Recomendaciones

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes

La asociación del déficit de vitamina B12 y metformina

The association of vitamin B12 deficiency and metformin

Cean, Pilar; Folino, Claudia; Pagotto, Vanina; Bragagnolo, Julio César; Dagum, Analía Esther; Daín, Alejandro; Farias, Javier; Fretchel, Gustavo; González, Claudio; Salzberg, Susana; Suarez Cordo, Christian; Alvariñas, Jorge

Pilar Cean
pilarcean@hotmail.com
Instituto Universitario Fundación H. A. Barceló, Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Claudia Folino
Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Vanina Pagotto
Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Julio César Bragagnolo
Hospital Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Analía Esther Dagum
Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Universidad Católica Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Alejandro Daín
Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Universidad Nacional de Villa María (UNVM), Universidad Católica de Córdoba (UCC), Córdoba, Argentina
Javier Farias
Universidad de Buenos Aires (UBA), Facultad de Medicina, Hospital Universitario Sanatorio Güemes, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Gustavo Fretchel
Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Hospital de Clínicas José de San Martín (UBA), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Claudio González
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Universidad

Resumen: La metformina es el agente antidiabético oral más utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y se ha descrito la asociación de su uso con el déficit de vitamina B12. Se realizó una revisión narrativa de estudios para conocer la evidencia de dicha asociación, y las recomendaciones para su pesquisa, prevención y tratamiento. La prevalencia informada del déficit de vitamina B12 en los pacientes tratados con metformina osciló entre el 5,8% y el 52% en las diferentes series. Los pacientes de mayor edad, aquellos que reciben metformina a altas dosis y por más tiempo, y los que no consumen alimentos de origen animal, son quienes presentan mayor riesgo de padecer este déficit.
Se recomienda la determinación de vitamina B12 cada año en pacientes con DM2 tratados con metformina y la eventual reposición en caso de déficit. Si bien existe consenso sobre el tratamiento del déficit, aún falta evidencia que permita realizar la recomendación sobre el tratamiento preventivo.

Palabras clave: vitamina B12, metformina, diabetes mellitus tipo 2.

Abstract: *Metformin is the most widely used oral antidiabetic agent for the treatment of type 2 diabetes (T2D) and the association of the use of this drug with vitamin B12 deficiency has been described.*
A review of studies was carried out to find out the evidence of this association and the recommendations for its detection, prevention and treatment. The reported prevalence of vitamin B12 deficiency in patients treated with metformin ranged from 5.8% to 52% in the different series. Older patients, those who received metformin at high doses and for a longer time, and those who do not consume food of animal origin, are those who are at greater risk of suffering from this deficit.
The determination of vitamin B12 every 1 year is recommended in patients with T2D treated with metformin, and the eventual replacement in case of deficiency. Although there is consensus on the treatment of the deficit, there is still a lack of evidence to make recommendations on a preventive treatment.

Keywords: vitamin B12 deficiency, metformin, diabetes mellitus, type 2.

Austral, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Susana Salzberg
Instituto Centenario, Universidad Nacional del Nordeste Sociedad Argentina de Diabetes, Instituto Universitario Fundación H.A. Barceló, Ciudad Autónoma de Buenos Aires , Argentina
Christian Suarez Cordo
Hospital Diego Thompson, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Jorge Alvariñas
Universidad de Buenos Aires (UBA), Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes
Sociedad Argentina de Diabetes, Argentina
ISSN: 0325-5247
ISSN-e: 2346-9420
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 56, núm. 2, Sup., 2022
editor@revistasad.com

Recepción: 31 Marzo 2022
Aprobación: 21 Junio 2022

URL: http://portal.amelica.org/ameli/journal/451/4513702002/

La Revista de la SAD está licenciada bajo Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

INTRODUCCIÓN

La metformina es la piedra angular en el tratamiento farmacológico de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y varios estudios demostraron sus efectos favorables en el control glucémico, en el peso, en los requerimientos de insulina o en los desenlaces cardiovasculares[1]. Actualmente es el agente antidiabético oral más utilizado por su demostrada eficacia, su relativa seguridad y su potencial uso con otros medicamentos antidiabéticos. Las principales guías internacionales recomiendan el uso de metformina como tratamiento farmacológico de primera línea en la DM2 y se estima que unos 120 millones de pacientes con DM en todo el mundo la reciben[2].

