

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



“VARIACIONES DE LOS VALORES DE VITAMINA B12 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 Y NO DIABÉTICOS CON ÍNDICE HOMA ELEVADO, EN EL SERVICIO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS, ÁREA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HNCASE ESSALUD AREQUIPA 2018-2019”

Tesis presentada por el Bachiller:

Reyes Beltrán, Guillermo Martín

para optar el Título Profesional de

Médico Cirujano

Asesor:

Dr. Díaz Arrieta, Javier

Arequipa- Perú

2019



Universidad Católica de Santa María

☎ (51 54) 382038 Fax:(51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 <http://www.ucsm.edu.pe> Apartado:1350

AREQUIPA - PERÚ

INFORME DICTAMEN BORRADOR DE TESIS
DECRETO N° 109 - FMH-2018

Visto el Borrador de Tesis titulado:

"VARIACIONES DE LOS VALORES DE VITAMINA B12 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 Y NO DIABÉTICOS CON ÍNDICE HOMA ELEVADO, EN EL SERVICIO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS, ÁREA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HNCASE ESSALUD AREQUIPA 2018"

Presentado por el (la) Sr. (ta):

GUILLERMO MARTÍN REYES BELTRÁN

Nuestro dictamen es:

favorable

OBSERVACIONES: *Ninguna*

Arequipa,

[Signature]
DRA. MARCELA FUENTES FUENTES

[Signature]
DR. CARLOS EFRAN HUANQUI GUERRA

[Signature]
DR. JULIO FERRER CUETA
Dr. Julio C. Ferrer Aspíqueta
ENDOCRINOLOGO
C.M.P. 19286 R.N.E. 9284

DEDICATORIA

Dedico este trabajo

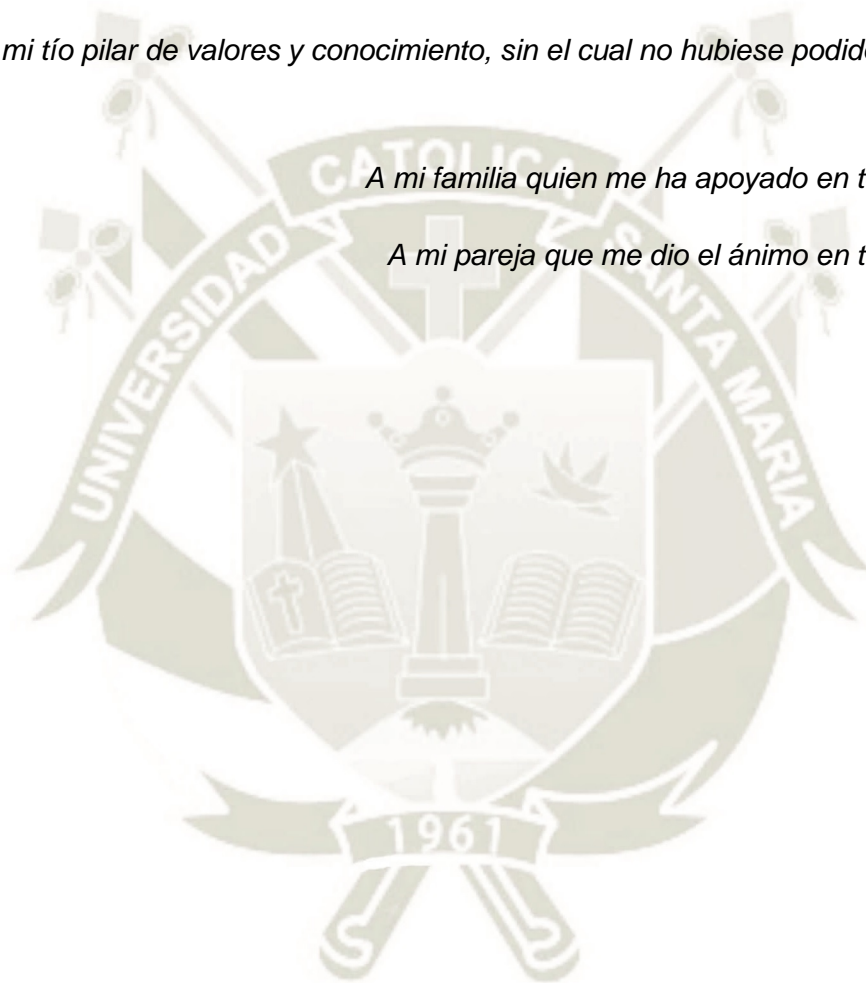
A Dios que en su infinita sabiduría me ha guiado a este punto.

A mi madre que ha estado a mi lado desde el día que nací y a quien le pertenece mi amor incondicional.

A mi tío pilar de valores y conocimiento, sin el cual no hubiese podido culminar mis metas.

A mi familia quien me ha apoyado en todo momento.

A mi pareja que me dio el ánimo en todo momento.



AGRADECIMIENTOS



Agradezco por sobre todas las cosas a Dios quien me ha permitido culminar uno de los ciclos más decisivos de mi vida, a mi madre, ejemplo a seguir quien se ha sacrificado para verme triunfar y a mi tío, que junto a mi madre me han enseñado que jamás nos debemos rendir y que me demostró que hasta lo imposible se puede volver posible.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes mellitus es una enfermedad prevalente en nuestro medio, (1) según la “International Diabetes Federation” (IDF) estimó una prevalencia del 6.1% de adultos con diabetes. (2).

La metformina se constituye en la droga de primera línea, el uso de esta biguanida se extiende a ser el principal fármaco para los casos de patologías asociadas a resistencia a insulina y prediabetes, (3) (4) y es el fármaco de administración oral más recetado a nivel del Perú (32%) (2), esta disminuye la producción de glucosa hepática y reduce igualmente la absorción intestinal de glucosa, vitamina B12, sales biliares, aminoácidos y agua. (5) (6) (7)

La vitamina B12, una cobalamina, que está presente en alimentos de origen animal y en ciertos alimentos fortificados, los alimentos vegetales carecen de Vitamina B 12. (8) El requerimiento de Vit. B12 en adultos oscila entre 2.4 a 2.8 mcg, unas de las causas de la deficiencia de Vitamina B12 (9)

Existe una gran reserva de Vit B 12, por lo que es difícil generar una deficiencia de cobalaminas. Sin embargo, se ha descrito deficiencia en vegetarianos y veganos.

El IOM (Institute of Medicine), FNB (Food Nutrition Board) recomienda que cualquier persona mayor de 50 años debe consumir 2.4µg de Vitamina B12 en suplementos o en alimentos ricos en esta, puede prevenir los niveles bajos de esta Vitamina por el uso de Metformina (10) (11)

La Diabetes por otro lado cursa desde los primeros años de su inicio con alteraciones neurológicas que en ocasiones pueden confundirse con los déficits de Vitamina B12 y viceversa. De allí que mucho de la neuropatía diabética podría guardar relación con esta deficiencia.

La deficiencia de cobalaminas conduce a una desmielinización discontinua y progresiva de los cordones dorsales y laterales de la médula espinal y la corteza cerebral. (12) (13) (14)

Tomando en cuenta estas consideraciones considero que es necesario conocer la relación entre la disminución de los valores de vitamina B12 por el uso de metformina y las consecuencias como neuropatías o anemia producidas, para poder dar un tratamiento multidisciplinario particularmente en Diabéticos tipo 2 y Sujetos con HOMA_{ir} elevado que utilizan Metformina, además de carecer de estudios similares en nuestro medio.

RESUMEN

Introducción: La Diabetes mellitus es una enfermedad prevalente en nuestro medio se estimó una prevalencia del 6.1% de adultos con diabetes. La metformina se constituye en la droga de primera línea, para resistencia a insulina y prediabetes, esta disminuye la producción de glucosa hepática y reduce la absorción intestinal de glucosa y vitamina B12, entre otras, la vitamina B12, una cobalamina, presente en alimentos de origen animal, La Diabetes cursa entre otros con alteraciones neurológicas que en ocasiones pueden confundirse con los déficits de Vitamina B12. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de corte transversal, con 20 pacientes diabéticos y 20 pacientes con HOMA_{ir} elevado que tomaban metformina entre 3 a 10 años, dosando Vitamina B12, IMC, índice HOMA_{ir}, en la unidad de endocrinología del HNCASE. Se muestran los resultados mediante estadística descriptiva, prueba Chi cuadrado y T de Student. **Conclusiones:** En el presente estudio no se encontró relación entre: el uso de metformina y la deficiencia de Vitamina B12; entre la deficiencia de Vitamina B12 y la diabetes mellitus tipo 2; entre el uso de metformina y la presencia de anemia; entre Diabetes Mellitus y la presencia de anemia; entre el tiempo de uso de metformina y la concentración de Vitamina B12; entre concentraciones bajas de Vitamina B12 por uso de metformina y presencia de anemia. Se encontró que: el uso de metformina afecta de forma similar a las concentraciones de B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y con HOMA_{ir} Elevado que usan metformina independientemente de la edad, género y tiempo de enfermedad y que los niveles de hemoglobina no varían con el tiempo de uso de metformina.

