion

Sammanfattningsvis visade alla de fem studierna ett samband mellan metforminanvändning och vitamin B12-brist. Tre av fem studier visade även associerade faktorer som är metformin i daglig dos mer än 2000 mg och varaktighet av metforminanvändning i mer än 3 till 4 år. Man såg en signifikant minskning av serum B12- nivå efter 4 månader metforminanvändning, men däremot visades inget signifikant samband mellan varaktighet av diabetessjukdom eller användning av protonpumpshämmare och vitamin B12-brist.

Det finns dock en del begränsande faktorer bland studierna som påverkar generaliserbarheten, bland annat så användes olika metoder för mätning av vitamin B12-koncentration, olika metformindosering samt olika gränsvärde för vitamin B12-brist, inga tidigare rapporter av basnivåer av serum vitamin B12. Dessutom fanns det bereda konfidensintervall i vissa studier och utfördes en del av studierna på öppenvårdsmottagning och inte i primärvården vilket begränsar generaliserbarheten. [20,22,23,24,25]

Niafar, et al. [20] försökte minska begränsningar som skulle kunna påverka generaliserbarheten genom att analysera en delmängd av studierna med endast

vitamin B12 mindre än 150 pmol/L som cut-off för vitamin B12-brist och det visades fortfarande samma resultat, alltså högre frekvens av vitamin B12-brist hos patienter som tog metformin. Chapman, et al. [23] definierade samma cut-off värde för vitamin B12-brist i alla inkluderade studier och påvisade samma resultat som Niafar, et al. [20].

Yang, et al. [24] visade minskning av serum B12-nivåer vid behandlingstid mindre än ett år vilket överensstämmer med resultaten från Chapman, et al. [23] med behandlingstid 6 veckor upp till 4 månader. Fyndet där minskning av serum vitamin B12 visades redan efter mindre än ett år av metforminanvändning medan brist på vitamin B12 visades tidigast efter 3–4 år överensstämmer med observationen att det kan ta upp till 5 år för vitamin B12-brist att manifesteras sig, eftersom det tar 5–6 år att tömma leverförråden på vitamin B12 [5, 15, 26].

Khatab, et al [25] studie stöder resultat av de tidigare beskrivna studierna, alltså minskning av vitamin B12-nivå vid långtidsanvändning av metformin och särskilt vid en högre dos, och tillägger även några andra potentiellt associerade faktorer som kan påverka den erhållna prevalensen av vitamin B12-brist i samband med metforminanvändningen, inklusive deltagarnas medelålder och om deltagare med nedsatt njurfunktion exkluderades. Inverkan av ålder skulle kunna förklaras av det faktum att vitamin B12-brist är vanligare hos äldre individer [2], dessutom har äldre patienter eventuellt längre metforminanvändning. Ett annat faktum är att både Hcy- och MMA-nivåer som är biomarkörerna för metabolisk vitamin B12-brist på cellnivå, kan vara förhöjda i närvaro av nedsatt njurfunktion [2]. De biomarkörerna är därför inte tillförlitliga för bedömning av vitamin B12-brist hos de med nedsatt njurfunktion. En falsk positiv ökning av Hcy-koncentration kan även ses vid hög ålder, vitamin B6 och vitamin B12-brist [27].

Nyligen uttalade American Diabetes Association (ADA) att en periodisk mätning av vitamin B12-nivåer bör övervägas hos patienter med typ-2 diabetes som tar metformin särskilt hos de med anemi eller perifer neuropati. Å andra sidan berörde Carris, et al [28] detta ämne i sin retrospektiv analys av "Diabetes prevention program". Carris, et al [28] konstaterade att den ökade kostnaden förknippad med den ADA-rekommenderade övervakning kan ifrågasätta den långsiktiga kostnadsbesparingen av metformin för att förebygga diabetes. Sådana ökade kostnader skulle dock möjligen kunna kompenseras genom den minskade

kostnaden av metformin [28]. Infante et.al [2] har föreslagit kriterier för kostnadseffektiv screening och efterföljande intermittent periodisk testning av vitamin B12-status hos patienter som behandlas med metformin.

Föreslagna kriterier är:

- (1) En omfattande bedömning av vitamin B12-status som syftar till att noggrant upptäcka en sann vävnadsvitamin B12-brist bör inkludera minst en biomarkör för cirkulerande vitamin B12 (total vitamin B12 eller HoloTC) tillsammans med en funktionell (metabolisk) biomarkör för vitamin B12-status (MMA och/eller totalt Hcy)
- (2) Screening för vitamin B12-brist bör utföras i närvaro av en eller flera av följande riskfaktorer eller tillstånd: (a) Stark klinisk misstanke om brist: kliniska bevis för vitamin B12-brist, inklusive oförklarlig makrocytisk anemi, neurologiska symtom och perifer neuropati; (b) Redan existerande diabetisk perifer och/eller autonom neuropati; (c) Varaktighet av metforminbehandling ≥ 5 år; (d) Äldre vuxna ≥ 65 år; (e) Hög kumulativ metforminexponering definierad av ett MUI-värde på > 5 (detta kriterium gäller patienter med typ 2-diabetes som behandlats med metformin i minst 6 månader); (f) Metformindos på $\geq 1\ 500$ mg/dag under en varaktighet på minst 6 månader (den högsta risken för vitamin B12-brist har observerats med en daglig metformindos på $\geq 2\ 000$ mg); (g) Samtidig långvarig användning (≥ 12 månader) av syra dämpande mediciner såsom PPI och H2RA; (h) Samtidig förekomst av riskfaktorer eller komorbiditeter associerade med en ökad risk för vitamin B12-brist[2].