Existen estudios que demuestran una asociación entre el uso de metformina y la disminución en los niveles de vitamina B12 en las personas con DM2. Sin embargo, hay controversia sobre los biomarcadores y los puntos de corte utilizados para el diagnóstico[2-4].

En relación a lo expuesto, se propone revisar la bibliografía disponible sobre el uso de metformina y los niveles de vitamina B12 en personas con DM2 y responder las preguntas más frecuentes de la práctica clínica.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión narrativa de estudios publicados. La búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases de datos electrónicas Medline, SciELO y Lilacs con los siguientes términos descriptores del *Medical Subject Headings: type 2 diabetes mellitus, metformin, B12 vitamin deficiency*. El período de selección de artículos abarcó desde el 1/1/2010 al 1/04/2021, en los idiomas inglés y castellano. Los resultados se agruparon de acuerdo a las preguntas más frecuentes de la práctica clínica.

RESULTADOS

En esta revisión se incluyeron 15 estudios. Los resultados de la búsqueda se indican en la Figura 1.

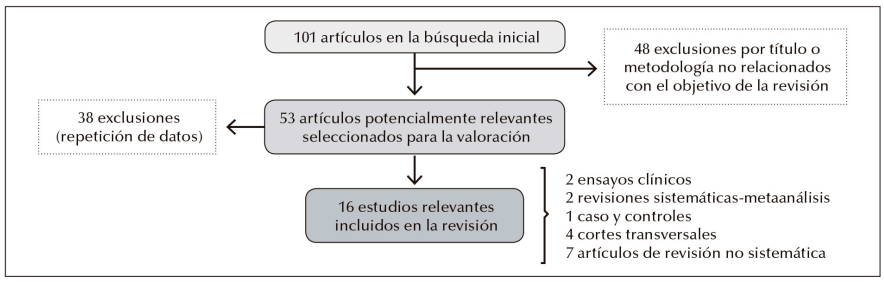


Figura 1: Identificación de los estudios y proceso de selección.

FIGURA 1
Identificación de los estudios y proceso de selección.

Preguntas frecuentes en la práctica clínica y sus respuestas

1) ¿Cuál es la prevalencia de déficit de B12 en pacientes que reciben metformina?

Los primeros estudios datan de 1980[2,5]. La prevalencia informada del déficit de vitamina B12 en los pacientes tratados con metformina osciló entre el 5,8% y el 52% en las diferentes series, mientras que en los pacientes con DM2 sin metformina fue de 2,4% y 3,3% en ausencia de DM[5]. La prevalencia detectada en el *National Health and Nutrition Examination Survey* 1999-2006 (NHANES 1999-2006) fue de 5,8%, tomando como valor de corte de 148 pmol/L (200 pg/mL)[6]. Similares resultados se encontraron en otros estudios observacionales de cohortes[5].

En una investigación de corte transversal, realizado por Curriá y col. en el Hospital Británico de Buenos Aires, la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con DM2 tratados con metformina durante un mínimo de 6 meses, considerando un nivel sérico ≤196 pg/mL, fue de 8,8%. El estudio incluyó 171 pacientes, con una edad de entre 18 y 80 años, de los cuales 15 (8,8%) presentaron deficiencia de vitamina B12[7].

2) ¿Cuáles son los factores de riesgo conocidos para desarrollar un déficit de vitamina B12 asociado al uso de metformina en pacientes con DM2?

Algunos de los factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina B12 con el uso de metformina son: la edad, la dosis y tipo de metformina, la duración del tratamiento y el tipo de alimentación[2,5].

A mayor edad, la absorción de vitamina B12 puede estar comprometida por una disminución en la secreción de ácido clorhídrico y por una menor ingesta de alimentos fuente de B12[2].