Palabras Clave: Diabetes, Metformina, Vitamina B12.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a prevalent disease in our country, was estimated a prevalence of 6.1% of adults with diabetes. Metformin is the first-line drug for insulin resistance and prediabetes, it decreases hepatic glucose production and reduces the intestinal absorption of glucose and vitamin B12. Vitamin B12 is a cobalamin, present in foods of animal origin, Diabetes courses among others with neurological alterations that can sometimes be confused with the deficits of Vitamin B12. **Materials and Methods:** A prospective cross-sectional study was conducted with 20 diabetic patients and 20 patients with elevated HOMA_{ir} who took metformin between 3 to 10 years, dosing Vitamin B12, BMI, HOMA_{ir} index, in the endocrinology unit of HNCASE. The results are shown by descriptive statistics, Chi square test and Student's T test. **Conclusions:** In the present study, no relationship was found between: the use of metformin and Vitamin B12 deficiency; between Vitamin B12 deficiency and type 2 diabetes mellitus; between the use of metformin and the presence of anemia; between Diabetes Mellitus and the presence of anemia; between the time of use of metformin and the concentration of Vitamin B12; between low concentrations of Vitamin B12 due to the use of metformin and the presence of anemia. It was found that: the use of metformin affects similarly to the B12 concentrations in patients with Diabetes Mellitus 2 and with high HOMA_{ir} who use metformin regardless of age, gender and time of illness and that the hemoglobin levels do not vary with the time of metformin use.

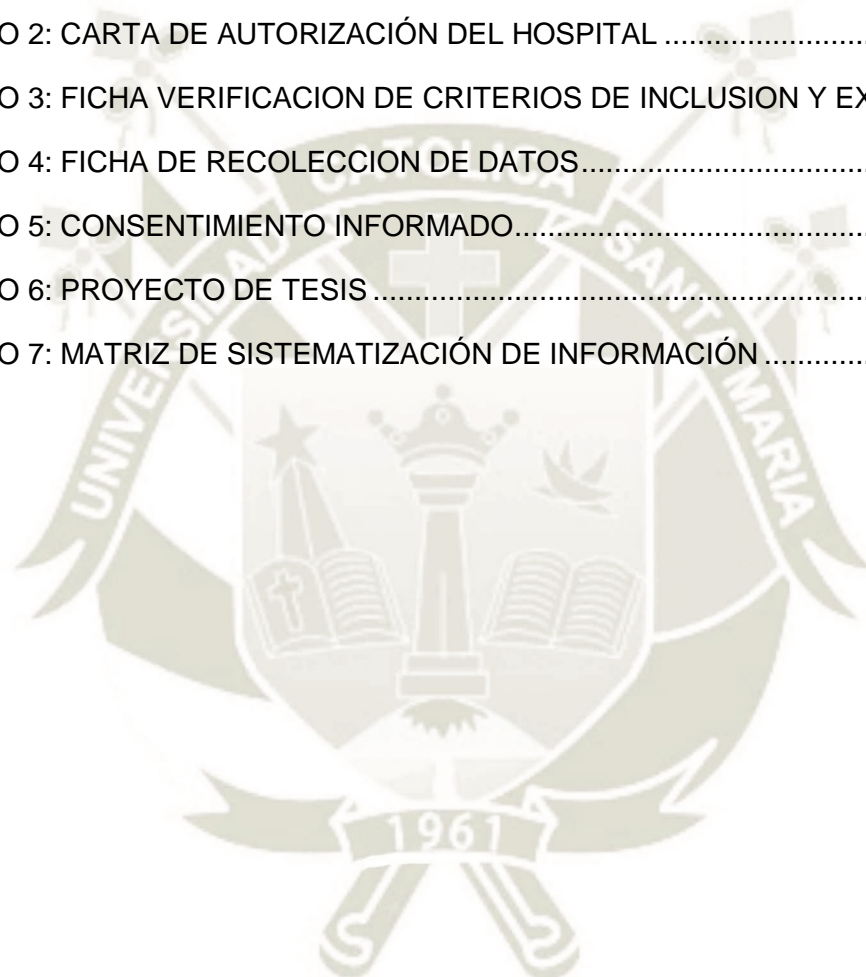
Keywords: Diabetes, Metformin, Vitamin B12.

INDICE

DEDICATORIA	
INTRODUCCIÓN	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPITULO I.....	1
1. PLANTEAMIENTO TEORICO	1
2. Problema de investigación.....	1
2.1. Enunciado del Problema	1
2.2. Descripción del Problema	1
2.2.1. Área del conocimiento.....	1
2.2.2. Análisis de Variables.....	1
3. Interrogantes básicas	3
3.1. ¿Cuál es la relación entre el uso de metformina y la deficiencia de vitamina B12? 3	3
3.2. ¿Cuál es la relación entre la diabetes y la deficiencia de vitamina B12?	3
3.3. ¿Cuál es la relación entre el uso de metformina y la anemia?.....	3
3.4. ¿Cuál es la relación entre la diabetes y la anemia?	3
3.5. ¿Cuál es la relación entre el tiempo de uso de metformina y los niveles de vitamina B12?	3
3.6. ¿Cuál es la relación entre los niveles bajos de vitamina B12 por uso de metformina y la anemia?.....	3
4. Tipo de investigación:	3
5. Justificación del problema.....	3
6. OBJETIVOS.	4
7. MARCO CONCEPTUAL.....	4
7.1. DIABETES MELLITUS (DM)	4
7.2. SINDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA	8
7.3. METFORMINA.....	9

7.4. Vitamina B12.....	10
7.5. HOMA ir	12
8. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	13
8.1. A nivel local.....	13
8.2. A nivel nacional.....	13
8.3. A nivel internacional	14
9. HIPÓTESIS	15
CAPITULO II.....	16
1. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	16
1.1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación.....	16
1.1.1. Técnicas:	16
1.1.2. Instrumentos:	16
1.2. Campo de verificación.....	16
2. Población y Muestra:	16
2.1. Población:	16
2.2. Muestra:.....	17
2.3. Criterios de inclusión:.....	17
2.4. Criterios de exclusión:.....	17
3. Estrategia de Recolección de datos.....	17
4. Organización	18
4.1. Recursos.....	18
4.1.1. Humanos	18
4.1.2. Materiales:	18
4.2. Criterios para el manejo de los resultados.....	18
4.2.1. Plan de Procesamiento:	18
CAPITULO III.....	19
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19

CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42
ANEXOS.....	48
ANEXO 1: CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LA UNIVERSIDAD	49
ANEXO 2: CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL HOSPITAL	51
ANEXO 3: FICHA VERIFICACION DE CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.	53
ANEXO 4: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS.....	54
ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	55
ANEXO 6: PROYECTO DE TESIS	56
ANEXO 7: MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN DE INFORMACIÓN	80



INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Distribución de pacientes diabéticos según edad y género	20
Tabla 2: Distribución de pacientes diabéticos según género y grupo de estudio.....	22
Tabla 3: Descripción de la edad, tiempo de enfermedad, dosis de metformina, peso talla e índice de masa corporal en ambos grupos de estudio	24
Tabla 4: Descripción de los valores de los exámenes auxiliares (hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular media y vitamina b 12) en los grupos de estudio	25
Tabla 5: Descripción de los valores de Glucosa, insulina y HOMA _{ir} en los grupos de estudio.....	26
Tabla 6: Análisis de la relación de concentración de vitamina B12 en los grupos de pacientes diabéticos y con HOMA _{ir} elevado	27
Tabla 7: Deficiencia de vitamina B12 en los pacientes evaluados	28
Tabla 8: Valores de vitamina B12 según dosis de metformina	30
Tabla 9: Deficiencia de vitamina B12 según dosis de metformina.....	32
Tabla 10: Análisis de la relación del género con la concentración de vitamina B12	33
Tabla 11: Análisis de la relación de concentración de vitamina B12 y el tiempo de enfermedad	34
Tabla 12: Valores de hemoglobina según dosis de metformina	35

NDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución de pacientes diabéticos según edad y sexo	21
Gráfico 2: Distribución de pacientes diabéticos según género y grupo de estudio.	23
Gráfico 3: Deficiencia de vitamina B12 en los pacientes	28
Gráfico 4: Dosis de metformina en ambos grupos	29
Gráfico 5: Valores de vitamina B12 según dosis de metformina	31
Gráfico 6: Deficiencia de vitamina B12 según dosis de metformina	33
Gráfico 7: Valores de hemoglobina según dosis de metformina.....	36
Gráfico 8: Relación entre Tiempo de enfermedad y concentración de hemoglobina ...	37
Gráfico 9: Relación entre Tiempo de enfermedad y valores de vitamina B12	38
Gráfico 10: Relación entre concentración de hemoglobina y concentración de vitamina B12.....	39





CAPITULO I

1. PLANTEAMIENTO TEORICO

2. Problema de investigación

2.1. Enunciado del Problema

Determinar si los valores de vitamina B12 sérica son menores en pacientes diabéticos que en pacientes con índice HOMA (HOMA_{air}) elevado, que usan metformina no menos de 3 años ni más de 10 años, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD, Arequipa, Perú, 2018.

2.2. Descripción del Problema

2.2.1. Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Endocrinología y Metabolismo
- Línea: Endocrinología y Metabolismo

2.2.2. Análisis de Variables

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Uso de Metformina	Categoría A	Mas de 1700 mg. de metformina por día.	Nominal
	Categoría B	Menor o igual a 1700 mg. de metformina por día.	Nominal
Concentración Vitamina B12	Niveles de Vitamina B12 en sangre	pg/ml	Absoluta

Criterios de inclusión	
Edad	30 a 65 años.
Género	Ambos Géneros (masculino y femenino).
Tiempo de enfermedad	No menos de 3 años no más de 10 años de diagnosticada la enfermedad.
Consentimiento informado	Firmado.
HOMA _{1c}	≥ 2,6.
Que utilicen como parte de su tratamiento la Metformina.	Con dosis no menor de 500 mg y no mayor de 3000 mg de uso constante y regular.
Altura	1000 a 3000 msnm.
IMC	Entre 20 y 30
Dietas controladas	
Que procedan de Arequipa	

Criterios de exclusión	
Factores patológicos que comprometan las concentraciones de B12.	Alteraciones Digestivas, Desnutrición, Enfermedades Degenerativas, Cáncer, Complicaciones tardías de diabetes, Insuficiencia Renal Crónica, Gestación/Lactancia, Alteraciones menstruales (poli o hipomenorrea), Cirrosis Hepática, Hepatitis, Pielonefritis, Insuficiencia Renal, Leucemia, Policitemia Vera.
Dieta carente de vitamina B12	Vegetariana, vegana.
Antecedentes Anemia o parasitosis	Menores de 4 meses de o parasitosis
Antecedente de uso de fármacos	Suplementos vitamínicos, Inhibidores de absorción de vitaminas
Antecedentes quirúrgicos	Cirugía bariátrica, gástrica o de aparato digestivo

3. Interrogantes básicas

- 3.1. ¿Cuál es la relación entre el uso de metformina y la deficiencia de vitamina B12?
- 3.2. ¿Cuál es la relación entre la diabetes y la deficiencia de vitamina B12?
- 3.3. ¿Cuál es la relación entre el uso de metformina y la anemia?
- 3.4. ¿Cuál es la relación entre la diabetes y la anemia?
- 3.5. ¿Cuál es la relación entre el tiempo de uso de metformina y los niveles de vitamina B12?
- 3.6. ¿Cuál es la relación entre los niveles bajos de vitamina B12 por uso de metformina y la anemia?

