

Kartläggning av den senaste kunskapen om screening av metforminorsakad vitamin B12-brist hos vuxna patienter med diabetes typ 2

- En scoping review

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Sonel Singh', is written over the printed name.

Författare:

Sonel Singh, ST-läkare i allmänmedicin
Närhälsan Olskroken

Rapport: 280750 FoU i VGR, 2023

Litteraturstudie 2023

FoU i VGR: <https://researchweb.org/is/vgr/project/280750>

Utförd under ST i allmänmedicin, Göteborg/Södra Bohuslän
inom kurs *MF340 Forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda*, 10,5 hp
Kursort: Göteborg.

Handledare:

Andrea Mikkelsen, Legitimerad dietist, Med. dr. Handledare och FoU-guide FoU-centrum
Göteborg och Södra Bohuslän. Lektor avd. för internmedicin och klinisk nutrition vid
Göteborgs universitet. Adjungerad universitetslektor i allmänmedicin, Sahlgrenska akademien,
Göteborgs universitet.

Studierektor:

Helén Christensson Larsson, specialistläkare i allmänmedicin.

Sammanfattning

Bakgrund: Diabetes typ 2 är en kronisk sjukdom där glukosnivåerna stiger i takt med insulinresistens. Första linjens läkemedelsbehandling är metformin som dock i forskningen visat sig inverka på absorptionen av vitamin B12 nivå, framför allt i terminala ileum. Vitamin B12 är ett näringsämne, som finns i animaliska livsmedel, och behövs för normal hälsa av röda blodkroppar och nerver. Socialstyrelsen rekommenderar vid behandling med metformin hos diabetes typ 2 patienter, ska vitamin B12 mätas vartannat år för att upptäcka eventuell brist. Anledningen är att vitamin B12-brist kan försämra en redan existerande diabetisnervskada men även påverka allmäntillståndet. Dock vet man inte om denna åtgärd gör någon patientnytta och om den är kostnadseffektiv. Stöd för åtgärd har tagits från beprövad erfarenhet snarare än forskning. Ett sätt att få svar på dessa frågor är att undersöka om vilken kunskap som finns kring screening. Syfte med screening är att hitta de patienter som har störst risk att bli drabbade. Balansen mellan nytta jämförd med risk av screeningen på gruppnivå beaktas. Ur ett samhällsekonomiskt perspektiv tas hänsyn till de resurser som finns i jämförelse med effekten och kostnaden av screening.

Syfte: Kartläggning av den senaste kunskapen om screening av metforminorsakad vitamin B12-brist hos vuxna patienter med diabetes typ 2.

Metod: En scoping review i databaserna PubMed och Scopus genomfördes i april 2023 med fokus på vetenskapliga publikationer från år 2020.

Resultat: Sökningen resulterade i 30 artiklar varav fem artiklar inkluderades. Samtliga tog upp olika aspekter om screening, framför allt att definitiva screeningprotokoll inte finns. En studie visa att det inte är nödvändigt med provtagning av vitamin B12 status under de första sex månaderna, efter påbörjad behandling med metformin. För att hjälpa oss att dra en gräns för när det är aktuellt med screening introducerade en artikel ett riskbedömningsverktyg. En annan artikel hittade samband med flera oberoende riskfaktorer och vitamin B12-brist. Slutligen sammanställde en översiktsartikel förslag på screeningskriterier som författarna även ansåg vara kostnadseffektiva.

Konklusion: Forskningen är begränsad avseende screening av metforminorsakad vitamin B12-brist. Förslag på kostnadseffektiva screeningskriterier finns, dock behöver de valideras i större prospektiva studier. I väntan på mer kunskap bör man nog följa rådande rekommendation att ta prov på vitamin B12 vartannat år för att upptäcka eventuell brist.

Nyckelord: Diabetes typ 2, vitamin B12, screening.

Innehållsförteckning

Bakgrund	5
Syfte.....	8
Metod	8
Studiedesign.....	8
Urval	8
Datainsamling	9
Etikprövning	9
Resultat	9
Diskussion	15
Konklusion.....	18
Referenser.....	19