En relación a la dosis diaria de metformina, una revisión sistemática evidenció que la reducción de la concentración de vitamina B12 fue dosis dependiente[8]. Una dosis superior a 1.000 mg/día de metformina casi triplica el riesgo de desarrollar una deficiencia de B12[9]. Esta asociación es independiente del género, la edad, la duración de la DM, el consumo de alcohol, la presencia de anemia y la toma de multivitamínicos. En un modelo ajustado por todos los factores descritos, la duración del uso de metformina no se asoció con mayor déficit de B12, sin embargo, la dosis diaria ≥2.000 mg multiplica por 8 el riesgo de tener deficiencia de vitamina B12[9]. Curriá y col. describieron que el déficit de vitamina B12 se presentó con mayor frecuencia en pacientes que recibían dosis mayores a 1.850 mg/día de metformina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Asimismo, en el análisis bivariado, la deficiencia de vitamina B12 fue más frecuente en quienes recibían metformina de liberación inmediata frente a liberación extendida (12,5 vs 2,5%; $p<0,05$)[7].

Con respecto a la duración del tratamiento, varios estudios detectaron que el déficit suele aparecer luego de los 5 a 10 años de iniciar con metformina. Esto se debe a que los depósitos de B12 son abundantes (más de 2.500 mcg) en relación con las necesidades diarias de dicha vitamina, que son del orden de 1-2 mcg/día[5]. En el estudio observacional de Curriá y col., se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de pacientes que desarrolló déficit luego de recibir metformina durante 6 años, en comparación con quienes la utilizaron menos tiempo (5,8 vs 2,9%; $p<0,05$)[7]. En concordancia, un metaanálisis demostró que el déficit de vitamina B12 fue mayor en aquellos medicados con metformina en un período de 6 semanas a 3 meses[3]. Un estudio prospectivo aleatorizado en 390 pacientes con DM2 tratados con insulina y metformina durante 4 años se asoció con un descenso progresivo en el tiempo de los niveles de B12 respecto de la rama con insulina y un placebo. Esto se relacionó con un incremento en los niveles de homocisteína y empeoramiento de la neuropatía, lo que sugiere que el descenso bioquímico se acompaña de un impacto clínico por daño tisular[10].

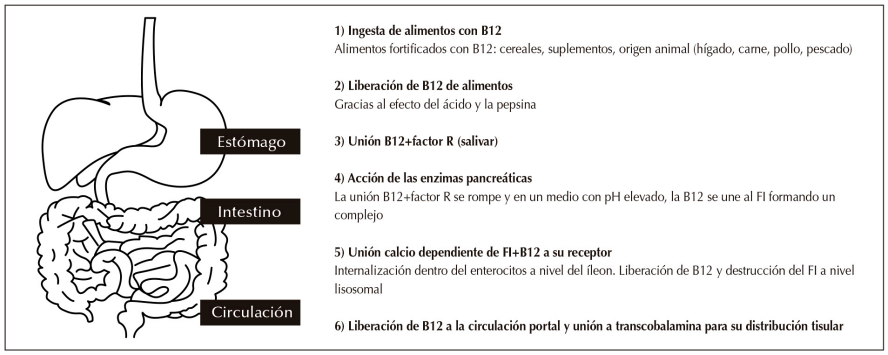
Las fuentes principales de vitamina B12 son los alimentos fortificados y los suplementos y alimentos de origen animal; las frutas y los vegetales no la contienen. Por lo tanto, una alimentación que no incluya alimentos de origen animal se convertirá en un factor predisponente a desarrollar un déficit cuando no se realiza la suplementación adecuada[11].

3) ¿Cuál es el mecanismo por el cual ocurre esta deficiencia?

Los mecanismos involucrados son múltiples. Entre ellos: disminución de la absorción intestinal de vitamina B12, competencia con la metformina por el factor intrínseco (FI), cambios en la composición (tanto en cantidad como en calidad) de la flora intestinal, alteración de la motilidad gastrointestinal y de la estructura ileal. Además, las alteraciones en los canales de calcio y de la cubilina, un transportador dependiente del calcio de la membrana en el enterocito, producen modificaciones en la absorción del complejo vitamina B12+FI[5].