4. Tipo de investigación:

Prospectivo – Transversal

5. Justificación del problema

La Diabetes mellitus es una enfermedad prevalente en nuestro medio y a nivel nacional se estima que la incidencia de esta enfermedad es 19.5 casos nuevos por cada 1000 personas. (1)

De acuerdo con las principales guías de diagnóstico y tratamiento para la Diabetes mellitus 2, la metformina se constituye en la droga de primera línea. Las cualidades farmacológicas de esta biguanida se extienden aún más a ser el principal fármaco para los casos de patologías asociadas a resistencia a insulina y prediabetes. (3) (4) Por otro lado, nuestra nación aun considerada dentro del tercer mundo tiene tasas elevadas de anemia, no solo infantil sino también asociadas a malnutrición en adultos de estratos sociales bajos. Esta condición puede entre otros asociarse a la carencia de oligoelementos como la Vitamina B12 y a su vez esta condición podría estar en relación con algunas formas de anemia megaloblástico o alteraciones neurológicas propias de su deficiencia.

La Diabetes por otro lado cursa desde los primeros años de su inicio con alteraciones neurológicas que en ocasiones pueden confundirse con los déficits de Vitamina B12 y viceversa. De allí que mucho de la neuropatía diabética podría guardar relación con esta deficiencia.

Basado en estas consideraciones considero que es necesario conocer la relación entre la disminución de los valores de vitamina B12 por el uso de metformina y las consecuencias como neuropatías o anemia producidas, para poder dar un tratamiento multidisciplinario particularmente en Diabéticos tipo 2 y Sujetos con HOMA_{ir} elevado que utilizan Metformina.

6. OBJETIVOS.

- Determinar la relación entre el uso de metformina y la deficiencia de vitamina B12, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD.
- Determinar la relación entre la diabetes y la deficiencia de vitamina B12, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD.
- Definir la relación entre el uso de metformina y la anemia, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD.
- Definir la relación entre la diabetes y la anemia, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD.
- Establecer la relación entre el tiempo de uso de metformina y los niveles de vitamina B12, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD
- Establecer la relación entre los niveles bajos de vitamina B12 por uso de metformina y la anemia, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD

7. MARCO CONCEPTUAL

7.1. DIABETES MELLITUS (DM)

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) la Diabetes es una patología que se caracteriza por hiperglicemia, causada bien sea por defecto de la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas. (15)

Esta condición patológica afecta al metabolismo de la glucosa, al sistema macrovascular, microvascular y el sistema nervioso. (16)

Se le atribuye de manera clásica a la resistencia a la insulina hepática y muscular, es decir que si aumenta la síntesis de glucosa en el hígado y disminuye la captación del musculo, se elevarían los niveles sanguíneos de glucosa. (17)

Teniendo en cuenta que el daño que esta enfermedad ocasiona es básicamente a largo plazo en órganos específicos (ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos) podemos tener un número considerable de pacientes asintomáticos pero

portadores de la enfermedad, para ello la ADA nos da los siguientes criterios diagnósticos:

- Glucosa sérica ≥ 126 mg/dl, tomada en distintos días con no menos de 8 horas de ayuno.
- Test de tolerancia de glucosa, 2 horas después de una carga de glucosa conteniendo el equivalente de 75gr de glucosa anhidra, con un resultado de ≥ 200 mg/dl.
- sérica aleatoria de ≥ 200 mg/dl, en pacientes con síntomas de hiperglicemia o crisis hiperglicemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso).
- Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$.

Sin embargo, debido a que esta es una enfermedad frecuente, se admite el termino de “Prediabetes” a pacientes con un riesgo de diabetes aumentado, es decir a pacientes que no son diabéticos, pero en los cuales sus exámenes bioquímicos, dan resultados demasiado elevados como para considerarse normales; los criterios para el diagnóstico de prediabetes son cualquiera de los siguientes. (15) (18):

- Glucosa en sangre entre 100 y 125 mg/dl.
- Test de tolerancia a la glucosa oral (con 75g de glucosa anhidra) que a las 2 horas de un resultado entre 140 y 199 mg/dl.
- Hemoglobina Glicosilada A1C entre 5.7 a 6.4%.

Debido a la importancia de esta patología en salud pública, todos los pacientes con un IMC mayor o igual a 25 Kg/m², que tengan uno o más de los siguientes antecedentes, deben ser chequeados por lo menos cada 3 años y cada año si son de sexo femenino:

- Parientes en primer grado con diabetes.
- Pacientes con etnia de riesgo, entre ella latinos.
- Historia de enfermedades cardiovasculares.
- Hipertensión Arterial.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 35 mg/dl y/o triglicéridos > 250 mg/L.
- Mujeres con antecedente de síndrome de ovario poliquístico.
- Inactividad física (sedentarismo).
- Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina.

EPIDEMIOLOGIA:

Según la OMS el número de casos nuevos de diabetes se ha cuadruplicado desde 1980 hasta 2014. (19)

PERUDIAB, un estudio longitudinal y probabilístico basado en población, a triple ciego diseñado para obtener las características más importantes relacionadas con Diabetes Mellitus 2 (DM2), este reportó que en 2012 en Lima Metropolitana, la prevalencia de DM2 ha aumentado al 8.2% en tan solo 7 años, colocándonos entre las más altas incidencias conocidas internacionalmente, la incidencia es de 22.4 por cada 1000 personas al año, en individuos de 35 años o más, demostró además que en su anterior reporte del 2012, la mayoría de casos era reportado en personas con poca educación y en población mayor, sin embargo en este reporte podemos observar que la incidencia aumento en individuos de mediana edad con 12 a más años de educación, poniendo estas variables como independientes unas de otras. (20)

En 2014 la "International Diabetes Federation" (IDF) estimó una prevalencia del 6.1% de adultos con diabetes. (2)

La Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Pública, demuestra que hay una alta frecuencia de control de glicemia inadecuado y muy mala adherencia al tratamiento. (21)

Evolución Clínica:

Debido a que esta enfermedad no se cura, únicamente puede ser controlada, permite observar con mucha frecuencia complicaciones tardía en algunos casos de manera independiente del control de la enfermedad.

Presencia de complicaciones en estadios precoces. (22)

La base de estas complicaciones en la mayoría de los casos se asocia a microangiopatía, macroangiopatía y neuropatía afectando órganos nobles y estableciendo:

- **Retinopatía diabética:** No proliferativa, microaneurismas, exudados sin hemorragias, estadios avanzados exudados algodonosos y edema de macula. Proliferativa con neoproliferación de vasos, hemorragia vítrea, deterioro de la retina. Además, la catarata y el glaucoma son frecuentes.
- **Neuropatía:** Polineuropatía sensitivo-motora; Parestesias, hiperestesia, disestesia en guante o en calcetín; Perdida de la propiocepción, alteraciones motoras atrofia muscular; Neuropatía autonómica (Gastrointestinal con diarrea, incontinencia fecal; Vejiga neurogénica, impotencia sexual; Hipotensión ortostática, taquicardia; Poliradiculopatía: dolor, atrofia en más de una raíz nerviosa;

Mononeuropatía generalmente de nervios craneales III, IV, VI o nervios periféricos.

- **Nefropatía** que en muchos casos llega a la insuficiencia renal terminal con necesidad de Hemodiálisis. Asociada a la anemia por déficit de eritropoyetina.
- Ulcera en pie
- Artropatía de charcot

Clasificación y Etiología de la Diabetes Mellitus (DM): (23)

- **DM Tipo 1:** Asociada a destrucción inmune de células betas con absoluto déficit de insulina.
- **DM Tipo 2:** Relativo déficit de por factores como resistencia periférica, defectos del receptor etc.)
- **DM Secundaria:**
 - Debida a diversas alteraciones de hormonas contrarreguladora s de insulina que se elevan en diversas patologías como glucagonomas, acromegalia, Cushing, etc.).
 - Por fármacos como diuréticos, glucocorticoides, hormona de crecimiento.
 - Por Patología pancreática (inflamatoria como pancreatitis, tumoral)
 - Alteraciones Genéticas: DM del adulto de presentación en el joven (MODY)
- **Diabetes Gestacional (GDM)** Desaparece al término de la gestación.

Diagnóstico y Exámenes Auxiliares

Se establece el diagnóstico de Diabetes Mellitus con:

- El registro de glucemias basales ≥ 126 mg/dl, repetidos en 2 días diferentes con periodos no menores de 8 horas de ayuno.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl, en muestras aleatorias asociadas a síntomas cardinales de hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso)
- La prueba tolerancia oral de glucosa con glucosa ≥ 200 mg/dl a los 120 minutos luego de la ingesta de glucosa (75 gr).
- El registro de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$.

