Metformina diminuisce livelli di vitamina B 12 con incremento omocisteinemia

Data 29 maggio 2011
Categoria metabolismo

il trattamento a lungo termine con metformina aumenta il rischio di carenza di vitamina B-12, che porta ad un incremento delle concentrazioni di omocisteina.

La metformina è ritenuta un caposaldo nel trattamento del diabete ed è il farmaco più frequentemente prescritto come prima linea per soggetti con diabete di tipo 2. Inoltre, è uno dei pochi farmaci ipoglicemizzanti associato a miglioramenti della morbilità e della mortalità cardiovascolare, che è la causa maggiore di morte in pazienti con diabete di tipo 2. Vi sono pochi svantaggi derivanti dall'uso della metformina, tra questi il malassorbimento di vitamina B-12, che può aumentare il rischio di sviluppare carenza di vitamina B-12 , una condizione clinica importante e trattabile. E' stato anche riportato che il trattamento con metformina si associa alla riduzione delle concentrazioni di folati, sebbene il meccanismo di questo effetto non sia stato chiarito. Infine, la riduzione sia delle concentrazioni dei folati sia di quelle della vitamina B-12 può, a sua volta, dar luogo ad un aumento delle concentrazioni di omocisteina, un fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare, specialmente tra individui con diabete di tipo 2. Partendo da queste premesse, gli autori di questo trial multicentrico randomizzato (parte dello studio HOME), controllato vs placebo, realizzato in Olanda su pazienti ambulatoriali di tre ospedali non universitari, hanno voluto studiare gli effetti della metformina sulla incidenza di carenza di vitamina B-12 (<150 pmol/l), di basse concentrazioni di vitamina B-12 (150-220 pmol/l), e sulle concentrazioni di folati e di omocisteina in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico. Hanno partecipato 390 pazienti (tra i 30 e gli 80 anni) con diabete di tipo 2 in trattamento insulinico. Ai pazienti è stata somministrata metformina, alla dose di 850 mg o placebo, tre volte al dì per 4.3 anni.
Misure di esito sono state le percentuali di modifica delle concentrazioni di vitamina B-12, di folati, e di omocisteina dalla linea basale a 4, 17, 30, 43, e 52 mesi.

Risultati

Rispetto a placebo, il trattamento con metformina era associato ad una riduzione media delle concentrazioni di vitamina B-12 del −19% (95% IC da −24% a −14%; P<0.001) e delle concentrazioni di folati del −5% (95% IC da −10% a −0.4%; P=0.033), e ad un incremento delle concentrazioni di omocisteina del 5% (95% IC da −1% a 11%; P=0.091). Dopo aggiustamento per body mass index e fumo, non è stato trovato un effetto significativo della metformina sulle concentrazioni di folati. Il rischio assoluto della carenza di vitamina B-12 (<150 pmol/l) alla fine dello studio era 7.2 punti percentuali più alto nel gruppo metformina rispetto al gruppo placebo (95% IC da 2.3 a 12.1; P=0.004), con un "number needed to harm" di 13.8 per 4.3 anni (95% IC da 43.5 a 8.3). Il rischio assoluto di basse concentrazioni di vitamina B-12 (150-220 pmol/l) alla fine dello studio era 11.2 punti percentuali più alto nel gruppo metformina (95% IC da 4.6 a 17.9; P=0.001), con un "number needed to harm" di 8.9 per 4.3 anni (95% IC da 21.7 a 5.6). I pazienti con carenza di vitamina B-12 alla fine dello studio avevano un livello medio di omocisteina di 23.7 μmol/l (95% IC da 18.8 a 30.0 μmol/l), rispetto ad un livello medio di omocisteina di 18.1 μmol/l (95% IC da 16.7 a 19.6 μmol/l; P=0.003) dei pazienti con una bassa concentrazione di vitamina B-12 e di 14.9 μmol/l (95% IC da 14.3 a 15.5 μmol/l; P<0.001 rispetto a carenza di vitamina B-12; P=0.005 rispetto a bassi livelli di vitamina B-12) dei pazienti con una concentrazione normale di vitamina B-12 (>220 pmol/l).

Gli autori concludono che il trattamento a lungo termine con metformina aumenta il rischio di carenza di vitamina B-12, che porta ad un incremento delle concentrazioni di omocisteina. Pertanto, poiché il deficit di vitamina B-12 è prevenibile, essi suggeriscono fortemente che sia presa in considerazione, durante un trattamento a lungo termine con metformina, la regolare misurazione delle concentrazioni di vitamina B-12.

Le conseguenze di un' importante riduzione delle concentrazioni di vitamina B-12, quali anemia macrocitica, neuropatia e modificazioni mentali, possono essere profonde. Anche se non vi è consenso sul problema del trattamento della deficienza "asintomatica" di vitamina B-12, gli studi dimostrano che alcuni sintomi della deficienza di vitamina B-12 sono difficili da diagnosticare e possono essere irreversibili, mentre il trattamento è relativamente facile, economico e sicuro. Inoltre, gli autori sostengono che, sebbene la necessità di trattare una deficienza "spontanea" di vitamina B-12 può essere discutibile, si dovrebbe essere più facilmente inclini a trattare la deficienza di vitamina B-12 farmaco-indotta, poiché il principio di ogni prescrizione farmacologica è quello di "non nuocere".

Limitazioni ammesse dagli autori

1) Sono stati misurati soltanto i livelli totali di vitamina B-12 e non i livelli di olotranscobalamina II o di acido metilmalonico, che possono essere indicatori più precisi dello stato della vitamina B-12.

2) È probabile che sia stato sottostimato l'impatto del trattamento con metformina sul rischio di importante carenza di vitamina B-12. Tutti i partecipanti al trial hanno ricevuto frequenti consigli dietetici, che possono aver attenuato l'impatto

del trattamento con metformina sullo stato vitaminico, consigli che non sono disponibili nella comune pratica clinica.

A cura di Patrizia Iaccarino

Riferimentobibliografico

Jolien de Jager, Adriaan Kooy, Philippe Lehert, and coll.: 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:c2181