

Vitamina B12

Suplementaria en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia inducida por **metformina**

Dra. Victoria Alejandra Rajme Haje
Especialista en Nutrición, Obesidad y
Diabetes. Hospital Médica Sur.
Directora General EduSalud



Introducción

El tratamiento de primera línea para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) consiste en metformina y un estilo de vida saludable. No obstante, esta biguanida disminuye los niveles de vitamina B12 y por lo tanto los pacientes que la consumen presentan aumento de homocisteína sérica y mayor riesgo cardiovascular, incluyendo micro y macroangiopatía.¹

En el metabolismo de la homocisteína se requiere vitamina B12 para formar metionina sintetasa, la enzima que mediante un proceso de metilación convierte a la homocisteína en metionina.² En los siguientes apartados se describe brevemente el tipo de pacientes candidatos a recibir metformina inicial, algunas comorbilidades relacionadas con la hiperhomocisteinemia, metabolismo de la homocisteína, mecanismos responsables de la deficiencia de vitamina B12 asociada con metformina, síntomas de la deficiencia de vitamina B12 e hiperhomocisteinemia, justificación del monitoreo de la vitamina B12 en pacientes tratados con metformina y la efectividad del uso de los multivitamínicos en estos pacientes.





Hiperhomocisteinemia inducida por metformina

De acuerdo con las recomendaciones de la *American Diabetes Association* y la *European Association for the Study of Diabetes*, el tratamiento inicial del paciente con diabetes consiste en un estilo de vida saludable y la administración de metformina. También se recomienda este abordaje en personas con glucosa en ayuno alterada, tolerancia alterada a la glucosa y que cubran alguno de los siguientes criterios: > 60 años de edad, índice de masa corporal $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, antecedente familiar de diabetes en primer grado, hipertrigliceridemia, colesterol-HDL bajo, hipertensión arterial y hemoglobina glicosilada > 6.0%. A pesar de que la metformina es efectiva para reducir y controlar la concentración de glucosa, su uso se asocia con una disminución de las concentraciones de vitamina B12.¹ Esta disminución de vitamina B12 produce hiperhomocisteinemia, un conocido factor de riesgo cardiovascular.²

Función de la vitamina B12 en el metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un aminoácido formado durante la desmetilación de la metionina. La homocisteína se puede convertir nuevamente en metionina mediante un proceso de metilación o en cistationina mediante transulfuración (**Fig. 1**). En la remetilación de homocisteína el 5-metiltetrahidrofolato es el donador de metilo y la vitamina B12 es un cofactor. Por lo tanto, los niveles bajos de folato y vitamina B12 en suero se asocian con hiperhomocisteinemia.²