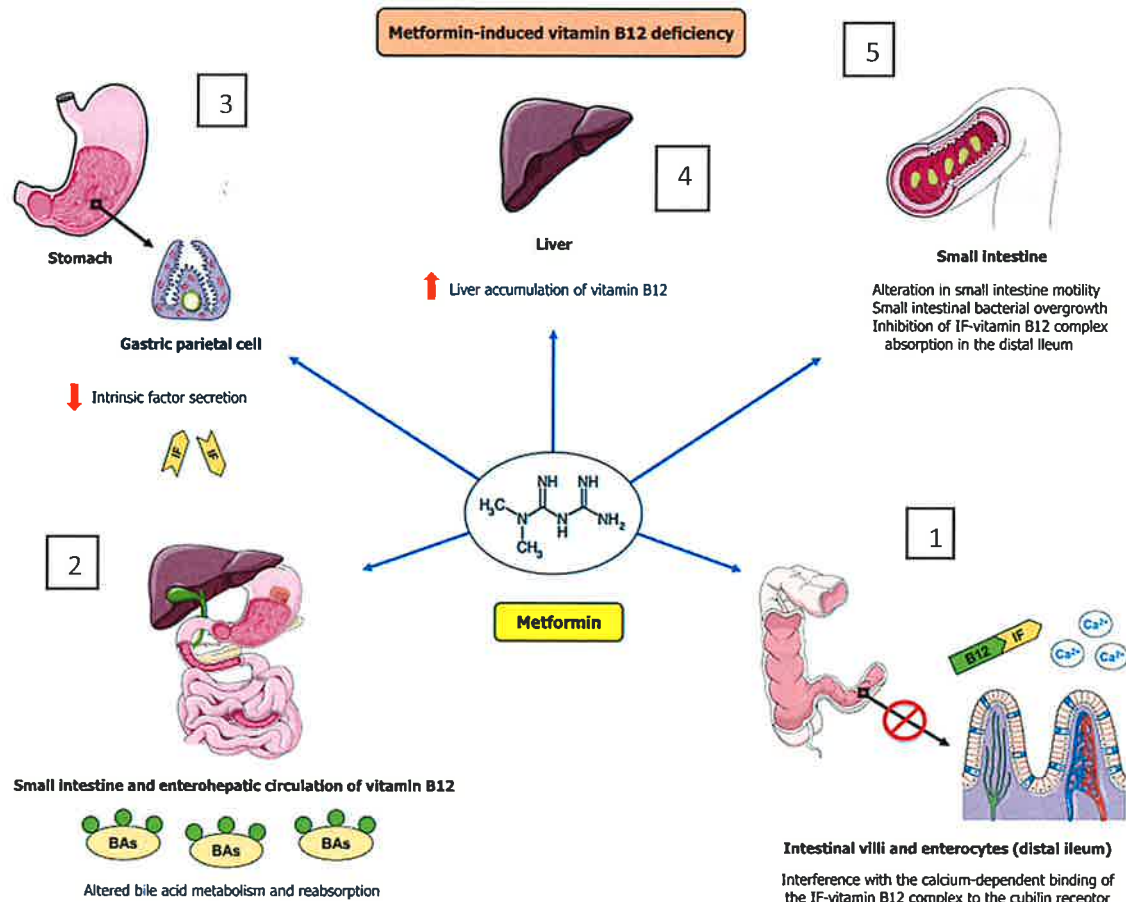
Bakgrund

Världen över lever 537 miljoner vuxna människor i åldern 20–79 med diabetessjukdom och antalet förväntas öka med 46 % fram till år 2045 enligt uppskattning från International Diabetes Federation 2021 (1). Av de som har diabetessjukdom globalt så står varianten typ 2 för 90% (1). Liknande fördelning ses i Sverige där 5% av befolkningen har diabetes (2). Antalet personer med diabetes typ 2 beräknas även öka med cirka 33% till år 2030 från 2013 års nivå (3). Under samma tid kommer kostnaden för sjukvården och samhället ha ökat till 21 miljarder kronor från 16 miljarder. Däremot kan en intensifierad glukoskontroll och höjning av ambitionen för en mer förebyggande behandling, minska förekomst av diabeteskomplikationer så som hjärtinfarkt, stroke, njursvikt och blindhet under den tiden (3).

Diabetes typ 2 är en kronisk metabol sjukdom där glukosnivåer stiger i takt med att kroppens celler blir alltmer resistent mot hormonet insulin, som produceras av betacellerna i pancreas (1). Behandlingen består främst av att främja en livsstil som innebär en hälsosam kost, regelbunden fysisk aktivitet, rökavvänjning och att bibehålla en hälsosam kroppsvikt. Om detta inte fungerar behövs det även läkemedelsbehandling per os, antingen en eller flera sorter, och med eller utan insulin. Vanligtvis inleder man med det perorala läkemedlet metformin, som även anses vara första linjens behandling (1). Den är en jämförelsevis billig än andra läkemedel och kan oftast användas under lång tid (4). Effekten utgörs via minskning av glukosproduktion i levern, ökar insulinkänsligheten, fördröjer glukosabsorptionen i tarmen och ökar glukosupptaget i musklerna (4).

Ett drygt årtionde efter att metformin introducerades på 1950-talet rapporterade dock Berchtold et al. (5) att metformin rubbar den intestinala absorptionen av vitamin B12. Idag finns även flera teorier kring bakomliggande mekanismer som visas närmare i figur 1 (6). Den mest erkända är den hämning metformin har på intrinsic factor (IF)-vitamin-B12-komplex vid terminala ileum (6).

Sambandet mellan metformin och vitamin b12-brist har efter upptäckten studerats återkommande inom forskningen. I genomsnitt har man visat att prevalensen kan ligga mellan cirka 6% till 33% (7, 8, 9, 10). Några studier visar även att nivån av vitamin B12 i serum är negativt korrelerad till dosen av metformin (7) och duration av användning (10). Hur det exakt fungerar är dock inte klarlagt i litteraturen.



Figur 1. Effekterna av metformin på vitamin B12.

1. Hindrar bindningen av IF-vitamin B12-komplexet. 2. Försämrade enterohepatisk cirkulation.
3. Minskad IF-utsöndring. 4. Ökad leveransamling. 5. Förändring i tunntarmens motilitet vilket resulterar i bakteriell överväxt som hämmar (6). Anpassad från artikel av Infante et al. (6).

Vitamin B12, även känt som kobalamin, är ett essentiellt näringsämne vilket innebär att kroppen själv inte kan bilda detta utan det måste i stället konsumeras. Den primära källan finns i animaliska livsmedel som fågel, skaldjur, rött kött, lever, ägg, mjölk och ost men även i vitamin B12-berikad föda (11). Vitamin B12 är viktigt då den deltar i många fysiologiska processer såsom DNA-syntes, bildning av röda blodkroppar och produktion av myelinskidan för regeneration av nerver efter skada (12). Detta resulterar i att vitamin B12-brist klassiskt manifesterar sig som makrocytär anemi och perifer neuropati (12). Till skillnad från anemin så kan symtom på neuropati, exempelvis domningar till nedsatt känsel i fötterna, i värsta fall inte helt reverseras med behandling (6). Problematiken därutöver är att symtomen kan misstas för den distala symmetriska perifera neuropati som diabetessjukdomen (DSPN) i sig kan orsaka (6). Hos nydiagnostiserade diabetiker förekommer DSPN i upp till 10–15% (13) av fallen. DSPN ökar dessutom hos 50 % av personerna med diabetes typ 2 efter en sjukdomsduration

på mer än 10 år (13). Identifieras inte en eventuell vitamin B12-brist kan det leda till progression av den redan existerande diabetesskadan. Likaså finns en risk att neuropati orsakad av vitamin B12-brist förbises som neuropati orsakad av diabetes (6).

