



Original / Ancianos

## Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos

Hugo Sánchez<sup>1</sup>, Dominique Masferrer<sup>1</sup>, Lydia Lera<sup>1</sup>, Estrella Arancibia<sup>2</sup>, Bárbara Ángel<sup>1</sup> y Cecilia Albala<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Nutrición Pública, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. <sup>2</sup>Corporación Municipal de Salud y Educación de Peñalolén. Chile.

### Resumen

**Introducción:** El objetivo del estudio es estimar si el déficit de B12 se asocia con el uso de la metformina en adultos mayores (AM) diabéticos.

**Métodos:** Estudio de casos y controles en AM diabéticos. Los casos (n = 137) se definieron como AM con B12 < 221 pmol/L y los controles (n = 279) como AM con B12 > 221 pmol/L. Se definieron 4 categorías de uso de metformina: no usuarios, ≤ 850 mg/día; > 850 y < 2.550 mg/día; ≥ 2.550 mg/día. Se consideró altas dosis de metformina (≥ 2.550 mg/día). Se calcularon los OR crudos para déficit de B12 y consumo de Metformina. Se elaboraron modelos de regresión logística para explorar la asociación entre déficit B12 y dosis de metformina. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de INTA.

**Resultados:** La edad de casos y controles fue (70,2 años vs 68,6 años (p < 0,05); 62% fueron mujeres en los casos vs 74,9% en los controles (p < 0,05). El 73% de los casos y el 76% de los controles usaban metformina (p < 0,05). El promedio de uso de metformina fue de 1.954,3 mg/día (DS: 1.063,2) en los casos y 1696.6 mg/día (DS: 1.074,4) en los controles (p < 0,05). La dosis de 2.550 mg/día se observó en el 29,2% de los casos y en 19,3 de los controles (p < 0,05). Se observó que los adultos mayores que consumían altas dosis de metformina presentaban 1,9 veces más riesgo de déficit de B12 (OR:1,9; 95%IC: 1,08-3,30).

**Conclusión:** Estos resultados muestran una fuerte asociación entre altas dosis de metformina y niveles bajos de vitamina B12.

Este proyecto fue financiado por FONIS SA11I2092.

(Nutr Hosp. 2014;29:1394-1400)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7405

Palabras clave: Adultos Mayores. Metformina. Deficiencia vitamina B12.

### VITAMIN B12 DEFICIENCY ASSOCIATED WITH HIGH DOSES OD METFORMIN IN OLDER PEOPLE DIABETIC

#### Abstract

**Introduction:** The aim of the study was to estimate if B12 deficiency is associated with the use of metformin in the elderly diabetics.

**Methods:** Case-control study in diabetic OP. Cases (n = 137) were defined as elderly with B12 < 221 pmol/L and controls (n = 279) elderly with B12 > 221 pmol/L. Four categories of metformin use were defined: non-users, ≤ 850 mg/day, > 850 and < 2,550 mg/day and ≥ 2,550 mg/day. Metformin ≥ 2,550 mg/day was high doses considered. The crude OR for B12 deficiency and consumption of Metformin were calculated. Logistic regression models were developed to explore the association between B12 deficiency and metformin dose. The research protocol was approved by the Ethics Committee of INTA.

**Results:** The age of cases and controls was (70.2 years vs 68.6 years (p < 0.05). The 62% were women in cases vs 74.9% in controls (p < 0.05). The 73% of cases and 76% of controls used metformin (p < 0.05) the average consumption of metformin was de 1,954.3 mg/day (SD: 1,063.2) in cases and 1,696.6 mg/day (SD: 1,074.4) in controls (p < 0.05). The use of 2,550 mg/day was observed in 29.2% of cases and 19.3% for controls (p < 0.05). It was observed that OP who consumed high doses of metformin had 1.9 times the risk of B12 deficiency (OR: 1.9; 95% CI: 1.08-3.30).

**Conclusion:** These results show a strong association between high doses of metformin and low levels of vitamin B12 in diabetic elderly.

This project was funded by FONIS SA11I2092.

(Nutr Hosp. 2014;29:1394-1400)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7405

Key words: Elderly. Metformin. Vitamin B12 deficiency.

**Correspondencia:** Hugo Sánchez R.  
INTA. Universidad de Chile El Líbano 5524.  
Macul Casilla 138-11. Santiago. Chile.  
E-mail: hsanchez@inta.uchile.cl

Recibido: 5-III-2014.  
Aceptado: 22-III-2014.