Tratamiento (17):

La DM1 que afecta generalmente a niños requiere de reemplazo hormonal con Insulina

La DM2 a diferencia de la anterior requiere de modificar hábitos de alimentación y actividad física.

Cuando esta intervención es insuficiente la American Association Of Clinical Endocrinologists, el American College Of Endocrinology, la Asociación Europea y la ADA indican como fármaco de primera línea el uso de metformina. La cual puede ser asociada a otros antidiabéticos a fin de garantizar un adecuado control de la glucemia. (24) (10)

El objeto entre otros es para procurar valores de HBA1c <7 para así alejar el riesgo de daño vascular.

El tratamiento farmacológico incluye a la Insulina. Pudiendo emplearse los diversos tipos tanto análogos ultrarrápidas (Lispro, Aspart, Gluglicina) como las de acción prolongada (Glargina, Detemir) u homologas de acción rápida o intermedia.

En la actualidad se dispone de Hipoglicemiantes orales como: (25)

- Biguanidas: Metformina
- Thiazolidinedionas: pioglitazona
- Incretinas: Sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, y linagliptin (actúan inhibiendo la enzima DPP-4). El Exenatide y liraglutide (péptidos analogos al GLP-1)
- Inhibidores de la alfa glicosilasa: Acarbose y miglitol
- Sulfonilureas de Primera, Segunda y Tercera generación (glipizide, glibenclamida, glimepirida)
- Metiglinidas (nateglinide, repaglinide)
- Inhibidores del cotransportador de Sodio-glucosa (SGLT2) canagliflozin, dapagliflozin
- Otras Drogas: Pramlintide (análogo de la amilina pancreática)

7.2. SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA

El síndrome de resistencia a la insulina, conocido inicialmente como Síndrome X o síndrome de Reaven, se caracteriza por: (26) (27)

- Una baja respuesta de la actividad de la insulina ante una disminución de glucosa en sangre
- Obesidad.
- Dislipidemia.

- Hiperglicemia.
- hipertensión arterial.
- inflamación crónica.
- Mayor propensión a enfermedad trombótica.

La insulina regula la homeostasis de la glucosa básicamente en el hígado, músculo y grasa; en el hígado inhibe la gluconeogénesis y glucogenólisis, facilitando el almacenamiento de glucosa, en el músculo y grasa favorece la absorción, almacenamiento y uso de glucosa. (28).

En 2001 la “National Cholesterol Education Program ATP III” desarrolla criterios para poder diagnosticar este síndrome, en 2005 son actualizados donde debemos cumplir 3 de 5 criterios. (29)

En 2006 la “International Diabetes Federation” actualiza los criterios de síndrome metabólico, tomando el perímetro abdominal elevado (según género y población) como elemento esencial para el diagnóstico más 2 de los siguientes criterios: (30)

- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L).
- HDL <40 mg/dL (1.0 mmol/L) en varones y < 50 mg/dL (1.3 mmol/L) en mujeres.
- presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y/o diastólica ≥ 85 mmHg.
- Glucosa en sangre ≥ 100 mg/dL.

7.3. METFORMINA

La metformina es un fármaco del grupo de las biguanidas. Facilita la sensibilidad a la insulina en las células periféricas. (3)

Es el fármaco de administración oral más recetado a nivel del Perú (32%). (2)

Uno de sus efectos consiste en reducir la absorción de glucosa a nivel intestinal hasta en un 12% principalmente en la región media del intestino, este efecto es dosis dependiente.

Disminuye la producción de glucosa hepática y reduce igualmente la absorción intestinal de glucosa, vitamina B12, sales biliares, aminoácidos y agua. (5) (6) (7)

Además, aumentan la sensibilidad hepática para la inhibición de la insulina en la gluconeogénesis y reducen la secreción de insulina y péptido C (basal y postprandial) tanto en sujetos sanos y como en sujetos con diabetes mellitus 2. Mejora la sensibilidad a la insulina incrementando la captación y utilización de periférica de la glucosa. Sin embargo, el riesgo para hipoglucemia es prácticamente nulo.

Una vez ingerida el 50 a 60% se absorbe en el intestino delgado. La absorción se calcula entre 0.9 a 2.6 horas. Alcanzando una concentración plasmática máxima de 1 a 2 $\mu\text{g/ml}$ entre 1 a 2 horas.

Se liga a proteínas plasmáticas. Y tiene una vida media 1.5 a 4.9 horas. Se distribuye prácticamente en todos los tejidos, aunque alcanza mayores concentraciones en hígado, riñón, glándulas salivales y pared intestinal

Esta droga no sufre transformación y se elimina hasta en un 90% por la orina entre las 12 y 24 horas por filtración glomerular y secreción tubular.

Esta droga incrementa el número de receptores de insulina, aunque esto se ve favorecido por el "up regulation" de la reducción de insulina circulante.

La metformina facilita la tolerancia a la glucosa oral y reduce la respuesta hiperinsulinémica en pacientes con esta alteración

Disminuye la oxidación de los ácidos grasos hasta en un 10 a 20%.

El uso de metformina puede producir un incremento casi imperceptible de lactato sanguíneo basal y postprandial. (31)

Contraindicaciones:

- insuficiencia hepática, renal.; cardiaca, respiratoria, cualquier tipo de hipoxia; infección severa.

Efectos adversos:

- Síntomas gastrointestinales (nauseas, diarrea, malestar abdominal, hiporexia)
- Sabor metálico
- Disminución de absorción de vitamina B12 y ácido fólico. (10) (32) (33) (34)

Reacciones adversas:

- Acidosis láctica en susceptibles pacientes
- Hipoglucemia si se asocia con otros hipoglicemiantes o alcohol

7.4. Vitamina B12

La vitamina B12 es una cobalamina (Peso Molecular 1,355) que presenta 4 anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico (núcleo corrina) en torno a un átomo central de cobalto (Co). (35)

La vitamina B12 está presente en alimentos de origen animal y en ciertos alimentos fortificados con vitamina B12 agregada. Los alimentos vegetales carecen de Vitamina B 12. (8) El requerimiento de Vit. B12 en adultos oscila entre 2.4 a 2.8 mcg.

Para una adecuada absorción de Vitamina B 12 se requiere el Factor Intrínseco (FI) que procede de las células parietales de la mucosa gástrica.

Se requiere del ácido clorhídrico, de la haptocorrina (TCI), de la tripsina para disponer de la cobalamina de los alimentos. Se ha confirmado que la metformina puede reducir producción de ácido Clorhídrico, la secreción de FI y produce inhibición de la cubilina.

La Vitamina B12 está ligada a la Transcobalamina I (TCI), y se separa en el yeyuno e íleon por acción enzimática, una vez liberada se acopla al FI, formando un complejo Cob-FI que se une a la cubilina. La absorción se efectúa por transporte pasivo, Esto solo permite absorber 1 a 2% de la cantidad ingerida.

Debido a la pérdida de algunas funciones, los Adultos Mayores están en riesgo padecer de déficit de vitamina B12. Se ha referido que 20 a 30% de ellos presentan déficit de este micronutriente. (36)

La hidroxicobalamina y la cianocobalamina son formas no fisiológicas de vitamina B12 que se concentran sobre todo en las mitocondrias como desoxiadenosilcobalamina. (35)

Para poder utilizar la cianocobalamina y la hidroxicobalamina se deben convertir en 5' desoxiadenosil y metilcobalamina, que son formas coenzimáticamente activas de la cobalamina. (35)

Funciones metabólicas:

La vitamina B12 es indispensable en algunas reacciones bioquímicas que implican redistribución de hidrógenos (H) o de carbonos (C). como en la Biosíntesis de la metionina y en la Isomerización del metilmalonato a succinato. Es cofactor de solo dos enzimas, la metionina sintetasa y la L-metil-malonil-coenzima. (12) (13)

La deficiencia de Vitamina B 12 puede inducir a la acidosis, sin embargo, la anemia megaloblástica y la desmielinización del sistema nervioso central son los principales problemas por deficiencia de Vitamina 12.

Causas de la deficiencia de Vitamina B12: (9)

Déficit de ingesta (Vegetarianos estrictos o veganos):

- Lactantes de madres vegetarianas.
- Desórdenes gástricos. (12)
- Ausencia de FI.
- Anemia perniciosa (adulto y juvenil). (12)
- Desórdenes infiltrativos del estómago.

Desórdenes mixtos.

- Alteraciones post gastrectomía.

- Cirugía Bariátrica, Derivación gástrica.
- Malabsorción de la cobalamina de los alimentos.

Desórdenes de la luz intestinal

- Infestación por parásitos.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insuficiencia pancreática.
- Malabsorción inducida por drogas.
- Malabsorción congénita de cobalaminas.

Desórdenes del transporte plasmático.

- Déficit congénito de transcobalamina II.
- Déficit de proteína R.

Existe una gran reserva de Vit B 12, por lo que es difícil generar una deficiencia de cobalaminas. Sin embargo, se ha descrito deficiencia en vegetarianos y veganos.

El IOM (Institute of Medicine), FNB (Food Nutrition Board) recomienda que cualquier persona mayor de 50 años debe consumir 2.4µg de Vitamina B12 en suplementos o en alimentos ricos en esta, puede prevenir los niveles bajos de esta Vitamina por el uso de Metformina (10) (11)

Alteraciones neurológicas

La deficiencia de cobalaminas conduce a una desmielinización discontinua y progresiva de los cordones dorsales y laterales de la médula espinal y la corteza cerebral. (12) (13) (14)

Esta alteración es distal y simétrica en pies y manos se caracteriza por parestesias, hipoestesia, hiporreflexia, además hiperreflexia y espasticidad cuando se comprometen los cordones laterales. Ocasionalmente se presenta ataxia, alteraciones de la marcha disfunción vesical, impotencia, hipotensión ortostática

Puede además existir irritabilidad e incluso demencia que simula la enfermedad de Alzheimer, psicosis, esquizofrenia paranoide.