Oavsett om vitamin B12-brist orsakas av metformin eller någon annan orsak, kan det ta lång tid innan det utvecklas. Det stora lagret i levern och det låga dagsbehovet (cirka 2,4 µg/dag) är möjliga förklaringar till det (6). Kliniska manifestationer ger sig därför inte alltid tillkänna förrän efter fem år (7). Det pågår fortsatt idag även diskussion om diagnostiska gränsvärden för vitamin B12-brist och om hur man ska mäta vitamin B12-status på ett tillförlitligt sätt. En konsensus som finns är att man ska använda sig av; 1) en cirkulerande markör, serum vitamin B12 eller HoloTC (den aktiva formen ut av vitamin B12), ihop parat med; 2) en funktionell markör, homocystein eller metylmalonat, som är produkter av de metaboliska reaktionerna i cellerna (6).

En annan utmaning är att fastställa den optimala frekvensen av vitamin B12 provtagning (14). Ett prov vid start av behandling med metformin och sedan med intervaller på 1–2 år tycks vara rimligt för denna patientgrupp, enligt en publikation under American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes (ADA) 2009 (14). Socialstyrelsen senaste nationella riktlinjer för diabetesvård, 2018, ligger i linje med ADA. Vid långtidsbehandling med metformin hos patienter med diabetes typ 2 rekommenderas mätning av vitamin B12 vartannat år för att upptäcka eventuell brist (15). Konsensusen av rekommendationen är att screeningen gör större nytta än olägenhet.

Själva syftet med en screening är att hitta förstadier och upptäcka tillstånd/sjukdom innan de ger sig till känna som symtom vilket kan göras genom att man hittar de patienter som har större risk att bli drabbade (16). Det behöver dock ur ett etiskt perspektiv finnas en balans mellan nytta jämförd med risk och faktisk skada av screeningen. Ur ett samhällsekonomiskt perspektiv behöver man ta hänsyn till de resurser som finns i jämförelse med effekten och kostnaden av screening (16). I den forskning Socialstyrelsen baserade sin rekommendation på identifierades inte patientnyttan för undersökning av vitamin B12-brist och ingen hälsoekonomisk bedömning genomfördes (15). Socialstyrelsen menar att forskningen visar att vitamin B12-brist kan försämra allmäntillstånd och speciellt en diabetisk nervskada. Dessutom är provtagning och behandling billig och enkel. Stöd för åtgärden har dock tagits från beprövad erfarenhet än från forskningen (15). Därför behövs vidare kunskap om screening av metforminorsakad vitamin B12-brist hos patienter med diabetes typ 2, som hälso- och sjukvården kan använda för att utarbeta rutiner och riktlinjer kring.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att kartlägga senaste kunskapen om screening av metforminorsakad vitamin B12-brist hos vuxna patienter med diabetes typ 2.

Metod

Studiedesign

För denna litteraturstudie inom ramen för forskningsmetodik för hälso- och sjukvårdsanställda valdes scoping review som metod. Det är en kartläggande form av studie där syftet kan vara mer bred och vid behov kan man ta hjälp ut av öppna frågeställning/ar (17). Studier oavsett design och litteraturöversikter kan tas med. Sammanställning av resultat behöver inte vara rigid och lika grundlig som en systematisk analys. Tanken är att ge en överblick av ett forskningsområde för att förmedla kunskap men även för att belysa luckor. Slutsatserna av valt material som tas med ska ha som ändamål att svara på litteraturstudiens syfte (17).

Urval

Vid första sökning för att få överblick kring mängden forskning som finns noterades att den var begränsad varför samtliga artiklar med vetenskapligt innehåll togs med. Med hjälp ut av PubMeds stapeldiagram av antal artiklar per år kunde man se att flest antal (tio) fanns åren 2020 och 2021. Tidigare åren (från 2003) endast sex eller färre. I och med att endast det senaste kunskapsläget skulle infattas gjordes därav en tidsavgränsning från år 2020 och nedanstående inklusions- och exklusionskriterier användes.

Inklusionskriterier:

- Studiepopulation: Vuxna patienter ≥ 18 år med diabetes typ 2 som står på metformin.
- Artiklar som beskriver eller specificerar en eller flera aspekter kring screening av metforminorsakad vitamin B12-brist i ovan patientgrupp.
- Artiklar från år 2020 och framåt.

Exklusionskriterier:

- Artiklar som endast belyser prevalensen eller sambandet mellan vitamin B12 hos metformin behandlade diabetes typ 2 patienter utan att ha ett resonemang eller diskussion kring frågan screening hos dessa patienter.
- Artiklar på annat språk än engelska eller svenska.
- Artiklar utan tillgång till full-texter.

Datainsamling

Sökning gjordes 2023-04-10 på databasen för biomedicin och biovetenskap PubMed och abstrakt och citat databasen Scopus. Eftersom screening har en bestämd tolkning, som beskrivits i bakgrund, användes inga andra MESH termer. Sökning på Scopus visade så pass få artiklar att sökord diabetes användes i stället för ” type 2 diabetes” detta gav ytterligare en artikel med intressant titel/abstrakt. I Scopus fanns heller ingen studie publicerad år 2020 eller 2022.