## Introducción

La vitamina B12 es un micronutriente esencial en múltiples vías metabólicas en el sistema nervioso central y en la generación de la serie roja. Las consecuencias del déficit de vitamina B12 en AM, producidas por alteración de los procesos de metilación en el Sistema Nervioso Central, se traducen en enfermedades neurológicas y/o psiquiátricas, como son la neuropatía periférica, la depresión, el deterioro cognitivo o la demencia, cuya severidad y frecuencia aumenta con la edad, al igual que lo hace la deficiencia de vitamina B12<sup>1-3</sup>.

La absorción intestinal de vitamina B12 requiere de la participación de varios factores, entre los que destacan el Factor Intrínseco (FI) secretado por las células parietales de la mucosa gástrica, la haptocorrina (TCI), la tripsina y el ambiente ácido necesario para liberar la cobalamina de la matriz alimentaria. A nivel gástrico, la vitamina B12 está unida a la Transcobalamina I (TC-I), siendo separadas a nivel del yeyuno e íleon por efecto de las enzimas proteolíticas del páncreas. La vitamina B12 liberada se une al FI, formando el complejo Cob-FI que se liga a la cubilina, un transportador dependiente de calcio de la membrana de los enterocitos, ingresando así a las células endoteliales<sup>4</sup>. La absorción de vitamina B12 también puede efectuarse a través de transporte pasivo, por el cual solo es posible absorber 1 a 2% de la dosis ingerida<sup>5</sup>.

Los Adultos Mayores (AM) son un grupo de población en riesgo de presentar déficit de vitamina B12, dado la pérdida de las funciones fisiológicas asociadas a la absorción de este micronutriente a nivel gástrico e intestinal. Diferentes estudios indican que entre 20 y 30% de los AM presentan déficit de este micronutriente<sup>6-9</sup>.

La Diabetes tipo 2 (DM2), es una de las patologías que más carga de enfermedad produce en Latino América y en el mundo<sup>10</sup>. Se estima que a nivel global en la actualidad existen 366 millones de diabéticos y se espera que en el 2030 esta cifra ascienda a 552 millones<sup>11</sup>. Considerando su fuerte asociación con la obesidad<sup>12</sup>, es esperable que este aumento en el número de sujetos con DM2 aún pueda ser mayor. Dentro de los medicamentos para el manejo de la DM2, la metformina es el fármaco de primera línea y el más utilizado a nivel global<sup>13</sup>.

La metformina pertenece a la familia de la biguanidas y sus mecanismos de acción son reducción de la producción hepática de glucosa por inhibición de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, aumento de la captación de glucosa a nivel muscular y retraso en la absorción intestinal de glucosa<sup>14</sup>.

Se ha descrito en la literatura, que el uso mantenido de metformina produce disminución en los niveles plasmáticos de vitamina B12<sup>15-17</sup>. Aunque el mecanismo de acción aún no está totalmente claro, se ha señalado que la metformina puede afectar producción de ácido clorhídrico, la producción de FI<sup>18</sup> o la inhibición de la cubilina, necesaria para el transporte del complejo Cob-FI<sup>19</sup>. En apoyo a este último mecanismo, Bauman<sup>20</sup> demostró que el efecto negativo de la metformina sobre

la absorción de Cob-FI, se revierte con la ingesta de Calcio.

Considerando que el déficit de vitamina B12 aumenta con la edad, que la DM2 es una patología altamente prevalente en los AM y que el medicamento de primera línea para esta enfermedad es la metformina, el objetivo de este estudio es determinar la asociación entre el uso mantenido de metformina y el déficit de vitamina B12 en AM diabéticos.

## Sujetos y métodos

El estudio se efectuó entre mayo y diciembre de 2012, con un diseño de tipo caso y control. La muestra se obtuvo del universo de sujetos diabéticos de 60 y más años en control en centros de atención primaria (CAP) de Santiago de Chile.

Se definieron como *casos* a sujetos de 60 y más años, diabéticos en control durante a lo menos 2 años, con déficit de vitamina B12 definida por niveles plasmáticos  $< 221$  pmol/L<sup>7</sup> y como *controles* a individuos de 60 y más años, diabéticos en control durante a lo menos 2 años, con vitamina B12 plasmática normal ( $B12 \geq 221$  pmol/dL).

Se excluyeron personas que reportaron consumo de vitamina B12 en los últimos 3 meses, sujetos con insuficiencia renal severa definidas por un clearance de creatinina  $< 30$  mL/min definido según la fórmula de Cockcroft<sup>21</sup> o con complicaciones de la DM2 como pie diabético, antecedentes de Infarto Agudo al Miocardio o Enfermedad Cerebrovascular.