El mecanismo más aceptado actualmente sugiere que la metformina antagoniza al calcio. Esto interfiere con la unión del complejo FI-vitamina B12 al receptor de cubilina en la pared ileal, que es dependiente del calcio, interfiriendo de esta manera en la absorción de la B12. Esta hipótesis se apoyó en que la suplementación con calcio previene la malabsorción de vitamina B12 asociada al tratamiento con metformina. Se propuso que la molécula de metformina protonada se dirige hacia la membrana de la célula ileal y carga positivamente la superficie de esta, desplazando a los cationes de calcio divalentes, generando un atrapamiento iónico que altera la unión calcio-dependiente del complejo FI-vitamina B12 a la membrana ileal, disminuyendo su absorción[2].

En la Figura 2 se representa el mecanismo de absorción de la vitamin B12 desde su fuente en los alimentos hasta su liberación a la circulación general[7].



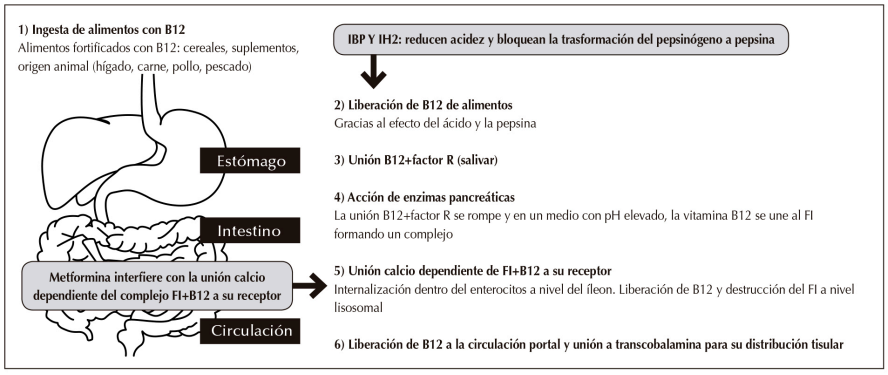
Adaptado de Miller[12].
B12: vitamina B12; FI: factor intrínseco.

Figura 2: Mecanismo de absorción de la vitamina B12.

FIGURA 2
Mecanismo de absorción de la vitamina B12.
B12: vitamina B12; Fl: factor intrínseco.

4) ¿Hay interacción con otros fármacos?

La vitamina B12 proveniente de la dieta normalmente se une a proteínas. El primer paso, luego de la ingestión por los alimentos, es la liberación en el estómago bajo el efecto del ácido gástrico y la pepsina. Por lo tanto, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) -como omeprazol, lansoprazol, pantoprazol o dexlansoprazol- e inhibidores del receptor de histamina-2 (IH2) -como ranitidina o famotidina- pueden causar deficiencia de vitamina B12 al suprimir la secreción de ácido gástrico[1]. En la Figura 3 se observa el mecanismo por el cual los diferentes fármacos afectan la absorción de la metformina[7].



Adaptado de Miller[12].
B12: vitamina B12; FI: factor intrínseco; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IH2: inhibidores del receptor de histamina-2.

Figura 3: Mecanismos por los cuales los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores del receptor de histamina-2 y la metformina podrían reducir los niveles de vitamina B12.

FIGURA 3
Mecanismos por los cuales los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores del receptor de histamina-2 y la metformina podrían reducir los niveles de vitamina B12.
B12: vitamina B12; FI: factor intrínseco; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IH2: inhibidores del receptor de histamina-2.

5) ¿Cuáles son las complicaciones que derivan de los niveles bajos de vitamina B12?

La vitamina B12 tiene un rol importante en el funcionamiento del sistema nervioso, en la formación de glóbulos rojos y en el metabolismo de la homocisteína.