Sökningar med följande söksträngar har använts:

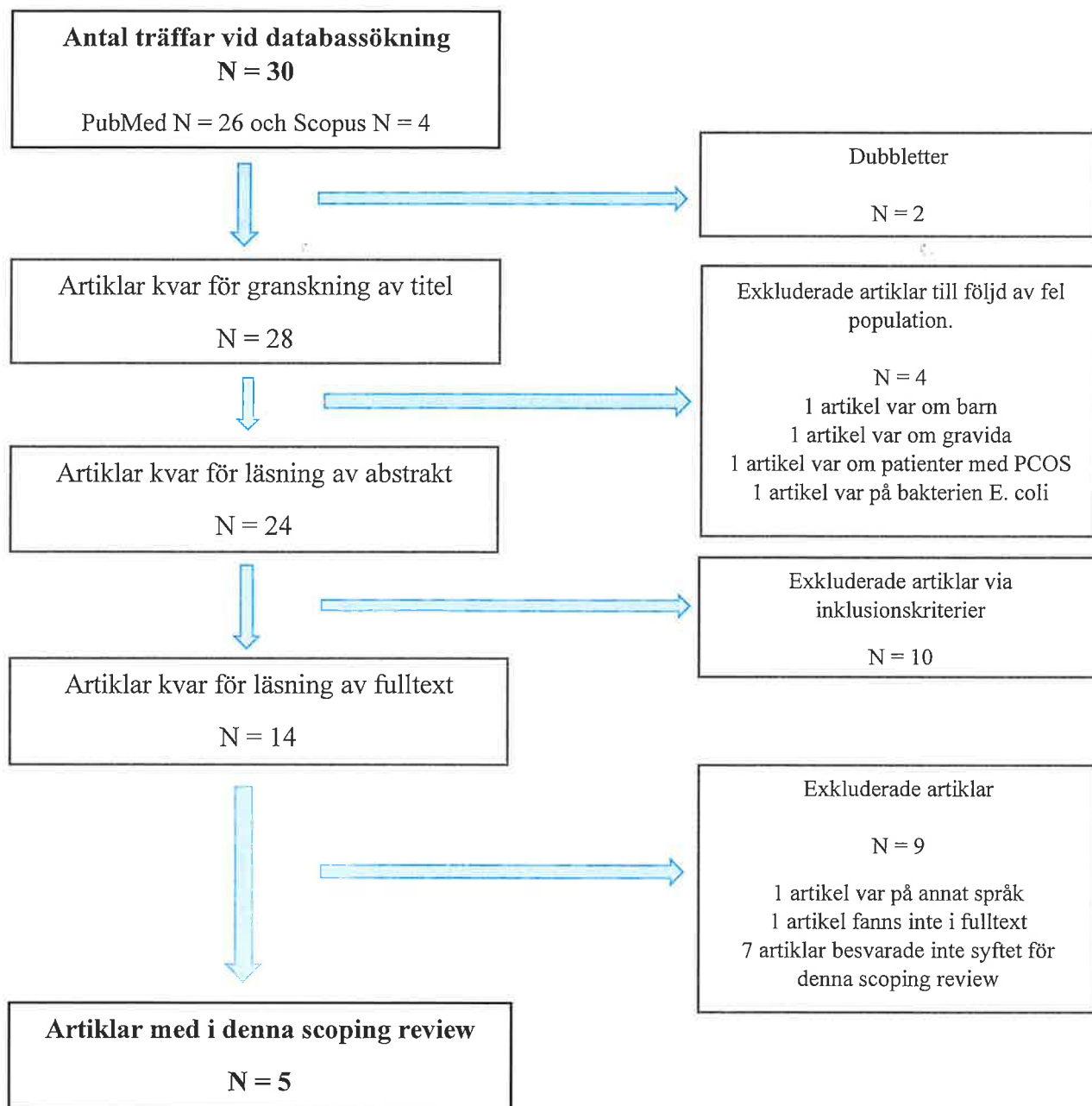
- 1) PubMed; screen and B12 and metformin and "type 2 diabetes" Filters: from 2020 – 2023
- 2) Scopus; TITLE-ABS KEY (screen AND B12 AND metformin AND diabetes) AND (LIMIT-TO (PUBYEAR , 2023) OR LIMIT-TO (PUBYEAR , 2021))

Etikprövning

Etisk prövning är inte gjord. Krav på det har inte bedömts föreligga i och med att studiedesignen är litteraturöversikt. Forskningen är baserad på data från redan publicerade artiklar.

Resultat

De två databassökningarna genererade totalt 30 artiklar. Efter borttagning av dubletter blev de 28 artiklar kvar. I samband med granskning av titel kunde fyra artiklar gallras bort till följd av att studiepopulationen var annan än inklusionskriterie för denna scoping review. Vid läsning av de resterande artiklars abstrakt kunde tio artiklar exkluderas. Det gick att avläsa i syfte och/eller konklusion att de inte skulle lyfta frågan kring screening av vitamin B12 hos vuxna patienter med diabetes typ 2 varför fulltext inte lästes. Flertalet av artiklarna berörde i stället olika aspekter mellan vitamin B12-brist och diabetes neuropati. Efter ovan beskrivna steg var det 14 artiklar kvar för att läsa i fulltext. En artikel hade intressant titel och abstrakt men fulltext var på annat språk och exkluderades därav. Utöver denna var det en artikel utan möjlighet till att hitta eller rekvirera i fulltext. Till sist var det totalt fem artiklar (18, 19, 20, 22, 6) kvar som bedömdes besvara syftet för denna scoping review. En sammanställning av processen från sökning till urval visas i flödesschemat, figur 2.