Basado en el estudio de Jager<sup>22</sup>, que observó una diferencia de 11,2 puntos porcentuales en la prevalencia de déficit de vitamina B12 entre usuarios y no usuarios de metformina, se calculó una muestra capaz de detectar una diferencia de 10 puntos porcentuales entre casos y controles con un poder del 90% y nivel de confianza 95%. Utilizando un diseño de 2 controles por cada caso, la muestra así calculada quedó constituida por 137 casos y 274 controles.

### Reclutamiento de los adultos mayores

Se confeccionó una lista aleatorizada de los AM diabéticos bajo control y luego, siguiendo el orden de precedencia aleatorizado, se les contactó telefónicamente para verificar si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, e invitarlos a participar en el estudio en el caso que fueran elegibles. Los sujetos que aceptaron participar fueron citados para la obtención de una muestra de 10 ml de sangre venosa con el fin de determinar los niveles plasmáticos de vitamina B12. Parte de la muestra se congeló a  $-80^{\circ}$  para hacer determinaciones de hemograma y folatos en caso de ser seleccionados como casos o controles. Previamente fueron informados en detalle del estudio y luego de confirmar su total comprensión se le solicitó la firma del consenti-

miento informado, el cual fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos de la Universidad de Chile. Una vez determinados los niveles plasmáticos de vitamina B12 los sujetos se clasificaron como casos o controles. En la figura 1 se observa esquemáticamente el proceso de reclutamiento de la muestra. Para obtener los 137 casos se analizaron 550 sujetos. Los 279 Controles se seleccionaron al azar de los 413 individuos con vitamina B12 normal. A los individuos no seleccionados se les agradeció su participación y se les entregó el resultado de su examen a través de correo. Los sujetos seleccionados fueron citados para realizar una entrevista donde se obtuvieron datos sociodemográficos, de salud y uso de medicamentos, además de efectuar una evaluación antropométrica. Para definir el beber riesgoso se utilizó el “Cuestionario de Autodiagnóstico sobre Riesgos en el Uso de Alcohol” (AUDIT del inglés “Alcohol Use Disorders Identification Test”)<sup>23</sup>. Se utilizó el punto de corte  $\geq 3$  para consumo riesgoso de alcohol<sup>24</sup>. En esa ocasión se hizo entrega personal de los exámenes de sangre realizados y en los sujetos clasificados como ca-

sos, se les indicó tratamiento inyectable con vitamina B12 1.000 ug. En todos los sujetos seleccionados, se determinaron parámetros hematológicos y niveles de Folatos. El diagnóstico de anemia se efectuó con valores de hemoglobina  $< 13$  g/dL en hombres y  $< 12$  g/dL en mujeres y el de macrocitosis, con valores de volumen corpuscular medio (VCM)  $> 100$  fL<sup>25</sup>.

Los datos de Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) se obtuvieron de los registros clínicos electrónicos de los CAP.

#### Análisis de laboratorio

Vitamina B12, folato serico se determinaron por RIA con el metodo Dual-count (DPC, Siemens Medical Solution Solution Diagnostics, Berkshire, UK).

#### Análisis estadístico

Se realizaron pruebas de bondad de ajuste y homogeneidad de varianzas a las variables continuas. Se rea-