Dentro de las complicaciones derivadas de su deficiencia se encuentran la anemia megaloblástica y las alteraciones en la función del sistema nervioso, con degeneración combinada subaguda de la médula espinal, neuropatía periférica y/o deficiencia cognitiva que puede contribuir a la demencia. El aumento de los niveles de homocisteína puede contribuir a un incremento en el riesgo cardiovascular[8,12].

Con respecto a la neuropatía periférica, el tratamiento con vitamina B12 en pacientes con DM mejoró la función sudomotora y el dolor. Este impacto positivo lo demostró un ensayo clínico en pacientes con DM2 tratados con metformina por al menos 4 años que presentaban neuropatía y fueron aleatorizados a tratamiento con vitamina B12 o placebo[13].

6) ¿Cómo se monitorean los valores de vitamina B12?

Existen cuatro biomarcadores que brindan información sobre los niveles de vitamina B12 en adultos[2,12,14]. La determinación más frecuente es vitamina B12 sérica. La porción unida a la proteína transportadora TC-II se conoce como holo-TC-II. La holo-TC-II une el 20-30% de la vitamina B12 plasmática y su medición refleja la vitamina B12 biodisponible. La homocisteína y el ácido metilmalónico (MMA) son los biomarcadores de la deficiencia metabólica de vitamina B12, siendo sus niveles elevados cuando la vitamina B12 es deficiente a nivel celular[1]. Existen diferentes enfoques en cuanto a la valoración de la deficiencia: tomar un valor aislado, un enfoque múltiple secuencial o combinados en forma simultánea. Usualmente, frente a determinaciones limítrofes de vitamina B12, se indica la medición del resto de los biomarcadores[2,12]. En la Tabla 1 se describen estos biomarcadores y el nivel asociado al déficit de vitamina B12[2].

TABLA 1
Valores de referencia de los biomarcadores del status de la vitamina B1215.

Biomarcador	Valor de referencia para el monitoreo
Vitamina B12 sérica	Baja: <149 pg/ml o ng/L Borderline: 150-399 pg/mL o ng/L Normal: >400 pg/mL o ng/L
Homocisteinemia	Elevado: >12-15 umol/L
HoloTC-II sérica	Deficiencia: <35-45 pmol/L
Metilmalonil-CoA sérico	Elevado: >370 nmol/L

HoloTc-II: porción unida a la proteína transportadora de transcobalamina-II.

Tabla 1: Valores de referencia de los biomarcadores del status de la vitamina B1215.

HoloTc-II: porción unida a la proteína transportadora de la transcobalamina-II.

7) ¿Cuándo sospechar déficit de vitamina B12?

Los siguientes hallazgos deben suscitar la pesquisa de déficit de vitamina B12 en un paciente tratado con metformina[11,14]:

- Un volumen corpuscular medio >100 fL, con o sin anemia.
- Neutrófilos hipersegmentados en sangre periférica (>5% de polimorfonucleares con más de cinco lóbulos o >1% con más de seis lóbulos).

• Pancitopenia de causa desconocida.

• Manifestaciones neurológicas o psiquiátricas no explicadas por otras causas: demencia, debilidad, ataxia sensitiva, parestesias o neuropatía periférica.

• Pacientes adultos mayores (más de 65 años) con más de 4-5 años de tratamiento con altas dosis de metformina (>2 g por día) con neuropatía periférica, sin anemia o con manifestaciones hemáticas.

Es importante descartar la deficiencia de ácido fólico combinada. Una determinación de ácido fólico >4 ng/ml descarta deficiencia[11,14].

8) ¿Debe suplementarse con vitamina B12 a todo paciente que recibe metformina? ¿Cómo debe suplementarse en caso de déficit?

Si bien no existe consenso sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del déficit de vitamina B12 asociado al uso de metformina, se resumen las principales recomendaciones publicadas.

Prevención y detección del déficit

• La *American Diabetes Association* (ADA) postula como una recomendación tipo B a la medición periódica de vitamina B12 en pacientes que usan metformina por un tiempo prolongado, especialmente en aquellos con anemia o neuropatía periférica[16].