Figur 2. Flödesschema över inkluderade och exkluderade artiklar.
N: Antal; PCOS: Polycystiskt ovarialsyndrom; E. coli; Escherichia coli

De inkluderade artiklarna i denna scoping review består av tre observationsstudier (18, 19, 20) och två översiktsartiklar/reviews (21, 6) och de är publicerade mellan 2020 – 2021. Samtliga artiklar beskriver eller specificerar någon aspekt kring screening av metforminorsakad vitamin B12-brist hos vuxna patienter med diabetes typ 2. Sammanställning med deras karakteristiska och relevanta fynd finns i tabell 1.

Tabell 1. Översikt över inkluderade artiklar

Författare, år och land	Syfte	Studiedesign	Studiepopulation	Relevanta fynd
G. Kanti et al. (18) 2020, Tyskland	Undersöka effekter av kortvarig metforminbehandling på holoTC och folat och deras samband med insulinkänslighet vid nydebuterad diabetes typ 2.	Tvärsnittsstudie	Vuxna 18 till 69 år, diabetes typ 2 med duration <12 månader (n =123 monoterapi med metformin och n = 126 icke farmakologisk behandling)	Monitering av vitamin B12 är inte nödvändig åtminstone under de första 6 månaderna efter påbörjad metforminbehandling. En universell rekommendation avseende screening av metforminorsakad vitamin B12-brist kan inte ges.
C. Shivaprasad et al. (19) 2020, Indien	Undersöka effekten av både dos och varaktighet av metforminbehandling på vitamin B12 nivåer hos patienter med diabetes typ 2.	Prospektiv observationsstudie	Vuxna 20 till 65 år, diabetes typ 2 med duration > 3 månader (n = 2061 monoterapi med metformin och n = 826 utan metformin)	Signifikant samband mellan ett MUI> 5 och en hög risk för vitamin B12-brist. Högsta risken observerades bland patienter med MUI> 15.
F. Yousef et al. (20) 2021, Qatar	Bedöma prevalensen av vitamin B12-brist och dess relaterade faktorer bland patienter med diabetes	Tvärsnittsstudie	Vuxna ≥18 år, med diabetes typ 2 som använt metformin minst 3 månader (n = 3124)	Regelbunden screening är nödvändigt vid riskfaktorer som; daglig dos av metformin> 2000 mg, manligt kön, högt BMI, rökning, lågt hemoglobin

	typ 2 som behandlats med metformin.			och samtidig användning av sulfonylurea, dipeptidylpeptidas-4 hämmare och PPI/H2RA.
M. Wakeman et al. (21) 2020, Storbritannien	Utforska aktuell kunskap om samtidigt förskrivning av metformin med antingen PPI eller H2RA kan ha ytterligare skadliga effekter på vitamin B12 status och föreslå behandlings-strategier som tillskott.	Översiktsartikel/ Review	Studier publicerade i peer-reviewed tidskrifter där studiepopulationen var individer med diabetes typ 2 som stod på metformin och där olika utfallsmått mätes kring vitamin B12.	Ökad risk för vitamin B12-brist; ≥ 60 år och/eller står på ≥ 2000 mg/dag metformin och/eller ≥ 3 års behandling. Forskning tyder på att samtidig förskrivning av metformin med antingen PPI/H2RA kan ha ytterligare skadliga effekter på vitamin B12-status. Det saknas forskning som utvärderat kostnad-nyttö-balansen av regelbunden monitorering av vitamin B12.
M. Infante et al. (6) 2021, Italien	Föreslå en lista på kriterier för en kostnadseffektiv screening av vitamin B12-brist hos patienter som behandlas med metformin.	Översiktsartikel/ Review	Studier publicerade i peer-reviewed tidskrifter där studiepopulationen var personer med framför allt diabetes typ 2 som stod på metformin och där olika utfallsmått mätes kring vitamin B12.	Sammanställt kriterier för kostnadseffektiv screening och efterföljande periodisk testning av vitamin B12-status hos metforminbehandlade patienter

MUI; Metformin usage index; PPI: Proton-pumps inhiberar; H2RA: Histamin-2-receptorantagonister

Bland observationsstudierna är det två som har design tvärsnittstudier (19, 21) och en har en prospektiv design (20). Studiepopulationen är vuxna patienter med diabetes typ 2 som står på metformin och utfallen var att studera vitamin B12. Den studie med störst studiepopulation är av Yousef et al. (20) och den med minst studiepopulation är studien av Kanti et al. (18). Könsfördelningen är ojämn i samtliga studiers populationer med större andel personer av manligt kön; 66% i studierna av Kanti et al. (18) och av Shivaprasad et al. (20), respektive cirka 72% i studien av Yousef et al. (20). Andelen personer av kvinnligt kön blir då cirka 34% respektive 28% i studierna.

Gemensamma fynd i studierna är att det uttrycks frånvaro av definitiva screeningsprotokoll för metforminorsakad vitamin B12-brist. I studien av Kanti et al. (18) kommer författarna fram till att provtagning av vitamin B12 inte är nödvändigt under de första sex månaderna efter påbörjad metforminbehandling. Detta genom att författarna visar att metformin inte påverkar holoTC- och kobalaminkoncentration vid nydebuterad diabetes typ 2. Samtidigt hänvisar man till att det är svårt att ha en universell rekommendation avseende screening då det finns studier som påvisat att metformin inte påverkar vitamin B12-nivån (18). I studien av Yousef et al. (20) avslöjar man i stället ett samband med flera oberoende riskfaktorer för metforminorsakad vitamin B12-brist hos patienter med diabetes typ 2. I studien Shivaprasad et al. (19) introduceras även ett riskbedömningsverktyg kallat Metformin usage index (MUI). Verktöget kan användas som stöd för att dra gräns för när screening av vitamin B12-brist hos patienter med diabetes typ 2 som står på metformin är aktuellt. MUI beräknas genom summan av dosen av metformin i milligram multiplicerad med durationen av intaget i år och dividerad med 1000. Till exempel ger 1000 mg av metformin under ett års tid värdet 1 MUI ($1000 \times 1/1000 = 1$ MUI) (19).