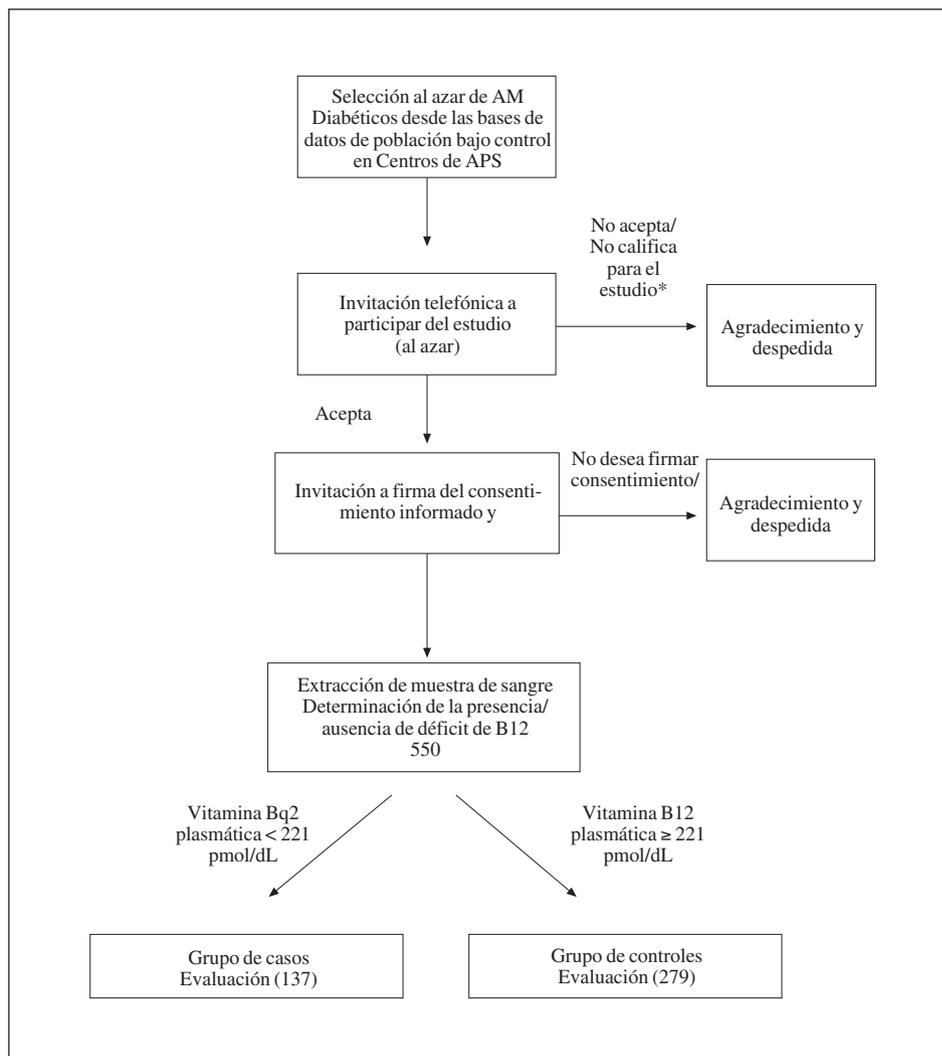


Fig. 1.—Flujo de reclutamiento y evaluación de los AM diabéticos.

lizaron pruebas paramétricas o no paramétricas para comparar las variables de los grupos. Considerando que la dosis de metformina por tableta que se entrega en los CAP es de 850mg, se establecieron 4 grupos de uso diario de metformina (1: No consume, 2:  $\leq$  850 mg; 3:  $>$  850  $<$  2550 mg; 4:  $\geq$  2550 mg). Se calcularon OR crudos para la asociación entre consumo de metformina y déficit de vitamina B12. Se elaboraron modelos de regresión logística del déficit de vitamina B12 como variable dependiente, y como variables independientes la dosis de metformina, ajustando por sexo, edad, consumo de alcohol, HbA1c y medicamentos antagonistas H2/Bloqueador selectivo de la bomba de protones. Se utilizó el software STATA 12.1 (StataCorp. 2011. Stata Statistical Software: Release 12. College Station, TX: StataCorp LP) para los análisis estadísticos.

## Resultados

La prevalencia de déficit de vitamina B12 en los 550 diabéticos estudiados para obtener los casos alcanzó a 25,4% (95%IC: 21,8-29,3).

En la tabla I se describen las características sociodemográficas y de salud de los sujetos estudiados. La edad promedio de los casos fue mayor que la de los controles (70,2 años (IC95%: 66-72,4) vs 68,6 años (IC95%: 65,1-71,7) ( $p < 0,05$ ), y la proporción de mujeres fue menor en los casos que en los controles (62,0 vs 74,9%,  $p < 0,01$ ). En relación a la autoevaluación de la salud el 52,9% del total de la muestra señala tener una salud regular o mala, sin diferencias entre casos y controles.

Los parámetros hematológicos, de folatos y de HbA1c, que se presentan en la tabla II no muestran diferencias entre casos y controles. La proporción de anemia ferropénica fue de 5,3%, similar en ambos grupos. Se observó macrocitosis solamente en un sujeto calificado como caso, que correspondió a una mujer de 72 años. El consumo promedio diario de metformina, fue mayor en los casos que en los controles, 1.954,3 mg versus 1.696,6 mg ( $p < 0,03$ ).

En la tabla III se presenta el riesgo crudo (OR) de déficit de vitamina B12 asociado a consumo de metformina, estratificada por dosis. Resalta el amplio uso de metformina (75%), similar en casos y controles, los

**Tabla I**  
Características sociodemográficas, de salud y consumo de metformina de los casos y controles

	Casos (n = 137)	Controles (n = 279)	Total (n = 416)
Mujeres n(%)*	85 (62%)	209 (74,9%)	294 (70,7%)
Edad Mediana (RIQ)*	70,2 (66 – 72,4)	68,6 (65,1-71,7)	69,3 (65,3-71,9)
Sin escolaridad n (%)	9 (6,6%)	23 (8,3%)	32 (7,7%)
Años de estudio Mediana (RIQ)	6 (4-8)	6 (3-8)	6 (4-8)
Autoevaluación de la salud			
Excelente o Muy buena	10 (7,4%)	12 (4,3%)	9 (5,3%)
Buena	53 (38,7%)	121 (43,4%)	174 (41,8%)
Regular	58 (42,3%)	115 (41,2%)	173 (41,6%)
Mala	16 (11,7%)	31 (11,1%)	47 (11,3%)
Consumo de riesgo de Alcohol (Audit $\geq$ 3) n (%)	13(9,5)	20(7,2)	33(7,9)
Uso de Bloqueadores H2 n(%)	20(14,8)	41(14,9)	61 (14,9)

\* $p < 0,05$ .

