

Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study

Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MFMC, da Gruz Filho RA, Cardoso GP, Taboada GF, Lima GAB

Sao Paulo Med J. Epub June 03, 2016; ISSN 1516-3180. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01382111>

Zusammenfassung/Schlussfolgerung

In dieser Querschnittsstudie wurden die Assoziationen zwischen einem Vitamin B₁₂-Mangel und der Dauer von Typ-2-Diabetes, der Einnahme von Metformin sowie von Protonenpumpenhemmern (PPIs) oder Histamin-Säureblockern (H₂-Antagonisten) untersucht.

Es gab keinen Unterschied zwischen den Diabetikern und der Kontrollgruppe hinsichtlich der Einnahme von PPIs und H₂-Antagonisten. Die Gruppe der Diabetiker war häufiger von einem Mangel an Vitamin B₁₂ betroffen als die Kontrollgruppe. Der Unterschied blieb auch bestehen, nachdem die Personen mit PPIs/H₂-Antagonisten-Einnahme ausgeschlossen wurden. Die Einnahme dieser Medikamente sowie von Metformin über einen Zeitraum länger als zehn Jahre beeinflusste die Vitamin B₁₂-Konzentration negativ. Die Einnahme von PPIs/H₂-Antagonisten war mit einer 2,6fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen Vitamin B₁₂-Mangel verbunden.

Typ-2-Diabetiker unter Metformintherapie und mit begleitender Einnahme von PPIs/H₂-Antagonisten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Vitamin B₁₂-Mangel als Nicht-Diabetiker.

Einführung/Problemstellung

Metformin ist das Medikament der ersten Wahl in der Therapie von Diabetes mellitus Typ 2, da es die Insulinresistenz und das kardiovaskuläre Risiko verringert. Trotz seiner Effektivität und Sicherheit existieren nicht zu vernachlässigende Nebeneffekte wie eine Vitamin B₁₂-Malabsorption.

Vitamin B₁₂ bzw. Cyanocobalamin kommt in Lebensmitteln tierischen Ursprungs vor und spielt eine bedeutende Rolle bei der DNA-Synthese und in vielen anderen biochemischen Reaktionen.

Die Häufigkeit eines Vitamin B₁₂- Mangels variiert von 5,8 bis 30 Prozent bei Patienten mit langjähriger Metformintherapie. Die Diagnose eines Vitamin B₁₂-Mangels ist klinisch relevant, da er mit einigen Erkrankungen verbunden ist wie megaloblastäre Anämie, Neuropathie, kognitive Dysfunktion, Gedächtnisverlust, Verwirrtheit, Demenz, extrapyramidale Zeichen und erhöhtes Osteoporoserisiko.

Bislang gibt es nur eine Studie aus Südbrasilien, welche die Häufigkeit des Vitamin B₁₂-Mangels bei Typ-2-Diabetikern unter Metformintherapie geschätzt hat. Die Studienergebnisse zeigen einen Mangel bei 6,9 Prozent der Patienten.

Thema/Ziel der Studie

Häufigkeit eines Vitamin B₁₂-Mangels und der damit verbundenen Faktoren bei Typ-2-Diabetikern unter Metformintherapie, die an einer endokrinologischen Ambulanz-Klinik eines öffentlichen Universitätskrankenhauses in Süd-Ost-Brasilien nachverfolgt wurden.

Studien-Design/Methoden

- ◆ An dieser Querschnittsstudie nahmen 231 Typ-2-Diabetiker mit Metformineinnahme und 231 Nicht-Diabetiker gleichen Alters und Geschlechts als Kontrollgruppe teil.
- ◆ Die Teilnehmer der Patientengruppe waren an Typ-2-Diabetes erkrankt, waren älter als 18 Jahre und nahmen seit mindestens drei Jahren Metformin.
- ◆ Von der Studie ausgeschlossen wurden Personen mit partieller oder totaler Gastrektomie, Malabsorption, Vitamin B₁₂-Supplementation während der drei Monate vor Studienanmeldung, perniziöser Anämie sowie Vegetarier und Schwangere.
- ◆ Mit den Teilnehmern wurde ein medizinisches Interview geführt, Blutproben wurden genommen und demographische Daten sowie folgende Parameter notiert: Dauer des Typ-2-Diabetes, Dauer und Dosierung der Metformineinnahme, Gebrauch von Protonenpumpen-

hemmern (PPIs) oder Typ-2-Histamin-Rezeptorblockern (H₂-Antagonisten), Rauchgewohnheiten und Alkoholkonsum.

- ◆ Gemessen wurden die Konzentrationen von Serum-Vitamin B₁₂, Hämoglobin (Hb) und das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV).
- ◆ Als Referenzbereich für Vitamin B₁₂ wurden Werte zwischen 180 und 914 pg/ml Serum berücksichtigt. Ein Vitamin B₁₂-Mangel war definiert bei Serumwerten < 180 pg/ml, eine Anämie bei Hb < 13 g/dl für Männer und < 12 g/dl für Frauen sowie eine Makrozytose bei einem MCV > 100 fl.
- ◆ Die Ergebnisse der Prävalenz des Vitamin B₁₂- Mangels wurden als Mediane dargestellt.