De övriga två artiklarna (21, 6) inkluderade i denna scoping review är översiktsartiklar/reviews som kritiskt utvärderar redan publicerade studier. Det går att hämta fynd i deras granskning som är av intresse. Båda belyser vikten om frånvaro av screeningsprotokoll av metforminorsakad vitamin B12-brist hos patienter med diabetes typ 2. Dos och duration av metformin är beroende faktorer till vitamin B12-brist. Samtidig användning av PPI och/eller H2RA med metformin kan resultera i en additiv effekt på vitamin B12 sänkning och kan därför leda till brist. Diagnostik och korrigerande ut av vitamin B12-brist hos metforminbehandlade patienter med diabetes typ 2 och neuropati är viktigt. Detta för att motverka förvärring av nervskador och förhindra utveckling eller progression.

Infante et al. (6) en av översiktsartiklarna har lyckats sammanställa kriterier för en kostnadseffektiv screening av metforminorsakad vitamin B12-brist hos vuxna patienter (tabell 2). Kriterierna är applicerbara på samtliga patienter som tar metformin, varav ett kriterium enbart är för patienter med diabetes typ 2. Som stöd till dessa kriterier har Infante et al. (6) använt sig ut av resultat av två stora studier. En retrospektiv kohortstudie med 13 489 individer som står på metformin samt en tvärsnittsstudie med 1111 patienter med diabetes typ 2 som tar metformin. Infante et al. (6) refererar att dessa studier kom fram till; 1) att de som tog metformin i mer än fem år eller var äldre än 65 år löpte större risk att utveckla vitamin B12-brist, respektive; 2) att patienter som hade stått på en metformindos ≥ 1500 mg/dag i minst sex månader var en avgörande faktor för vitamin B12-brist. För stöd för sin forskning om screeningkriterier använde Infante et al. (6) sig även ut av forskning av Shivaprasad et al. (19) och av fynden som tas upp av Wakeman et al. (21), det vill säga två artiklar som är med i denna scoping review.

Tabell 2. Föreslagna kriterier för kostnadseffektiv screening och efterföljande intermittent testning av vitamin B12-status hos metforminbehandlade patienter. Reproducerad från artikel av Infante et al. (6).

(a)	Stark klinisk misstanke om brist: kliniska bevis på vitamin B12-brist, inklusive oförklarlig makrocytär anemi, neurologiska symtom och perifer neuropati.
(b)	Redan existerande diabetisk perifer och/eller autonom neuropati.
(c)	Varaktighet av metforminbehandling ≥ 5 år.
(d)	Äldre vuxna, ålder ≥ 65 år.
(e)	Hög kumulativ metforminexponering definierad av ett MUI-värde på >5 (detta kriterium gäller patienter med diabetes typ 2 som behandlats med metformin i minst 6 månader).
(f)	Metformindos på ≥ 1500 mg/dag under minst 6 månader (högsta risken för vitamin B12-brist har observerats med daglig metformindos ≥ 2000 mg).
(g)	Samtidig långvarig användning (≥ 12 månader) av syradämpande mediciner såsom PPI och H2RA; och
(h)	Samtidig förekomst av riskfaktorer eller komorbiditeter associerade med en ökad risk för vitamin B12-brist motiverar screening för brist baserat på klinisk bedömning.

Diskussion

Denna scoping review syftade till att kartlägga den senaste kunskapen inom forskningen avseende screening av metforminorsakad vitamin B12-brist, hos patienter med diabetes typ 2. Fem artiklar (18, 19, 20, 21, 6) har inkluderats där samtliga belyser att definitiva screeningprotokoll inte finns i dagsläget. Författarna i en av artiklarna (18) förmedlar dessutom att en universal rekommendation avseende screening inte kan ges. Detta då det finns studier som visat att metformin påverkar inte vitamin B12-nivån. Det mest relevanta fyndet däremot som är givande för det kliniska arbetet med diabetes typ 2 patienter är av Infante et al. (6). Författarna i den översiktsartikeln specificerar förslag på kostnadseffektiva screeningskriterier som går att tillämpa.

Under arbetet med denna scoping review har det varit uppenbart att det finns bristande forskning avseende screening, vilket speglas i det låga antalet artiklar som kunde genereras fram vid sökning. Detta är olyckligt då patientgruppen diabetes typ 2 är stor såväl globalt som i Sverige, exempelvis var metformin år 2022 första linjens läkemedel för minst 150 miljoner människor världen över (4). Resultatet är dock inte helt överraskande, screening har många aspekter som måste undersökas och bedömas innan det kan verkställas. För att nämna några få så behöver hänsyn tas till patientnyttan, etisk- och hälsoekonomiska aspekter. Önskvärt är även att en screening skall kunna användas så väl nationellt som globalt. Frågor uppstår därför kring hur resurssvaga miljöer, länder skall kunna implementera screeningen och följa rekommendationer. Artikeln från Indien av Shivaprasad et al. (19) tas denna problematik upp och slutresultat blev ett riskbedömningsverktyg (MUI) som eventuellt kan lösa dilemmat. En svaghet med studien är dock att resultatet kan vara missvisande till följd av att studiepopulationen vanligtvis har en vegetarisk diet som ofta är lokalt producerad och därför heller inte berikad. Prevalensen av vitamin B12-brist kan därför vara högre av den orsaken. Det kan vara svårt att kontrollera för denna exponeringsvariabel. Nivåerna på MUI-verktyget stämmer möjligen därför inte in på en population som har en mer allsidig kosthållning och där vitamin B12-brist är mindre prevalent. Resultat kan alltså sannolikt inte generaliseras till alla länder och populationer.