**Tabla II**  
Parámetros bioquímicos y hematológicos

	Casos (n = 137)	Controles (n = 279)	Total (n = 416)
Hematocrito (%)	42,0 (3,9)	42,2 (3,9)	42,1 (4,1)
Hemoglobina (gr/dL)	14,6 (1,5)	14,6 (1,5)	14,6 (1,6)
VCM (fl)	87,3 (4,3)	86,8 (4,0)	86,8 (4,2)
Vitamina B12 (pmol/L)*	147,7 (57,0)	469,9 (344,4)	363,8 (321,7)
Folatos (nmol/L)	29,7 (4,8)	29,7 (4,3)	29,6 (4,3)
Hemoglobina Glicosilada (gr%)	7,5 (1,6)	7,4 (1,9)	7,4 (1,8)
Hemoglobina Glicosilada $<$ 7 (gr%)	59 (51,2)	115 (44,7)	174 (52,4)
Anemia n (%)	7 (5,1)	15 (5,4)	22 (5,3)
Metformina (mg/día)*	1.954,3 (1.063,2)	1.696,6 (1.074,4)	1.780,7(1.076,1)

Promedio y (DS), donde no se señala otra unidad de resumen. \* $p < 0,05$ .

**Tabla III**  
Riesgo crudo (OR) de déficit de vit. B12 asociado a consumo de metformina, estratificada por dosis

	Casos (n = 137)	Controles (n = 279)	Total (n = 416)	OR 95% IC
No consume	37 (27,0)	67 (24,0)	104 (25,0)	
Uso de Metformina n (%)	100 (73)	212 (76)	312 (75)	0,85 (0,52-1,4)
≤ 850 mg/día	26 (19,0)	86 (30,8)	112 (26,9)	0,54 (0,28-1,03)
> 850 < 2550 mg/día	34 (24,8)	72 (25,8)	106 (25,5)	0,85 (0,46-1,57)
≥ 2.550 mg/día	40 (29,2)	54 (19,35)	94 (22,6)	1,34 (0,73-2,47)

cuales utilizaban metformina por más de un año de control. Respecto a la dosificación, se observa que el 29,2% de los casos consume 2.550 mg/día o más de Metformina en comparación con el 19,3% de los controles ( $p < 0,05$ ), sin embargo el OR crudo, aunque tiene la dirección esperada de la asociación, no alcanza significación estadística (OR = 1,34; 95%IC: 0,73-2,47). En el caso de consumo de ≤ 850mg diarios, se observó una asociación inversa a la esperada (OR = 0,54,  $p = 0,04$ ).

Considerando el amplio uso de metformina en casos y controles, la mayor frecuencia de consumo de altas dosis en los casos y la asociación negativa entre consumo de 850 mg/día y déficit de vitamina B12, se elaboraron modelos de regresión logística para estudiar la relación entre diferentes dosis diarias de metformina y bajos niveles de vitamina B12, agrupando el consumo en 3 categorías 0 a 850 mg/día, > 850 < 2.550 mg/día, y ≥ 2.550 mg/día. En la tabla IV se presentan los modelos los OR obtenidos en un análisis univariado y luego ajustado por sexo, grupos de edad, beber riesgoso, uso de antagonistas H2/Bloqueador selectivo de la bomba de protones y HbA1c. Se observa una asociación entre el uso de ≥ 2.550 mg/día de metformina y déficit de vitamina B12, con un OR ajustado de 1,9 (95%IC: 1,08-3,30).

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran una asociación entre altas dosis de metformina y bajos niveles de vitamina B12 en Adultos Mayores diabéticos. El consumo diario de 3 o más comprimidos de 850 mg de metformina se asocia en forma muy significativa con

niveles plasmáticos de vitamina B12 < 221 pmol/L, en forma independiente del sexo, edad, consumo de alcohol y uso de antagonistas H2/Bloqueadores selectivos de la bomba de protones.