Mas frecuentemente se presenta somnolencia, alteraciones gustativas, olfatorias y visuales, alteración de la visión de colores, con ocasional atrofia óptica. (37)

No se ha demostrado correlación entre el grado de anemia con las alteraciones nerviosas. (38)

7.5. HOMA ir

El modelo de evaluación de la homeostasis – resistencia a insulina, HOMA-ir por sus siglas en inglés, es un método simple, poco invasivo, permite sospechar de resistencia a insulina, con solo 2 valores, aunque el “Clamp

Hiperinsulinemico-Euglicemico” es el gold standard para la medición de sensibilidad a insulina, es un procedimiento complicado, la formula original planteada por Matthews (39) consideró la variabilidad de tomas aisladas de insulina, que pueden variar en un mismo individuo, en distintas tomas, por ello, aunque más de 200 estudios consideran que con una sola toma de insulina sérica tiene una buena correlación con el índice HOMA-IR (40), ha sido una de las maneras más sencillas y accesibles para determinar la resistencia a insulina de un individuo. (41)

Para poder sospechar de resistencia de insulina, tomamos como punto de corte el Percentil 75 que corresponde a niveles de insulina plasmática de 12 mU/l y un HOMA-IR de 2.6, considerando valores menores a estos como normales. (42)

La etnia influye en estos valores, en Mexicanoamericanos, el punto de corte para sospechar resistencia a insulina es un HOMA-IR de 3.80. (41)

8. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

8.1. A nivel local

No existen estudios de nivel local indexados

8.2. A nivel nacional

Autor: Marie Nathalie Rivas Chunga

Título: Factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina b12 en población adulto mayor atendidos por consultorio externo en el servicio de geriatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue en periodo enero – diciembre del 2016.

Resumen:

INTRODUCCIÓN: El déficit de vitamina b12 es frecuente en la población de edad avanzada (5-40%).

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina B12 en población adulto mayor que fueron atendidos por consultorio externo del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, retrospectivo, casos y controles. El tamaño muestral calculado fue 100 casos (con déficit de vitamina b12) y 200 controles (sin déficit de vitamina b12). Se recogieron datos obtenidos de las historias clínicas. Para demostrar la asociación de los factores de riesgo y la deficiencia de vitamina b12 se utilizó el Odds Ratio.

RESULTADOS: Dentro del análisis de asociación, la edad obtuvo un $p=0.00$ y OR 5.21 [3.00-9.04], siendo los mayores de 75 años, el grupo mayoritario en el grupo de los casos (78%). Al asociar el género con la deficiencia de vitamina

b12, se obtuvo un $p=0.00$ y OR 4.14 [2.45-6.99]. Con respecto a la presencia de comorbilidades, el grupo que presentó 2 o más de éstas, obtuvo un $p=0.00$ y OR 62.11 [28.10 – 137.24] y según el número de fármacos ingeridos, el grupo que consumía 2 o más, obtuvo OR 3.38 [2.048 – 5.57] y $p=0.00$. Finalmente, con respecto a los hábitos alimenticios, ésta obtuvo un $p = 0.57$ y un OR 1.35 [0.46 – 3.91]

CONCLUSIONES: La edad, el sexo, la presencia de 2 o más comorbilidades y usar 2 o más medicamentos resultaron ser factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina b12.

8.3. A nivel internacional

Autor: Hugo Sánchez, Dominique Masferrer, Lydia Lera, Estrella Arancibia, Bárbara Ángel y Cecilia Albala.

Título: Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos.

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.

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

Autor: D.M. de Groot-Kamphui, P.R. van Dijk, K.H Groenier, S.T. Houweling, H.J.G. Bilo, N. Kleefstra.

Título: “Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin”

Objetivo: Estudiar las concentraciones de vitamina B12 en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin uso de metformina e identificar los factores de riesgo y las consecuencias de las bajas concentraciones de vitamina B12.

Conclusión: Entre los pacientes con diabetes tipo 2 que usan metformina, la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 es mayor que en los pacientes que no usan metformina. Sin embargo, el uso de metformina no predijo la posibilidad de tener anemia o neuropatía.

Autor: Jolien de Jager, resident, Adriaan Kooy, internist, Philippe Lehert, professor of statistics, Michiel G Wulffelé, general practitioner, Jan van der Kolk, biochemical engineer, Daniël Bets, program manager, Joop Verburg, chief laboratory attendant, Ab J M Donker, professor of internal medicine, Coen D A Stehouwer, professor and chair.

Título: “Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial”

Objetivo: Estudiar los efectos de la metformina sobre la incidencia de deficiencia de vitamina B-12 (<150 pmol / l), bajas concentraciones de vitamina B-12 (150-220 pmol / l) y concentraciones de folato y homocisteína en pacientes con Diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina.

Conclusiones: El tratamiento a largo plazo con metformina aumenta el riesgo de deficiencia de vitamina B-12, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de homocisteína. La deficiencia de vitamina B-12 es prevenible; por lo tanto, nuestros hallazgos sugieren que la medición regular de las concentraciones de vitamina B-12 durante el tratamiento con metformina a largo plazo debe considerarse seriamente.

9. HIPÓTESIS

Si el uso prolongado de diferentes dosis de Metformina disminuye los niveles séricos de vitamina B12 entonces pacientes no diabéticos con índice HOMA (HOMA_{ir}) elevado y en pacientes con Diabetes Mellitus 2 que usan este fármaco por el periodo de 3 a 10 años tendrán niveles bajos de Vitamina B2 en sangre.

CAPITULO II

1. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1.1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

1.1.1. Técnicas:

Para el dosaje de

- **Vitamina B12**

Electroquimiluminisencia.

- **Glucosa**

Método enzimático

- **Hemograma con constantes corpusculares se utilizará:**

Analizador Hematológico Automatizado De 5 Estirpes

Especificaciones Técnicas

Parámetros Regulares: 29 parámetros.

WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-SD, RDW-CV, PLT, PDW, MPV, PCT, P-LCR, NEU#, Lymph#, Mon#, Eos#, Bas#, NEU%, Lymph%, Mon%, Eos%, Bas%.

Principio: Análisis de flujo citométrico por láser semiconductor.

Método de teñido citoquímico (WBC+5DIFF). Método de resistencia de pulso automático (WBC/RBC/PLT). Método colorimétrico libre de cianuro (HGB).

1.1.2. Instrumentos:

Historias clínicas

Consentimiento informado

Ficha de verificación de criterios de inclusión/exclusión

Hoja de Recolección de Datos (Anexo 2)

1.2. Campo de verificación

- Ubicación espacial: Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud, Arequipa – Perú.
- Ubicación temporal: Desde octubre de 2018, hasta marzo de 2019.
- Unidades de estudio: Pacientes no diabéticos con HOMA_{ir} $\geq 2,6$ y Pacientes con Diabetes Mellitus 2 que utilizan como parte de su tratamiento Metformina

2. Población y Muestra:

2.1. Población:

Pacientes no diabéticos con HOMA_{ir} $\geq 2,6$, y Pacientes con Diabetes Mellitus 2 que utilizan como parte de su tratamiento Metformina, en el Servicio de Medicina

especialidades unidad de Endocrinología del HNCASE ESSALUD, Arequipa
2018

2.2. Muestra:

Por criterio de experto 20 pacientes con Diabetes diagnosticadas y 20 pacientes no diabéticos con HOMA_{Air} elevado mayor o igual a 2.6

2.3. Criterios de inclusión:

Para la selección de la muestra se considerará pacientes de ambos géneros entre 30 y 65 años con IMC entre 20 a 30, que tengan diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 no menor de 3 años ni mayor de 5 años y los pacientes con índice HOMA elevado igual o mayor de 2.6. Que hayan firmado el consentimiento para el estudio, que procedan de Arequipa y de una altitud menor a los 3000 msnm. Que cuenten en su tratamiento con el uso de metformina en forma regular. Y que lleven una dieta controlada y balanceada

2.4. Criterios de exclusión:

Los pacientes no podrán tener Factores patológicos que comprometan las concentraciones de B12. Como: Alteraciones Digestivas, Desnutrición, Enfermedades Degenerativas, Cáncer, Complicaciones tardías de diabetes, Insuficiencia Renal Crónica, Gestación/Lactancia, Alteraciones menstruales (poli o hipomenorrea), Cirrosis Hepática, Hepatitis, Pielonefritis, Insuficiencia Renal, Leucemia, Policitemia Vera.

Se evitará a los pacientes con dieta carente de vitamina B12, vegetariana o Vegana. Que no tengan antecedente de parasitosis en los últimos 4 meses. Que no usen fármacos como Suplementos vitamínicos, Inhibidores de absorción de vitaminas y que no tengan antecedente quirúrgico de Cirugía bariátrica, gástrica o de aparato digestivo

3. Estrategia de Recolección de datos

Los pacientes se agruparán de acuerdo con la variable dosis de Metformina en dos categorías:

Categoría A: aquellos pacientes que utilizan 1700 mg de Metformina o más por día durante no menos de tres años y no más de cinco; y como

Categoría B: aquellos pacientes que utilizan menos de 1700 mg de Metformina por día durante no menos de tres años y no más de cinco.

La dosis de Metformina se determinará por lo consignado en el registro de la historia clínica. Se considerará a los pacientes que utilicen Metformina de cualquier marca autorizada por la DIGEMID del MINSA en el Perú.

Los pacientes seleccionados que cumplan los criterios de inclusión y carezcan de los criterios de exclusión deberán firmar el consentimiento informado.

A estos pacientes se les llenara la ficha de recolección de datos utilizando como fuente el examen físico y la historia clínica.