Likväl behöver screening vara jämlik och erbjudas till alla som är i riskgrupp i en population. I studien av Yousef et al. (20) kommer författarna fram till att manligt kön är en oberoende riskfaktor för metforminorsakad vitamin B12-brist hos patienter som har diabetes typ 2. Kön som riskfaktor för vitamin B12-brist har inte beskrivits i den forskning eller litteratur som

studerats under denna scoping review. Det går åtminstone att säga att det inte är en vedertagen slutsats att kön spelar roll. I studien representerar personer av manligt kön majoriteten av studiepopulationen. Endast 28% var av kvinnligt kön, det var alltså en sned fördelning när det kom till kön och deras resultat kan sannolikt därav inte generaliseras. Det vore olyckligt om screening utfördes i mindre utsträckning på personer av kvinnligt kön.

Detta leder oss vidare in på att ingen av de två ovannämnda artiklarna (19, 20) men inte heller studien av Kanti et al. (18) har en stark förmåga att påvisa orsakssamband eller att de är fria från förväxlingsfaktorer (22). De är observationsstudier och inte experimentella studier (22). Emellertid är vitamin B12 en gåta som inte helt är löst inom forskningen i sig (12). Faktorer som påverkar biotillgängligheten och varför vissa drabbas av anemi men andra av neuropati, är några få utmaningar att nämna (12). Likaså påpekas det i översiktsartiklarna (21, 6) att det finns en generell svaghet inom forskningen då det används olika gränsvärden och markörer vid diagnostik av vitamin B12-brist. Det kan därför vara svårt att generalisera resultat av studier avseende metforminorsakad vitamin B12-brist. Vid tolkning av forskning behöver man ha detta i åtanke. Bland de tre observationsstudierna (18, 19, 20) i denna scoping review var det exempelvis ingen av dem som använde sig av de funktionella markörerna som behövs för en tillförlitlig bedömning av vitamin B12-status. Detta trots råd om det, från expertpanel som satt under ett rundabordsmöte 2010 under National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), i USA (23).

När det kommer till etik i observationsstudierna (18, 19, 20) blir det svårt som extern person att försäkra sig om att en god forskningsetik har följts. I studien av Kanti et al. (18) rekryterade man frivilliga personer från en redan pågående prospektiv observationsstudie som bland annat rekryterat deltagare via annons i tidning och flygblad. I studien av Shivaprasad et al. (19) rekryterade man via en öppenvårdsklinik och i studien av Yousef et al. (20) rekvirerade man sin data från elektroniska journaler. Viktigt är att bestämmelser kring informerat samtycke har följts i studierna (19, 20) som haft direkt kontakt med forskningspersoner. I studien (20) som använt sig av patientjournaler kan man fundera ifall hänsyn tagits till integritetskänsligt material och hur det kan utnyttjas i forskningsändamål såsom i denna scoping review. Däremot har dessa 3 artiklar som är kliniska studier inhämtat godkännande av respektive etiska kommittéer i det land den är gjord.

Tidigare forskning visar att rutiner för regelbundna kontroller av vitamin B12-nivåer verkar vara bristfälliga. En särskild utsatt grupp är äldre med diabetes typ 2 som behandlas med metformin (24, 25, 26). Detta illustrerar att de rådande rekommendationer behöver få bättre fäste i det kliniska arbetet med patienterna. Hur det ser ut exakt i Sverige finns inte svar på i denna scoping review. Ett exempel finns däremot från USA av Runeberg et al. (25), en retrospektiv kohortstudie, av krigsveteraner med diabetes typ 2 som behandlats med metformin under längre tid. I studien framkom att monitoreringen av vitamin B12 status ökade ett år efter uppdateringen av ADA riktlinjerna 2017, jämfört med året innan rekommendationsändringen. Studien avslöjade även att en stor andel av patienterna som diagnostiserades med diabetesneuropati ändå inte fick sina nivåer av vitamin B12 adekvat kontrollerade. Detta visar att ytterligare insatser behövs för att öka medvetenheten och följsamheten till monitorering av vitamin B12.

Genom att införa screening skulle kunskapen lyftas om sambandet mellan vitamin B12 och metformin. Det säkerställer att patienter som har hög risk identifieras och symtom upptäcks i tid. Detta är viktigt med tanke på att det kan ta upp till fem år innan en brist manifesterar sig kliniskt vilket ytterligare komplicerar situationen (7). Dessutom är kostnaden för provtagning av de funktionella markörerna dyrare och kan inte tas på alla patienter regelbundet. Att enbart ta prov på serum vitamin B12, vartannat år för att eventuellt upptäcka brist finns det ingen forskning som visar ifall det gör någon patientnytta eller är kostnadseffektivt. Det är dessutom osäkert om det säger hela sanningen om vitamin B12-status i kroppen vilket vi är intresserade av.

Många av de hörnstenar som behövs för att ha en screening är fortsatt delvis eller helt obesvarade. Då metformin är första linjens behandling vid diabetes typ 2, välbeprövat och effektiv på att förbättra den glykemiska kontrollen, är det heller inte av intresse att avsluta behandling om man upptäcker vitamin B12-brist. Dessutom finns indikation från flera djurstudier som visar på att det finns antineuropatiska och neuroprotektiva effekter av metformin (21) som är av värde hos dessa patienter som drabbas av neuropati till följd av diabetes i sig. I litteraturen som finns i denna scoping review saknas även hur man ska förebygga vitamin B12-brist med ersättning hos de som är i hög risk eller annars har låg vitamin B12-status (6). Det finns heller inte vedertagna riktlinjer på hur man ska behandla en metforminorsakad vitamin B12-brist (6). Därtill är det svårt att skilja mellan neuropati orsakad av vitamin B12-brist och diabetes som gör detta område ytterligare komplext.