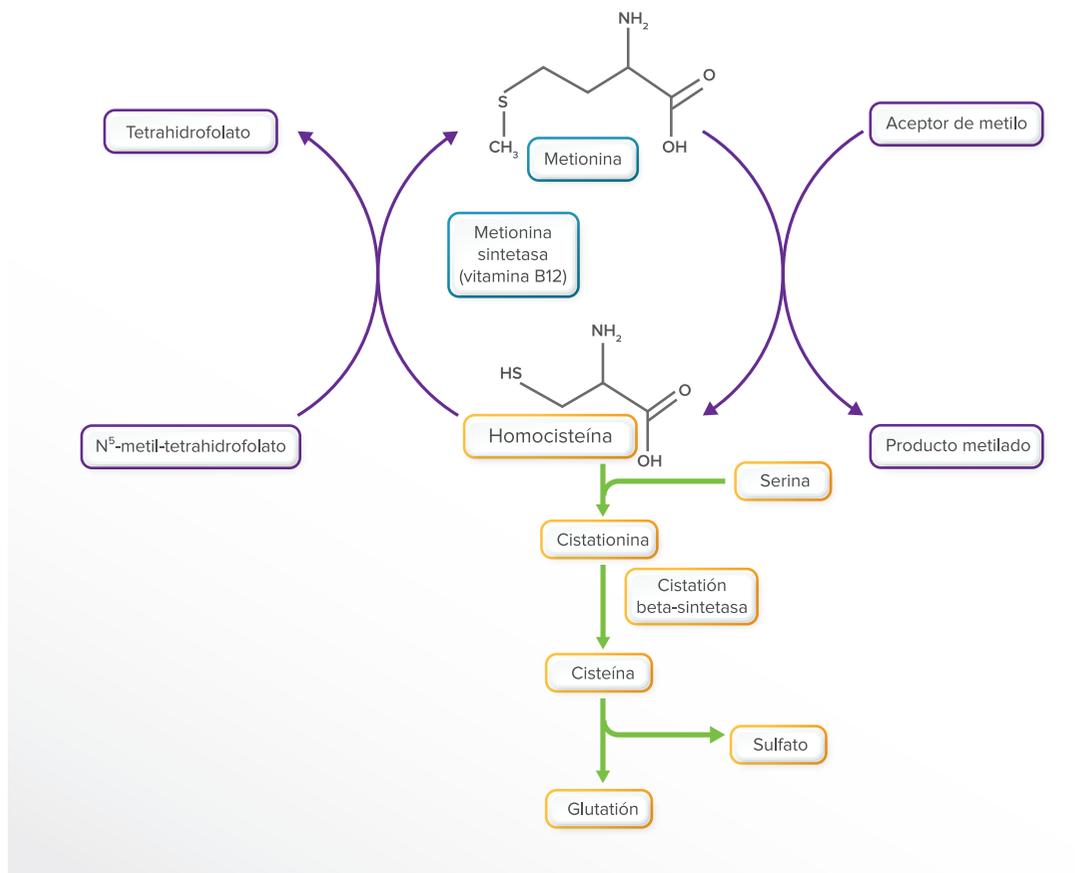


Figura 1. Metabolismo de la homocisteína.² Adaptado de Wulffelé et al., 2003.



Ahora se reconoce que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo cardiovascular potencialmente modificable que guarda una estrecha relación con el pronóstico de los pacientes con DM2. Además, la homocisteína puede influir en el desarrollo de microalbuminuria y retinopatía diabética.²

Estados carenciales de vitamina B12 más comunes y fisiopatogenia

Además de los pacientes con DM2, las personas de edad avanzada también tienen mayor riesgo de presentar deficiencia de vitamina B12, pues se ha demostrado que es un fenómeno asociado con el envejecimiento. Una encuesta nacional en EEUU encontró que la prevalencia de DM2 fue de 21.2% en personas ≥ 65 años de edad y una prevalencia de deficiencia de vitamina B12 de 20% en personas ≥ 60 años de edad.³

Paciente con Diabetes Mellitus Tipo 2



Paciente con deficiencia de vitamina B12



Se ha observado que el uso crónico de metformina se asocia con malabsorción de vitamina B12. Esta deficiencia vitamínica produce un aumento de los niveles de homocisteína y ácido metilmalónico que se manifiesta como daño a nervios periféricos, el cual agrava la neuropatía periférica que se observa en etapas avanzadas de la DM2.⁴

Los mecanismos propuestos por los que metformina disminuye los niveles de vitamina B12 son:⁴

- a Inhibición competitiva o inactivación de la absorción de vitamina B12 (cianocobalamina)
- b Alteraciones en los niveles del factor intrínseco, flora bacteriana, motilidad gastrointestinal y de la morfología del íleon
- c Interacción con el receptor endocítico de cubilina
- d Alteración en la actividad de la membrana dependiente de calcio en el íleon, incluyendo la captación del complejo factor intrínseco-vitamina B12



Expresión clínica de trastornos deficitarios de vitamina B12

La deficiencia de vitamina B12 y la hiperhomocisteinemia se manifiestan clínicamente de acuerdo con el sistema orgánico afectado, es decir, los síntomas pueden ser neurológicos, psiquiátricos, orales, dermatológicos o hematológicos (**Tabla 1**).¹

Tabla 1. Síntomas de la deficiencia de vitamina B12 e hiperhomocisteinemia.¹

Naturaleza	Síntomas
Neurológica	Disfunción de mielina, disminución cognitiva, confusión, dislalia, dificultad para la marcha, incapacidad de sentir el piso, parestesia, dificultad para concentrarse, entumecimiento en ambas piernas, trastornos/cambio de ánimo, calambres musculares, parálisis, sensación de descarga eléctrica, espasmos de músculos abdominales, ansiedad, depresión, torpeza, deterioro visual, dolor punzante en pantorrilla, dificultad para mantenerse despierto, síndrome de piernas inquietas, neuropatía óptica, degeneración medular subaguda.
Psiquiátrica	Desorientación, hiperactividad, menor necesidad de dormir, conducta imprudente y agitada, abandono social, interés disminuido, apatía, desconfianza, alucinaciones auditivas, anhedonia.
Oral	Glositis, dolor y sensación quemante en lengua, síndrome de la boca urente, ronquera progresiva, dificultad para deglutir, manchas rojizas en mejillas y lengua/glositis/lengua carnosa con estrías en forma de U, displasia epitelial oral, queilosis.
Dermatológica	Hiperpigmentación (coloración negruzca de los nudillos, manos, pies y lengua), lesiones cutáneas en pies, cuello y extremidades, vitiligo.
Hematológica	Pancitopenia, anemia macrocítica, hiperhomocisteinemia.
Otra	Anorexia, intolerancia al ejercicio, incontinencia urinaria, diarrea persistente, normotensión arterial en posición supina e hipotensión al ponerse de pie.