Studienergebnisse

- ◆ Zwischen der Gruppe mit Typ-2-Diabetikern mit Metformineinnahme und der Kontrollgruppe bestand kein Unterschied bei der Häufigkeit der Einnahme von PPIs oder H₂-Antagonisten.
- ◆ Die Vitamin B₁₂-Serumkonzentration lag bei den Diabetikern niedriger als bei der Kontrollgruppe (272 vs. 348 pg/ml; P < 0,001) (Abb. 1).
- ◆ Nach Ausschluss der Personen mit PPIs- oder H₂-Antagonisten-Einnahme in der Patienten- und Kontrollgruppe waren die Messwerte in der Diabetikergruppe immer noch signifikant geringer (292 vs. 358 pg/ml; P=0,001).
- ◆ Im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde der Vitamin B₁₂-Mangel in der Diabetesgruppe häufiger beobachtet (22,5 vs. 7,4 %; P < 0,001).
- ◆ Die Vitamin B₁₂-Werte in der Diabetikergruppe waren bei Patienten mit Einnahme von PPIs oder H₂-Antagonisten signifikant niedriger im Vergleich zu denen ohne diese Einnahme (210 vs. 292 pg/ml; P = 0,002) (Abb. 2).
- ◆ Beim Vergleich der Diabetiker mit und ohne Vitamin B₁₂-Mangel zeigte sich, dass sie sich in der Erkrankungsdauer und der Dauer der Metformineinnahme nicht unterschieden. Die Einnahme von PPIs oder H₂-Antagonisten war bei Patienten mit einem Vitamin B₁₂-Mangel häufiger (40,4 vs. 20,7 %; P = 0,004). Eine schwache negative Korrelation bestand zwischen den Vitamin B₁₂-Konzentrationen und der Dauer der Metformineinnahme (r=-0,18; P = 0,006), nicht jedoch bei der täglichen Dosis.
- ◆ Wurde die Dauer der Metformineinnahme nach unter zehn Jahren und über zehn Jahren klassifiziert, lag die Häufigkeit des Vitamin B₁₂- Mangels in der Gruppe mit Metformineinnahme über zehn Jahre höher (28,0 vs. 17,7 %; P = 0,04).
- ◆ Nach multipler Regression waren PPIs oder H₂-Antagonisten und die Dauer der Metformineinnahme länger als zehn Jahre die Faktoren,

die den Serum-Vitamin B₁₂-Spiegel signifikant beeinträchtigten. Die Einnahme von PPIs oder H₂-Antagonisten war mit einem Vitamin B₁₂-Mangel assoziiert (OR 2,60; 95 % CI: 1,34-5,04).

- ◆ Bei 23,1 Prozent der Diabetiker mit Vitamin B₁₂-Mangel lag eine Anämie vor. Zwischen den Patienten mit oder ohne Vitamin B₁₂-Mangel gab es keinen Unterschied bei der Prävalenz der Anämie.
- ◆ Eine Makrozytose kam bei Diabetikern mit Vitamin B₁₂-Mangel signifikant häufiger vor. (9,6 vs. 0,6 %; P < 0,001).

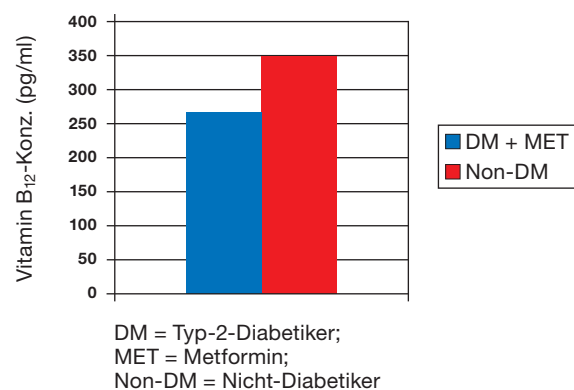


Abb. 1: Vitamin B₁₂-Konzentrationen im Serum (Median) von Diabetikern mit Metforminmedikation und Nicht-Diabetikern

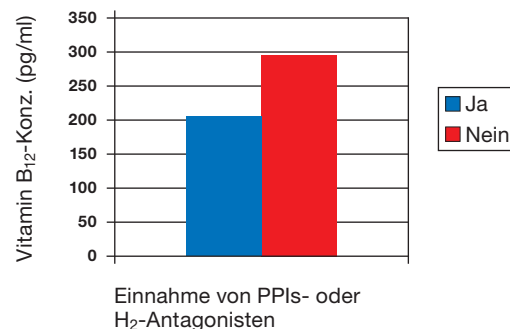


Abb. 2: Vitamin B₁₂-Konzentration im Serum (Median) von Diabetikern mit Metforminmedikation und mit oder ohne Einnahme von Protonenpumpenhemmern (PPIs) oder H₂-Antagonisten

Fazit

Die Ergebnisse dieser Querschnittsstudie bestätigen, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes, einer Langzeittherapie mit Metformin und einer begleitenden Einnahme von PPIs/H₂-Antagonisten eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Vitamin B₁₂-Mangel haben im Vergleich zu Nicht-Diabetikern.