Med detta sagt skulle man kunna ta hjälp av de sammanställda föreslagna screeningkriterierna i översiktsartikeln av Infante et al. (6). Dock behöver författarnas resultat valideras i större prospektiva studier. Under tiden tills mer forskning finns för stöd till att utarbeta rutiner och riktlinjer kring screening bör man nog följa rådande rekommendationer från Socialstyrelsen. Eller åtminstone vid kontakt med patienter med diabetes typ 2 göra återkommande kliniska bedömningar kring behov av provtagning och monitorering av vitamin B12-status hos de som står på metformin.

Konklusion

Det finns bristande forskning kring screening ut av metforminorsakad vitamin B12-brist hos patienter med diabetes typ 2. Kartläggning av den senaste kunskapen har visat sig vara begränsad. Översiktsartikel av Infante et al. (6) kan möjligen komma en bit på vägen genom att författarna föreslagit screeningkriterier utifrån den forskning som de funnit.

Dock behöver deras resultat valideras i större prospektiva studier. I väntan på det bör man nog följa rådande rekommendation att ta prov på vitamin B12 vartannat år för att upptäcka eventuell brist. Detta för att undvika försämring av diabetesorsakad neuropati men även för att vitamin B12-orsakad neuropati inte förbises.

Referenser

1. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee[Internet]. Bryssel: International Diabetes Federation; 2021. IDF Diabetes Atlas;10. Hämtad från: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
2. Svenska diabetesförbundet. Diabetes typ 2 [Internet]. Okänd: Svenska diabetesförbundet; Okänt år. [Uppdaterad 2022-11-30; citerad 2023-04-28]. Hämtad från: <http://www.diabetes.se/diabetes/diabetes-typ-2/>
3. Steen Carlsson K, Andersson E, Lundqvist A och Willis M. Påverkbara kostnader för typ 2-diabetes år 2020 och år 2030 i Sverige. Prognoser med IHE Cohort Model of Type 2 Diabetes [Internet]. Lund. Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE); 2015. IHE Rapport; 2015:1
4. Triggie CR, Mohammed I, Bshesh K, Marei I, Ye K, Ding H, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism*. 2022;133:155223.
5. Berchtold P, Bolli P, Arbenz U, Keiser G. [Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy (observations on the mode of action of biguanides)]. *Diabetologia*. 1969;5(6):405-12.
6. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12(7):916-31.
7. De Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med*. 2013;71(7):386-90.
8. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D, Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(5):528-34.
9. Qureshi S, Ainsworth A, Winocour PH. Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: Is it necessary? *Practical Diabetes*. 2011;28.
10. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1975-9.
11. Livsmedelverket. Vitamin B12 [Internet]. Uppsala: Livsmedelverket; Okänd [uppdaterad 2023-03-22; citerad 23-04-14]. Hämtad från: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/vitamin-B12>
12. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B(12) deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040.
13. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;40(1):136-54.
14. 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.
15. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård - Stöd för styrning och ledning [Internet]. Okänd; Socialstyrelsen; 2018. [citerad 2023-04-18]. Bilaga Nationella riktlinjer för diabetesvård Vetenskapligt underlag Bilaga. Hämtad från <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2018-10-25-vetenskapligt-underlag.pdf>

16. Socialstyrelsen. Nationella screeningprogram Modell för bedömning, införande och uppföljning [Internet]. Okänd; Socialstyrelsen; 2019.4;12. [citerad 2023-04-18]. Hämtad från <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/regler-och-riktlinjer/nationella-screeningprogram/om-nationella-screeningprogram/>
17. Folkhälsomyndigheten.Handledning för litteraturöversikter Förutsättningar och metodsteg för kunskapsframtagande baserat på forskningslitteratur vid Folkhälsomyndigheten [Internet]. Östersund: Folkhälsomyndigheten; 2017:2. [Citerad 2023-04-18]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/94c7c7cd41ca43b4be207c9b8c78df07/handledning-litteraturoversikter.pdf>
18. Kanti G, Anadol-Schmitz E, Bobrov P, Strassburger K, Kahl S, Zaharia OP, et al. Vitamin B12 and Folate Concentrations in Recent-onset Type 2 Diabetes and the Effect of Metformin Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6).
19. Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, Gopaldatta KS, Nishchitha K. Metformin Usage Index and assessment of vitamin B12 deficiency among metformin and non-metformin users with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2020;57(9):1073-80.
20. Yousef Khan F, Yousif AB, Suliman A, Saleh AO, Magdi M, Alshurafa A, et al. Association of vitamin B12 deficiency with metformin use in patients with type 2 diabetes treated in the largest tertiary care hospital in Qatar. *Qatar Med J.* 2021;2021(2):39.
21. Wakeman M, Archer DT. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2093-108.
22. Björk, Jonas. Praktisk statistik för medicin och hälsa. Lund: Liber AB; © 2021.
23. Yetley EA, Pfeiffer CM, Phinney KW, Bailey RL, Blackmore S, Bock JL, et al. Biomarkers of vitamin B-12 status in NHANES: a roundtable summary. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):313s-21s.
24. Pierce SA, Chung AH, Black KK. Evaluation of vitamin B12 monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy. *Ann Pharmacother.* 2012;46(11):1470-6.
25. Runeberg HA, Higbea AM, Weideman RA, Alvarez CA. Evaluation of Vitamin B(12) Monitoring in Veterans With Type 2 Diabetes on Metformin Therapy. *J Pharm Pract.* 2021;34(5):715
26. Hashem MM, Esmael A, Nassar AK, El-Sherif M. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2021;11(1):1940.