Uso de vitamina B12 suplementaria en pacientes tratados con metformina

Sato y colaboradores realizaron un estudio para esclarecer la relación entre la deficiencia de vitamina B12 inducida por metformina, la hiperhomocisteinemia y las complicaciones vasculares en pacientes con DM2. Encontraron que la hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía y que la suplementación con dosis altas de vitamina B12, sin suspender el tratamiento con metformina, restableció los niveles séricos de esta vitamina en la mayoría de los pacientes (**Fig. 2**). En estos pacientes no hubo necesidad de suspender el uso de esta biguanida y optar por otros antidiabéticos orales.⁵

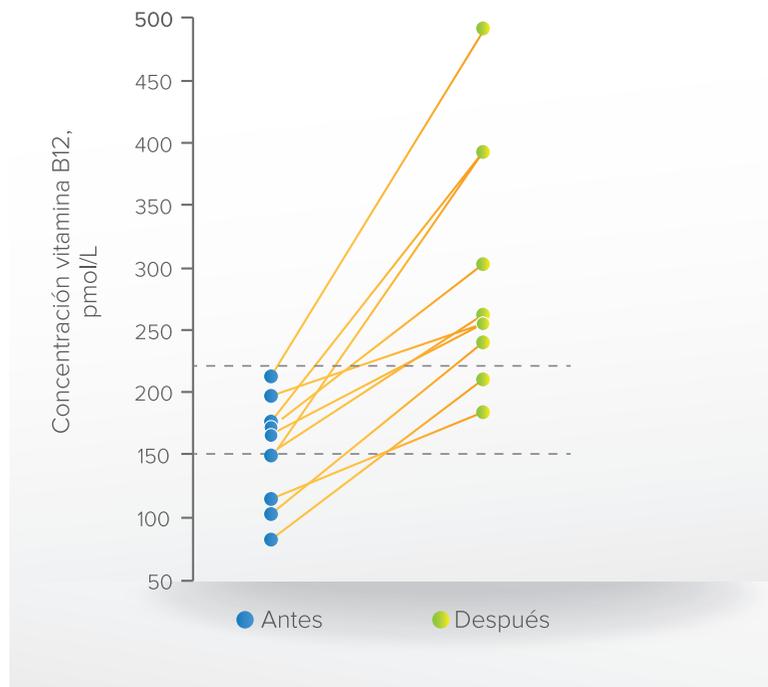


Figura 2. Concentración de vitamina B12 antes y después de administrar vitamina B12 suplementaria en pacientes que recibieron metformina. En 10 de los 12 pacientes estudiados el cambio fue significativo ($p < 0.01$). La línea punteada inferior señala el valor de deficiencia, y la línea punteada superior el valor límite.⁵ Adaptado de Sato *et al.*, 2013.

Conclusiones

Los pacientes tratados crónicamente con metformina presentan menor absorción de vitamina B12, al igual que los adultos mayores, los vegetarianos y los que padecen síndromes de malabsorción. Debido a que la vitamina B12 es necesaria en los procesos de metilación que convierten homocisteína en metionina, las personas con deficiencia de vitamina B12 eventualmente desarrollarán hiperhomocisteinemia. Distintas Asociaciones médicas internacionales recomiendan el monitoreo de los niveles de vitamina B12 en los pacientes tratados con metformina, aunque no es necesario cambiar esta biguanida por otro antidiabético oral, ya que se ha demostrado que la suplementación restablece los niveles de vitamina B12. En los pacientes que reciben metformina es importante vigilar la aparición de síntomas y signos de deficiencia de B12 e hiperhomocisteinemia, ofrecer suplementos vitamínicos para prevenir macro y microangiopatías, y evaluar el riesgo cardiovascular asociado a la hiperhomocisteinemia.





Referencias

1. Pawlak R. Vitamina B12 for diabetes patients treated with metformin. J Fam Med Dis Prev 2017; 3:057.
2. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. J Int Med 2003; 254:455-63.
3. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, et al. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements. Diabetes Care 2012; 35:327-33.
4. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care 2010; 33:156-61.
5. Sato Y, Ouchi K, Funase Y, et al. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. Endocrine Journal 2013; 60:1275-80.