La determinación del Índice HOMA se realizará por la siguiente formula:

- $HOMA_{Air} = [Glicemia] \times [Insulina] / 405$, donde (glicemia en mg/dl, Insulina en pg/dl) (27)

A todos los pacientes se les dosará Vitamina B12 en sangre. La concentración de Vitamina B12 se expresará en picogramos por ml de sangre, considerándose como valores normales más de 221 pcg por ml de sangre (10). Para la toma de muestra y su medición se empleará el método de laboratorio estándar.

A todos los pacientes se les determinara además hemoglobina y constantes corpusculares según el método de laboratorio habitual.

Los datos obtenidos completaran la ficha de recolección de datos para su procesamiento

4. Organización

4.1. Recursos

4.1.1. Humanos

Guillermo Martín Reyes Beltrán

4.1.2. Materiales:

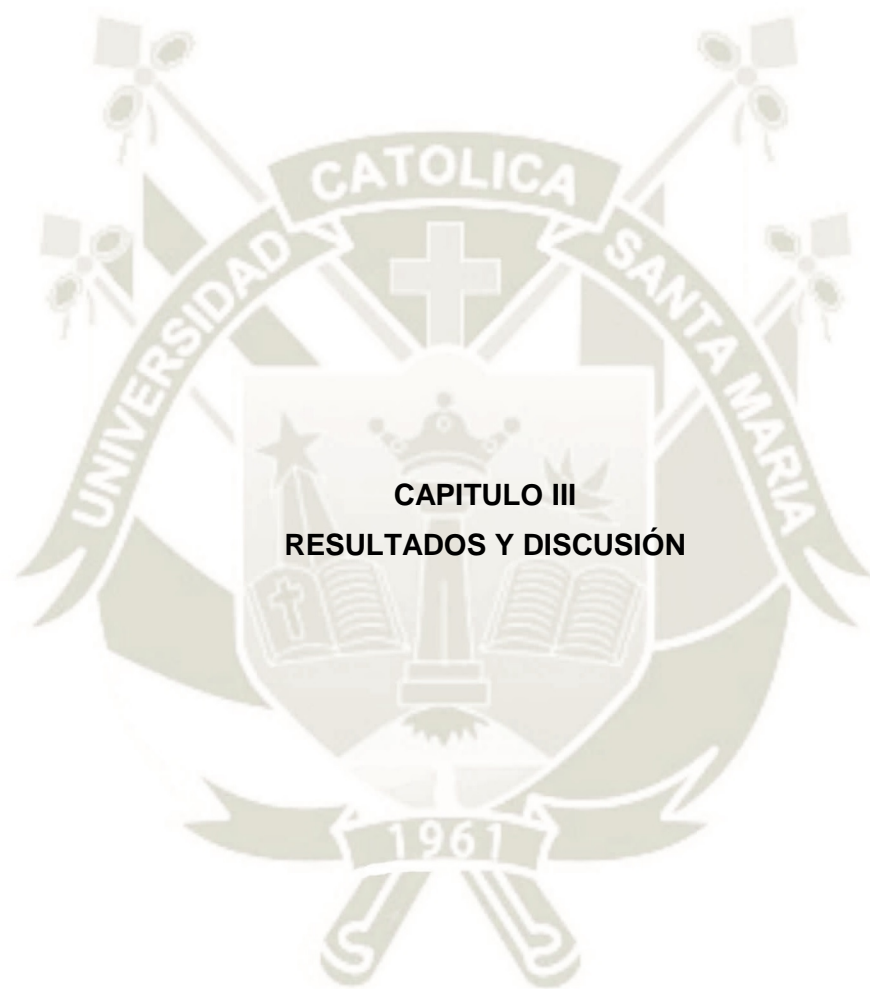
Aportados por el Investigador: Computadora Personal, Software Estadístico, Reactivos para dosaje de Vitamina B12, Glucosa, Determinación de Hemograma y constantes Corpusculares.

4.2. Criterios para el manejo de los resultados

4.2.1. Plan de Procesamiento:

Estadística descriptiva prueba de chi cuadrado y prueba t para encontrar la relación entre los grupos de pacientes según su dosis de Metformina y la concentración de Vitamina B12.

El procesamiento se realizará con el programa SPSS Ver 19.0



Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Para el análisis de los resultados se agrupo a los pacientes según las categorías de dosis de metformina, Categoría A (dosis > 1700 mg) y Categoría B (dosis ≤ 1700 mg) igualmente se agrupo a los pacientes de acuerdo con la patología como Pacientes portadores de Diabetes Mellitus y Pacientes con HOMA_{air} elevado

Tabla 1: Distribución de pacientes diabéticos según edad y género

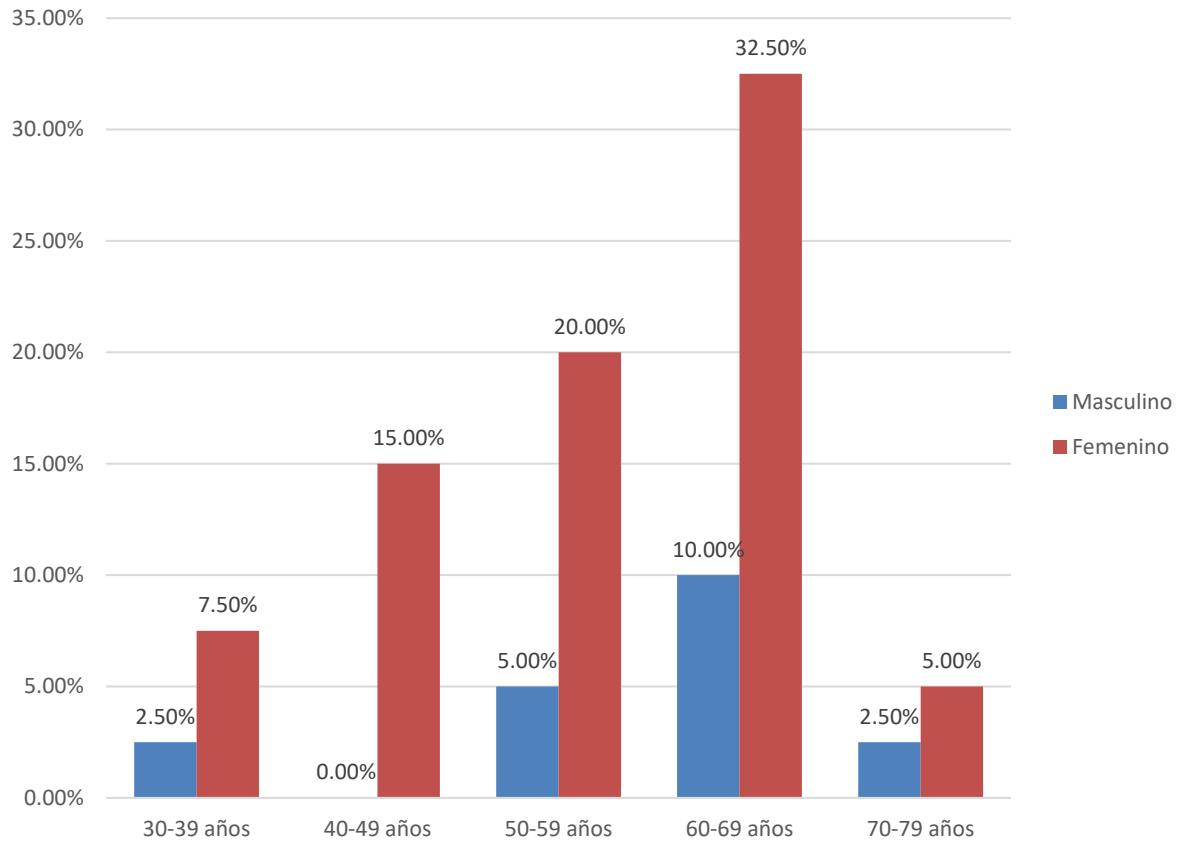
Edad	Masculino		Femenino		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
30-39 años	1	2.50%	3	7.50%	4	10.00%
40-49 años	0	0.00%	6	15.00%	6	15.00%
50-59 años	2	5.00%	8	20.00%	10	25.00%
60-69 años	4	10.00%	13	32.50%	17	42.50%
70-79 años	1	2.50%	2	5.00%	3	7.50%
Total	8	20.00%	32	80.00%	40	100.00%

Fuente: El Autor

En la Tabla 1 se observa que la muestra de pacientes estudiada estuvo conformada por 80% de mujeres y 20% de varones, con edades que en 42.50% de casos estuvo ente los 60 y 69 años. La edad promedio de los varones fue de 60.00 ± 11.67 años y para las mujeres de 56.56 ± 11.68 años. Lo que se diferencia de lo reportado por Hugo Sánchez y colaboradores (36) y Marie Rivas Chunga (43) quienes evaluaron a pacientes de mayor edad. Con mayor detalle se muestra en el Gráfico 1.

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Gráfico 1: Distribución de pacientes diabéticos según edad y sexo



Edad promedio \pm D. estándar (mín. – máx):

- Masculino: 60.00 \pm 11.67 años (37 – 71 años)
- Femenino: 56.56 \pm 11.68 años (30 – 78 años)

Fuente: El Autor

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 2: Distribución de pacientes diabéticos según género y grupo de estudio.