Estos hallazgos son consistentes con otras investigaciones. En el marco de NHANES 1999-2006, en adultos de 50 y más años, Reinstatler<sup>26</sup> encontró que en los sujetos diabéticos que tomaban metformina el 22,0% presentaba niveles plasmáticos de vitamina B12 ≤ 221 pmol/L versus un 7,7% en los que no tomaban metformina, cifra similares a las encontradas en nuestro estudio. En otro estudio, De Groot<sup>27</sup> reporta en una muestra de 298 diabéticos una prevalencia de déficit de vitamina B12 de un 42,9% en los usuarios de metformina y un 17,7% en los que no usaban metformina. En ese mismo estudio, se describe que el riesgo de tener deficiencia de vitamina B12 es dependiente de la dosis de metformina consumida, observándose una baja de 3,77 pmol/L de vitamina B12 plasmática por cada 100 mg de metformina consumida. En nuestro estudio encontramos que los que consumían 3 más tabletas de 850 mg de metformina tenían 1,9 veces más riesgo de presentar deficiencia de esta vitamina (OR: 1,9 (95%IC: 1,08-3,30)).

Similar relación entre dosis de metformina y deficiencia de vitamina B12 es informada por Ting<sup>16</sup>, el cual señala que por cada gramo de consumo diario de metformina, el riesgo de presentar valores plasmáticos de vitamina B12 < 150 pmol/L aumentaba 2,88 veces. Por otra parte Wile<sup>19</sup>, encontró una correlación negativa de entre consumo de metformina y niveles plasmáticos de vitamina B12 ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,05$ ).

En cuanto al uso de metformina, en nuestro estudio el 75% de los adultos mayores diabéticos la consume por más de un año; esta alta proporción de uso es con-

**Tabla IV**  
Modelo de regresión múltiple para asociación entre B12 bajas y niveles de consumo de metformina arreglar con 0

Variable	Modelo crudo OR (95% IC)	Modelo 2	Modelo 3
0-850 mg/día	1	1	1
> 850 < 2.550 mg/día	1,2 (0,69-1,90)	1,04 (0,62-1,74)	1,1 (0,61-1,86)
≥ 2.550 mg/día	1,8* (1,09-3,98)	1,8* (1,06-2,97)	1,9* (1,08-3,30)
Sexo Femenino		0,6* (0,36-0,88)	0,7 (0,38-1,10)
> 70 años		1,8* (1,15-2,66)	1,3 (0,54-2,05)

\* $p < 0,05$ ; Modelo 3: Ajustado por Consumo de Alcohol de riesgo, uso de Bloqueadores H2 y HbA1c.

gruente con lo señalado en la guía clínica de DM2-AUGE elaborada por el Ministerio de salud de Chile para los CAP públicos y prestadores privados<sup>28</sup>, en la cual se indica a la metformina como medicamento de primera línea en el tratamiento de la DM2.

En Chile la DM2 está incorporada en el Régimen de Garantías explícitas de salud (AUGE), reforma sanitaria iniciada el en año 2005<sup>29</sup>. El modelo de garantías explícitas incorpora estándares mínimos de calidad de los prestadores, mecanismos de protección financiera y garantías de oportunidad y acceso a la atención. En el marco de aseguramiento de la calidad se cuenta con guías clínicas de las patologías incorporadas en el Régimen de Garantías para estandarizar su manejo tanto en los CAP del sector público como en los prestadores del sector privado<sup>30</sup>.

Por otra parte encontramos que el 25,6% de los Adultos Mayores diabéticos presentan niveles plasmáticos de vitamina B12 bajo los 221 pmol/L, cifra similar a la reportada en encuesta nacional de salud 2009<sup>31</sup>, este hallazgo es consistente con otros estudios realizados en poblaciones similares, que muestran cifras entre 37,4% en población adulta mayor de Santiago<sup>8</sup>, como de un 40% en poblaciones estudiadas en las Américas<sup>9</sup>. La elevada prevalencia de déficit pone de manifiesto un problema de salud pública nutricional en este grupo de edad.

Aunque el diseño caso y control no es el mejor para determinar relaciones causales, existe evidencia científica proveniente de estudios de caso y control<sup>19</sup> y ensayos clínicos<sup>22</sup> que apoyan la relación causal entre uso de metformina y déficit de vitamina B12.

Dentro de las debilidades del estudio se cuentan las diferencias de sexo y edad entre casos y controles, aunque corresponden a la situación real en la población de adultos mayores chilenos, es decir una prevalencia de déficit de B12 significativamente mayor en hombres que en mujeres y más frecuente mientras mayor es la edad<sup>8,31</sup>.