• Se recomienda realizar un hemograma y determinación de vitamina B12, basales y cada 1-2 años. Se debe sospechar el déficit de vitamina B12 en un paciente que recibe metformina ante a la aparición de síntomas de polineuropatía, con o sin anemia[11,14].

• Es importante enfatizar la pesquisa de neuropatía periférica como parte del control en las personas con DM[11,14].

• Algunos autores propusieron indicar una aplicación anual de 1.000 mcg de vitamina B12 intramuscular en pacientes sin síntomas por considerarla costo-efectiva frente a la determinación periódica de los biomarcadores de vitamina B12. Aún faltan más estudios para apoyar esta indicación[11,14].

Tratamiento del déficit

• Cuando se confirma el déficit de vitamina B12, algunos autores recomiendan suspender la metformina y sustituirla por otro fármaco antidiabético, aunque no se dispone actualmente de suficiente evidencia. En caso de decidir continuar con metformina, se deberá considerar la suplementación oral de vitamina B12 en forma crónica según evolución y criterio clínico[11,14].

• Para el tratamiento agudo del déficit puede utilizarse vitamina B12 intramuscular (IM) u oral, 1.000 mcg/día por una semana y luego 1.000 mcg/ semana por un mes. Ante la sospecha de malabsorción, se sugiere la vía IM[3,11,14,17,18].

• Cuando se inicia la reposición, se debe considerar el pedido de un control hematológico con ferremia, bilirrubina, LDH y potasemia (puede disminuir inicialmente). Se puede observar una reticulocitosis inicial; los cambios del nivel de la hemoglobina se pueden verificar a partir de los 10 días. El conteo de glóbulos blanco retorna a valores normales luego de 14 días de tratamiento[11].

• La mejoría neurológica se produce luego de 3 meses de tratamiento[11].

• Si bien los controles de homocisteína o áci-do metilmalónico no son necesarios de rutina, podrían solicitarse luego de 14 días de iniciado el tratamiento[11].

• Si hay deficiencia concomitante de ácido fólico, se debe administrar 1-5 mg/día, por vía oral, por 1-4 meses[11].

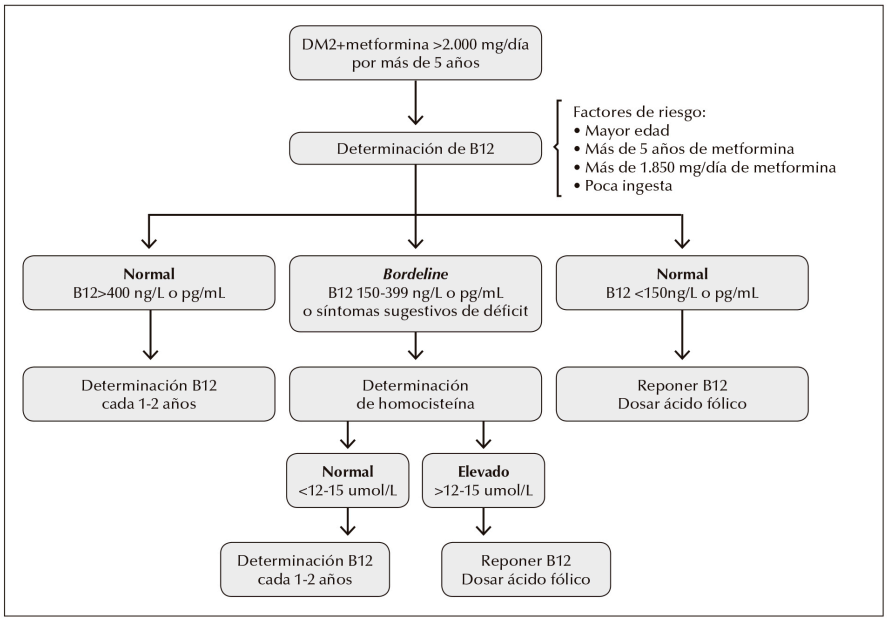
• No se indica la suplementación de calcio oral[11].