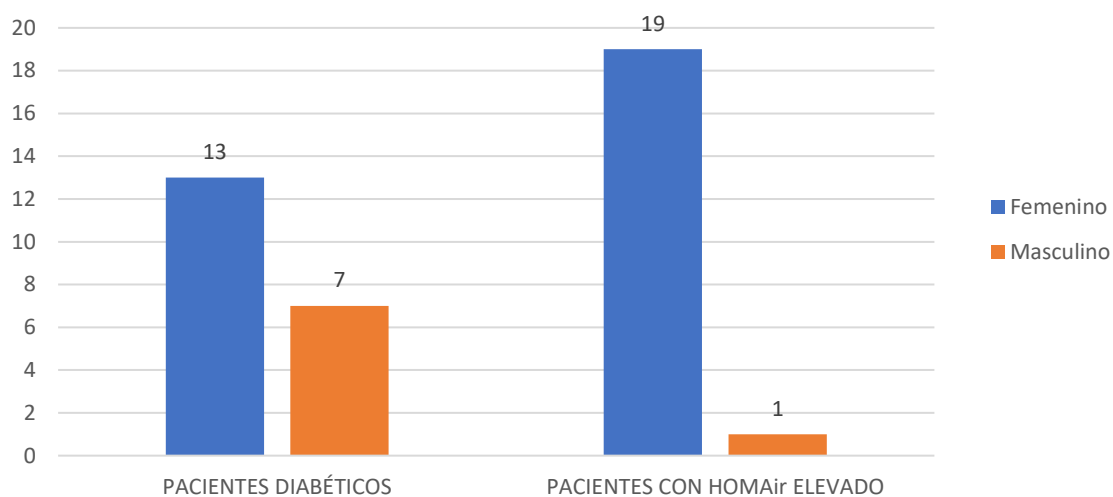
		Frecuencia	Porcentaje
PACIENTES DIABÉTICOS	Femenino	13	65,0
	Masculino	7	35,0
	Total	20	100,0
PACIENTES CON HOMA Air ELEVADO	Femenino	19	95,0
	Masculino	1	5,0
	Total	20	100,0

Fuente: El Autor

Los grupos de pacientes de estudio tuvieron, como se muestra en la Tabla 2 y Gráfico 2 un predominio de género femenino 65% (N=13) en pacientes diabéticos y 95% (N=19) en pacientes con HOMA_{Air} elevado. Esto guarda relación con los reportes de mayor incidencia de Diabetes mellitus 2 y prediabetes en mujeres en relación con la etnia latinoamericana como lo reporto Earl S. Ford y colaboradores. (44)

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Gráfico 2: Distribución de pacientes diabéticos según género y grupo de estudio.



Fuente: El Autor

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 3: Descripción de la edad, tiempo de enfermedad, dosis de metformina, peso talla e índice de masa corporal en ambos grupos de estudio

		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PACIENTES DIABETICOS	IMC	20	20.28	29.87	26.62	2.59
	T. ENF	20	3.50	8.40	5.72	1.48
PACIENTES CON HOMA_{ir} ELEVADO	IMC	20	24.84	29.97	28.08	1.35
	T. ENF	20	3.40	5.50	4.30	0.64

IMC (Índice de Masa Corporal) en Kg/m²; T. Enf (Tiempo de enfermedad) en años

Fuente: El Autor

En la Tabla 3 se observa que los promedios para índice de masa corporal en ambos grupos pacientes diabéticos y con HOMA_{ir} elevado fueron muy similares (26.62 y 28.08 respectivamente) lo que no ocurrió con el tiempo de enfermedad con promedios de 5.72 y 4.3 años respectivamente dando una diferencia de las medias de 1.42 años entre ambos grupos. Estos resultado pueden explicarse fácilmente si consideramos que la diabetes tipo 2 es precedida por un cuadro de Síndrome Metabólico que cursa con HOMA_{ir} Elevado debido a la alta prevalencia de obesidad en estos casos como es referido por Emma Ahlqvist y colaboradores (45), Cesar Ignacio Ruano Nieto (46) y José Luis Castillo Hernández (47).

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 4: Descripción de los valores de los exámenes auxiliares (hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, concentración de hemoglobina corpuscular media y vitamina b 12) en los grupos de estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	
PACIENTES DIABETICOS	<i>Ht</i>	20	31.60	48.10	41.87	3.57
	<i>Hb</i>	20	10.60	16.40	14.09	1.33
	<i>VCM</i>	20	67.00	96.00	87.56	8.17
	<i>CHbCM</i>	20	32.30	34.70	33.61	0.69
	<i>Vitamina B12</i>	20	50.00	773.80	363.59	182.95
PACIENTES CON HOMA_{air} ELEVADO	<i>Ht</i>	20	33.90	47.50	41.67	3.22
	<i>Hb</i>	20	11.90	15.90	14.05	1.15
	<i>VCM</i>	20	80.00	97.00	90.32	3.67
	<i>CHbCM</i>	20	32.90	35.00	33.81	0.55
	<i>Vitamina B12</i>	20	50.00	708.80	328.04	184.69

Hematocrito (Ht), Hemoglobina (Hb), Volumen Corpuscular Medio (VCM), Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHbCM)
Fuente: El Autor

En la Tabla 4 se observa que en ambos grupos los valores promedio de Hematocrito, Hemoglobina y Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media fueron casi idénticos (alrededor de 41, 14 y 33 respectivamente) sin embargo el volumen corpuscular fueron ligeramente diferentes 87.56 ± 6.1 en pacientes diabéticos frente a un mayor valor (90.32 ± 3.67) en pacientes con HOMA_{air} elevado. Contrariamente el valor promedio de Vitamina B12 fue ligeramente mayor en pacientes diabéticos (363.59 ± 182.95) que en pacientes con HOMA_{air} Elevado (328.04 ± 184.69). Lo que difiere a lo descrito por Hugo Sánchez quien refiere que los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de presentar deficiencia de B12. (36). Por otro lado, Marwan Awad Ahmed no encuentra relación entre la dosis de metformina y los hallazgos hematológicos (VCM, Macrocitosis, prevalencia de Anemia o concentración de Hemoglobina) (37)

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 5: Descripción de los valores de Glucosa, insulina y HOMA_{ir} en los grupos de estudio

		N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
PACIENTES DIABETICOS	Glicemia	20	82.00	299.00	125.40	55.45
	Insulina	20	11.54	38.63	17.90	6.08
	HOMA_{ir}	20	2.79	12.40	5.38	2.38
PACIENTES CON HOMA_{ir} ELEVADO	Glicemia	20	75.00	110.00	93.93	10.20
	Insulina	20	12.00	135.70	26.86	27.35
	HOMA_{ir}	20	2.68	29.15	6.14	5.88

Fuente: El Autor

En la Tabla 5 se puede observar como los valores del HOMA_{ir} fueron menores en el grupo de pacientes diabéticos (5.38 ± 2.38) que en el otro grupo (6.14 ± 5.88).

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 6: Análisis de la relación de concentración de vitamina B12 en los grupos de pacientes diabéticos y con HOMAir elevado

	CONCENTRACION DE B12		Total
	< 221 pcg	≥ 221 pcg	
DIABETICOS	5	15	20
HOMAir ELEVADO	5	15	20
Total	10	30	40

Probabilidad según Chi-cuadrado de Pearson = 1 (P > 0.05)

Fuente: El Autor

Aplicando el estadístico Chi Cuadrado no se encontró diferencia significativa ($p > 0.05$) entre los valores de la concentración de Vitamina B12 entre ambos grupos de estudio pudiendo interpretarse que el comportamiento de la vitamina B12 es independiente de la condición de diabético versus la concentración de HOMAir elevado, a pesar de la observación de los valores de HOMAir menores en pacientes diabéticos lo que sugeriría que el Índice HOMAir no condiciona las concentraciones séricas de vitamina B12. Sin embargo, la mayoría de los estudios refieren discreto déficit de B12 en pacientes diabético que utilizan metformina referido por Hugo Sánchez (36) (48) y colaboradores, Morera Rodríguez y colaboradores. Por otro lado Debido a que las muestras fueron muy similares podría inducirse que la deficiencia de B12 se afectaría en ambas categorías de pacientes tanto diabéticos como los que tienen HOMAir elevado de la misma manera no existe referencia en la literatura actual al respecto.

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

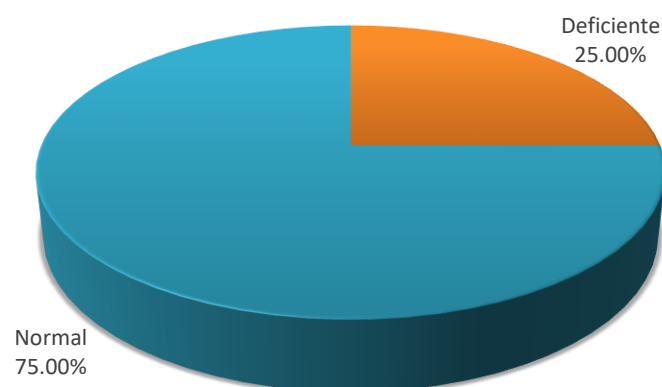
Tabla 7: Deficiencia de vitamina B12 en los pacientes evaluados

	N°	%
Deficiente	10	25.00%
Normal	30	75.00%
Total	40	100.00%

Fuente: El Autor

Sin embargo, llama la atención el hallazgo de niveles deficientes de vitamina B12 en el 25% de todos los pacientes por debajo de 221 pcg. Lo cual podría relacionarse directamente con el uso de metformina ya que el 50% de pacientes diabéticos recibió dosis de metformina menores a 1700 mg/día, y el otro 50% dosis de 1700 mg/día a más como se observa en el Gráfico 3 y en el Gráfico 4 a continuación. Debido a que todos los pacientes evaluados han empleado metformina podría guardar relación con lo reportado por Hugo Sánchez y Colaboradores quien encontró en su muestra 25.6% de pacientes con déficit de concentración de B12. (36)