Otra debilidad del estudio corresponde al uso único de niveles plasmáticos de vitamina B12 para la definición de déficit, siendo lo mejor contar con otros parámetros metabólicos como son Holo-Transcobalamina y Acido Metilmalónico<sup>32,33</sup>. Sin embargo, se han observado discrepancias entre los parámetros extracelulares e intra-celulares del status de vitamina B12<sup>34</sup> en sujetos diabéticos, lo cual debería generar mayor investigación en cuanto a cómo definir en forma adecuada el déficit en estos sujetos. Por otro lado el adecuado acceso tecnológico a estas determinaciones es escaso en el ámbito nacional y más aún en la práctica clínica de los CAP. Por esto la forma más factible y al alcance de los equipos de Atención Primaria de Salud (APS) de pesquisar el déficit de vitamina B12 a través de la determinación de niveles plasmáticos de este micronutriente.

Dentro de las fortalezas de esta investigación son el proceso de selección aleatoria de los adultos mayores diabéticos, lo cual permitió disminuir al máximo el sesgo de selección de los sujetos. Por otra parte, el número de diabéticos bajo control en los centros de atención primaria seleccionados y las características socioeco-

nómicas de la población corresponden al perfil de usuarios de Atención Primaria a nivel urbano y son similares a otras poblaciones diabéticas evaluadas en otros contextos geográficos y a través de encuestas poblacionales<sup>31</sup>.

A nivel internacional existe consenso de la necesidad de evaluar los niveles de vitamina B12 en AM usuarios de metformina y utilizar intervenciones de tipo farmacológica en los casos detectados<sup>35,36</sup>. Sin embargo, creemos que es necesario diseñar una estrategia de tipo poblacional para su adecuado abordaje.

Estos resultados nos plantean la necesidad de revisar las guías terapéuticas actuales de la DM2<sup>28</sup>, en especial en el contexto de un sujeto adulto mayor. Es necesario evaluar dos escenarios posibles a nivel de los servicios asistenciales, en especial de los CAP. Una alternativa posible es la incorporación de tamizaje para pesquisar déficit de vitamina B12 en AM de 70 y más años usuarios por más de un año de altas dosis de metformina. Otra forma de enfocar el problema, es planteando un enfoque de riesgo y manejo preventivo con vitamina B12 en todos los adultos mayores diabéticos usuarios prolongados de altas dosis del fármaco. Ambas alternativas deberían ser evaluadas en centros de APS con un protocolo de investigación para determinar su eficacia y efectividad

En el caso chileno, una tercera posibilidad de abordaje que tendría una cobertura de enfoque preventivo más amplia de los AM diabéticos es plantear un incremento en las dosis de fortificación con vitamina B12 en el programa de alimentación complementaria del Adulto Mayor (PACAM)<sup>37</sup>, esta recomendación se basa en una evaluación realizada recientemente por nuestro grupo, en la cual se demostró que los niveles actuales de fortificación no son suficientes para prevenir el déficit de este micronutriente<sup>38</sup>. Esta estrategia creemos tendría varias ventajas en comparación con las anteriores, en cuanto a los costos asociados, tanto monetarios como de horas asistenciales. Por tratarse de una estrategia de carácter poblacional, permitiría abordar la problemática de este déficit nutricional en toda la población adulta de 70 años y más usuaria de centros de APS, que corresponde aproximadamente 90% de la población de esa edad y que incluye a los grupos socioeconómicos más vulnerables de la población chilena.

## Referencias

1. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematol Educ Progr Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Progr*. 2003; 62-81. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633777>.
2. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency : *Am J Clin Nutr* 2006; 84 (2): 361-70. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16895884>.
3. Clarke R. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004;33(1):34-41. doi:10.1093/ageing/afg109.
4. Andersen CBF, Madsen M, Storm T, Moestrup SK, Andersen GR. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)-intrinsic factor complexes. *Nature* 2010; 464 (7287): 445-8. doi:10.1038/nature08874.

5. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008;112(6):2214-21. doi:10.1182/blood-2008-03-040253.
6. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (Supl. 2): S38-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18709880>.
7. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 2009;89:693S-696S. doi:10.3945/ajcn.2008.26947A.A.
8. Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, et al. Déficit de vitamina B-12 en adultos mayores: ¿Un problema de salud pública en Chile? *Rev Med Chil*. 2010;138(1):44-52. Available at: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000100006&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872010000100006&script=sci_arttext&lng=pt). Accessed September 16, 2011.
9. Allen L. Folate and vitamin B12 status in the Americas. *Nutr Rev*. 2004;62(6):29-33. doi:10.1301/nr.2004.jun.S29.
10. Barceló A, Aedo C, Rajpathak S, Robles S. The cost of diabetes in Latin America and the Caribbean. *Bull World Health Organ*. 2003;81(1):19-27. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2572319&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
11. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-21. doi:10.1016/j.diabetes.2011.10.029.
12. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88. doi:10.1186/1471-2458-9-88.
13. Pratley RE, Heller SR, Miller MA. Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in the Older Adult: A Review. *Endocr Pract* 2014;1-43. doi:10.4158/EP13192.RA.
14. Bailey C, Turner R. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334 (9): 574-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8569826>. Accessed November 12, 2013.
15. DeFronzo R, Goodman A. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333 (9): 541-9. Available at: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm199508313330902>. Accessed February 26, 2014.
16. Ting RZ-W, Szeto CC, Chan MH-M, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166 (18): 1975-9. doi:10.1001/archinte.166.18.1975.
17. Bell DSH. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010; 103 (3): 265-7. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181cc0e4d.
18. Adams JF, Clark JS, Ireland JT, Kesson CM, Watson WS. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983; 24 (1): 16-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6825978>. Accessed March 1, 2014.
19. Wile D. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33 (1). doi:10.2337/dc09-0606.
20. Bauman W, Shaw S, Jayatilleke E. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes* 2000; 23 (9): 1227-31. Available at: <http://care.diabetesjournals.org/content/23/9/1227.short>. Accessed June 1, 2012.
21. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16 (1): 31-41. Available at: <http://www.karger.com/Article/Abstract/180580>. Accessed January 23, 2014.
22. De Jager J, Kooy a., Leher 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 (may19 4): c2181-c2181. doi:10.1136/bmj.c2181.
23. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, De la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction* 1993; 88 (6): 791-804. doi:10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
24. Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31 (7): 1208-17. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00403.x.
25. WHO. *Assessing iron status of a population*. Geneva; 2007: 107. Available at: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596107/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107/en/). Accessed February 26, 2014.
26. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn J V, Oakley GP. Association of biochemical B deficiency with metformin therapy and vitamin B supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2012; 35 (2): 327-33. doi:10.2337/dc11-1582.
27. De Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJG, Kleeffstra 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038568>.
28. Ministerio de Salud C. Guía clínica diabetes mellitus tipo 2. 2010:75. Available at: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/72213ed52c3e23d1e04001011f011398.pdf>.
29. Letelier LM. Health care reform in Chile. *Lancet* 2006; 368: 2197-8. doi:10.1016/S0140-6736(06)69875-9.
30. Ministerio de Salud C. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile -Ley 19966 -Sept-2004. 2004. Available at: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=229834>.
31. Ministerio de Salud C. *Encuesta nacional de salud. Chile 2009-2010 I.*; 2010:802. Available at: [http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/InformeENS\\_2009-2010\\_CAP1.pdf](http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2012/07/InformeENS_2009-2010_CAP1.pdf).
32. Bhat DS, Thuse NV, Lubree HG y cols. Increases in plasma holotranscobalamin can be used to assess vitamin B-12 absorption in individuals with low plasma vitamin B-12. *J Nutr* 2009; 139 (11): 2119. doi:10.3945/jn.109.107359.2119.
33. Woo KS, Kim KE, Park JS, Park JI, Han JY. Relationship between the Levels of Holotranscobalamin and Vitamin B12. *Korean J Lab Med* 2010; 30 (2): 185-9. doi:10.3343/kjlm.2010.30.2.185.
34. Obeid R, Jung J, Falk J y cols. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie* 2013; 95 (5): 1056-61. doi:10.1016/j.biochi.2012.10.028.
35. 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. doi:10.1186/2251-6581-12-17.
36. Castelli MC, Friedman K, Sherry J, et al. Comparing the efficacy and tolerability of a new daily oral vitamin B12 formulation and intermittent intramuscular vitamin B12 in normalizing low cobalamin levels: a randomized, open-label, parallel-group study. *Clin Ther* 2011; 33 (3): 358-371.e2. doi:10.1016/j.clinthera.2011.03.003.
37. Dangour AAD, Moreno X, Albala C y cols. Chile's national nutritional supplementation program for older people: Lessons learned. *Food Nutr Bull* 2005; 26 (2): 190-7. Available at: <http://www.ingentaconnect.com/content/nsinf/fnb/2005/00000026/0000002/art00003>. Accessed August 19, 2013.
38. Sanchez H, Albala C, Lera L, Dangour AD, Uauy R. Effectiveness of the National Program of Complementary Feeding for older adults in Chile on vitamin B12 status in older adults; secondary outcome analysis from the CENEX Study (ISRCTN 48153354). *Nutr J* 2013; 12 (1): 124. doi:10.1186/1475-2891-12-124.