Uppenbarligen behövs fler kostnads-nyttanalyser för att fastställa den önskvärda bedömning av vitamin B12-status hos patienter som tar metformin och för att utveckla protokoll för screening, prevention och behandling av metformin-inducerat vitamin B12-brist.

Konklusion

Sammanfattningsvis tyder analysen av de inkluderade studierna på att det finns ett samband mellan metformin och vitamin B12-brist bland patienter med typ-2 diabetes som är beroende av behandlingstidens längd och dygnsdos av metformin. Det fanns dock olika begränsningar bland ingående studier som minskade deras generaliserbarhet men även om faktorer som är signifikant associerade med vitamin B12-brist inte kunnat modifieras i studierna, kan resultaten ge värdefull information för att utveckla multifaktoriellt avpassade, riktade interventioner. Det behövs fler prospektiva randomiserade kontrollerade studier med tillräckligt stora populationsstorlekar och lång varaktighet av metforminbehandling för att klarlägga vad som behövs att förhindra vitamin B12-brist hos patienter med typ-2 diabetes som tar metformin. Det krävs även kostnad-nyttoanalyser för att utvärdera de mest effektiva protokollen för att lämpliga kliniska riktlinjer skall kunna tas fram.

Referenslista

1. Cho NM (ed) (2013) "Diabetic atlas", 6th edn. International Diabetes Federation, Brucel
2. Infante M, et al. (2021) "Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind" *World J Diabetes*. 12(7): 916-931
3. Bergenstal RM, et al. (2010). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomized trial-*Lancet*, 7: 431-9
4. Sjöberg S, Mattsson C, Landin-Olsson M. (2016). "Diabetes mellitus: Utdrag ur klinisk endokrinologi". Studentlitteratur: 21.
5. Ahmed MA. (2016) "Metformin and vitamin B12 deficiency: where do we stand?" *J Pharm Pharm Sci*; 19:382–398.
6. LaMarca A, et al. (2005) "Metformin treatment of PCOS during adolescence and the reproductive period". *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*;121(1):3-7
7. Ramström H, et al. (2014). "Läkemedelsboken". Läkemedelsverket: 263, 596.
8. Agardh C.D, Berne C., et al. (2011). "Diabetes". [Fjärde upplagan]: 163–168.
9. Wile DJ, et al. (2010) "Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy". *Diabetes Care* ;33(1):156–161
10. Carmel R. (2011). "Biomarkers of cobalamin (Vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid and holotranscobalamin II2. *American Journal of Clinical Nutrition*;94(1):348S-58S.
11. Healton EB, et al. (1991). Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine*;70(4):229-45.
12. Gumprecht, J., et al. (2016). "Is it necessary to be afraid of vitamin B12 deficiency during metformin treatment?" *Review article*. 5(6):195-198.

13. Liu Q, et al. (2014) "Vitamin B₁₂ Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review". PLoS One; 9: e 100379.
14. Rodríguez-Gutiérrez R, et al. (2017) "Metformin use and vitamin B12 deficiency: untangling the association". Am J Med Sci; 354:165-171.
15. Da Silva L, McCray S (2009) "Vitamin B12: no one should be without it". Pract Gastroenterol 33(1):39–46
16. Pup-Busui R, et al. (2010) "The Management of Diabetic Neuropathy in CKD". Am J Kidney Dis. 55: 365-85
17. Out M, et al. (2018) "Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: Post hoc analysis of a randomized controlled 4.3-year trial". J Diabetes Complications, 32: 171-8
18. Saperstein DS, Barohn RJ (2002) "Peripheral neuropathy due to cobalamin deficiency". Curr Treat Option Neurol 4(3):197–201
19. Singh AK, et al. (2013) "Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients". J Postgrad Med; 59:253-257.
20. Niafar, M, et al. (2015). "The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review." Internal and Emergency Medicine 10(1): 93–102.
21. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. International Journal of Social Research Methodology. 2005;8(1):19–32.
22. Kakarlapudi, Y., et al. (2022). "Effect of Metformin on Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Factors Associated with It: A Meta-Analysis." Cureus 14(12): e32277.
23. Chapman, L. E., et al. (2016). "Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis." Diabetes and Metabolism 42(5): 316–327.
24. Yang, W., et al. (2019). "Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis." Journal of Diabetes 11(9): 729–743.

25. Khattab, R., et al. (2022). "Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency among Type 2 Diabetes Mellitus' Patients: A Systematic Review." *Curr Diabetes Rev.*
26. de Groot-Kamphuis DM, et al. (2013). "Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin". *Neth J Med*;71: 386-390.
27. DeJager J, et al. (2010). "Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of Vitamin B12 deficiency: Randomised placebo-controlled trial". *BMJ.*;340:c2181.
28. Carris NW, et al. (2017). "The changing cost to prevent diabetes: a retrospective analysis of the Diabetes Prevention Program". *J Am Pharm Assoc* (2003); 57:717-722.