• En personas con DM2 y obesidad, la suplementación adicional con ácido fólico 5 mg/día oral por 8 semanas mejoró los valores de homocisteinemia y del resto de los parámetros. No obstante, no se cuenta con suficiente evidencia para generalizar esta recomendación[11,14].

• Aún faltan estudios para evaluar el monitoreo de la terapia y estudios de costos a largo plazo[3,14].

RECOMENDACIONES

En función de la bibliografía consultada en esta revisión, desde el Comité de Farmacología se propone el siguiente algoritmo para la detección del déficit de vitamina B12 en pacientes con DM2 tratados con metformina.



DM: diabetes mellitus; B12: vitamina B12.

Figura 4: Algoritmo propuesto para detección del déficit de vitamina B12 en pacientes con DM2 tratados con metformina14.

FIGURA 4
Algoritmo propuesto para detección del déficit de vitamina B12 en pacientes con DM2 tratados con metformina 14.
DM: diabetes mellitus; B12: vitamina B12.

CONCLUSIONES

Si bien la asociación del uso de metformina con el déficit de vitamina B12 se describió hace varios años, aún su pesquisa es poco frecuente y las recomendaciones de prevención y tratamiento no son homogéneas. Los pacientes de mayor edad, aquellos que reciben metformina a altas dosis y por más tiempo, y los que no consumen alimentos de origen animal, son quienes presentan mayor riesgo de padecer este déficit.

Se recomienda la determinación de vitamina B12 en forma anual o cada 2 años. Se debe sospechar ante el diagnóstico de neuropatía o anemia. Una vez que se detecta el déficit, se debe reponer por vía oral o

intramuscular. Sin embargo, no hemos encontrado en la literatura recomendaciones sobre la suplementación de vitamina B12 en pacientes de riesgo o en aquellos con neuropatía. Se necesitan más estudios en este tema para visibilizar esta asociación y prevenirla de una manera costo-efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998 Sep 12;352(9131):854-65.
2. Ahmed MA. Metformin and vitamin B12 deficiency: Where do we stand? J Pharm Pharm Sci 2016 Jul;19(3):382-98.
3. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab 2016 Nov;42(5):316-27.
4. Rodríguez-Gutiérrez R, Montes-Villarreal J, Rodríguez-Velver KV, González-Velázquez C, Salcido-Montenegro A, ElizondoPlazas A, et al. Metformin use and vitamin B12 deficiency: untangling the association. Am J Med Sci 2017 Aug;354(2):165-71.
5. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. Diabetes Res Clin Pract 2012 Sep;97(3):359-67.
6. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006 (Internet). Diabetes Care 2012; 35: 327-33. doi: 10.2337/dc11-1582.
7. Curriá MI, Gómez JV, López AB, Rovira MG, Original A. Prevalence of vitamin B12 deficiency and associated factors in type 2 diabetes patients using metformin 2019. Revista Arg Med 2019; 7(3).
8. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. PLoS One 2014 Jun 24;9(6): e100379.
9. Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. Medicine 2019 Nov;98(46):e17918.
10. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Longterm treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: *Post hoc* analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. J Diabetes Complications 2018 Feb;32(2):171-8.
11. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. Exp Biol Med 2007 Nov;232(10):1266-74.
12. Miller JW. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. Advances in Nutrition 2018; 9:511S-518S. doi: 10.1093/advances/nmy023.
13. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Nutrients 2021 Jan 27;13(2). doi: 10.3390/ nu13020395.
14. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 deficiency: recognition and management. Am Fam Physician 2017 Sep 15;96(6):384-9.
15. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency. A 21st century perspective. Clin Med 2015 Apr;15(2):145-50.
16. American Diabetes Association. 16. Diabetes advocacy: Standards of Medical Care in Diabetes 2021. Diabetes Care 2021; 44:S221-2. doi: 10.2337/dc21-s016.
17. Mariotti F. Vegetarian and plant-based diets in health and disease prevention. Academic Press; 2017:922.
18. Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B, Albala C. Vitamin B12 deficiency associated with high doses of metformin in older people diabetic. Nutr Hosp 2014 Jun 1;29(6):1394-400.