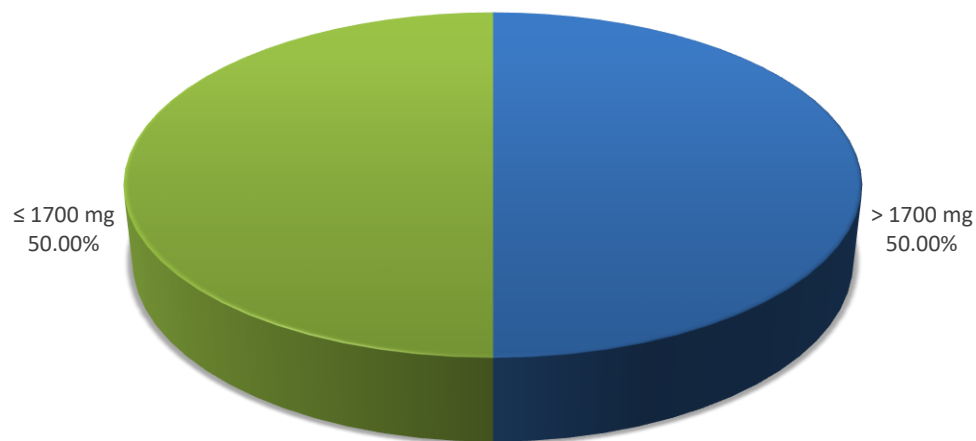
Gráfico 3: Deficiencia de vitamina B12 en los pacientes



Fuente: El Autor

**Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2
y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades
Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019**

Gráfico 4: Dosis de metformina en ambos grupos



Fuente: El Autor



Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 8: Valores de vitamina B12 según dosis de metformina

	> 1700 mg	≤ 1700 mg	Total
N	20	20	40
Promedio	346.8	344.9	345.8
D. estándar	181.7	187.7	182.3
Mínimo	50	77.4	50
Máximo	692.8	773.8	773.8

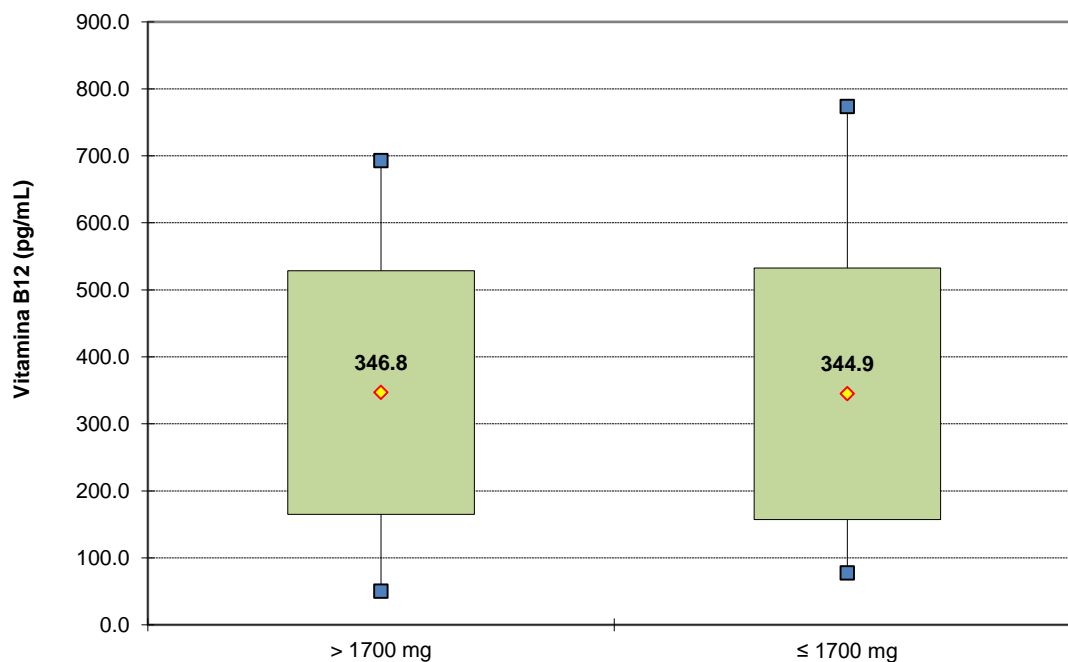
Prueba t = 0.03 G. libertad = 38 p = 0.98

Fuente: El Autor

Se observa en la Tabla 8 que los valores de vitamina B12 fueron similares entre los pacientes que reciben >1700 mg metformina (346.8 pg/ml) y los que reciben ≤1700 mg (344.9 pg/ml), no encontrándose diferencia significativa ($p > 0.05$) entre ambas categorías (obsérvese Grafico 5). Hugo Sánchez y colaboradores encontraron relación significativa, pero con dosis mayores a 2550 mg de Metformina por día con el déficit de concentración de B12 (36), de la misma manera, Liu y Colaboradores, encuentran, en una revisión sistemática, que la concentración sérica de Vitamina B12 sería menor en pacientes que consumen dosis mayores a 2000 mg por día de Metformina. (32)

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Gráfico 5: Valores de vitamina B12 según dosis de metformina



Fuente: El Autor



Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 9: Deficiencia de vitamina B12 según dosis de metformina

Vitamina B12	> 1700 mg		≤ 1700 mg		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Deficiente	4	20.00%	6	30.00%	10	25.00%
Normal	16	80.00%	14	70.00%	30	75.00%
Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%

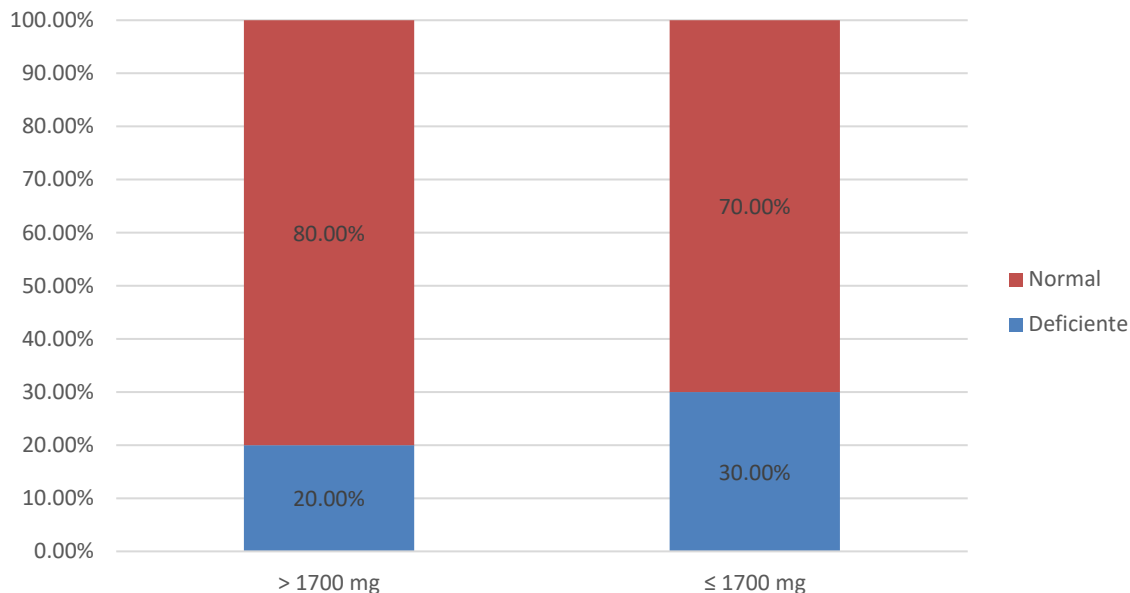
Chi² = 0.53 G. libertad = 1 p = 0.47

Fuente: El Autor

Como se muestra en la Tabla 9 y Grafico 6 se observó una mayor deficiencia de vitamina B12 en pacientes con dosis ≤1700 mg de metformina (30%) que en los que reciben >1700 mg (20%). Sin embargo, las diferencias no resultaron significativas ($p > 0.05$). Sin embargo, Hugo Sánchez y colaboradores (36) así como Ting (49) afirman que a mayores dosis de metformina menores son los niveles de B12. Por otro lado, Wile (50) refiere haber hallado correlación negativa entre la dosis de metformina y los valores séricos de B12.

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Gráfico 6: Deficiencia de vitamina B12 según dosis de metformina



Fuente: El Autor

Tabla 10: Análisis de la relación del género con la concentración de vitamina B12

	CONCENTRACION DE B12		Total
	< 221 pcg	≥ 221 pcg	
MUJERES	7	25	32
VARONES	3	5	8
Total	10	30	40

Probabilidad según Chi-cuadrado de Pearson = 0,361 (P > 0.05)

Fuente: El Autor

Cuando se evaluó la relación entre el género y la concentración de vitamina B12, lo que se muestra en la Tabla 10, tampoco se encontró diferencia significativa ($p > 0.05$), lo que indica que el comportamiento de la concentración y variaciones de la concentración sérica de B12 es independiente del Género. Tal como lo afirma Hugo Sánchez y colaboradores. (36)

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 11: Análisis de la relación de concentración de vitamina B12 y el tiempo de enfermedad

	CONCENTRACION DE B12		Total
	< 221 pcg	≥ 221 pcg	
De 3 a 5 años de enfermedad	7	17	24
5 a 10 años de enfermedad	3	13	16
Total	10	30	40

Probabilidad según Chi-cuadrado de Pearson = 0,456 (P > 0.05)

Fuente: El Autor

En la Tabla 11 se muestra la relación de la Concentración de Vitamina B12 con el tiempo de enfermedad donde tampoco se encontró diferencia significativa sugiriendo que la Vitamina B12 varía independientemente al tiempo de enfermedad entre 3 a 10 años. De la misma forma lo reporta José María Calvo quien encuentra la misma relación. (5)

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Tabla 12: Valores de hemoglobina según dosis de metformina

	> 1700 mg	≤ 1700 mg	Total
N	20	20	40
Promedio	14.08	14.06	14.07
D. estándar	1.50	0.93	1.23
Mínimo	10.6	12.1	10.6
Máximo	16.4	15.9	16.4

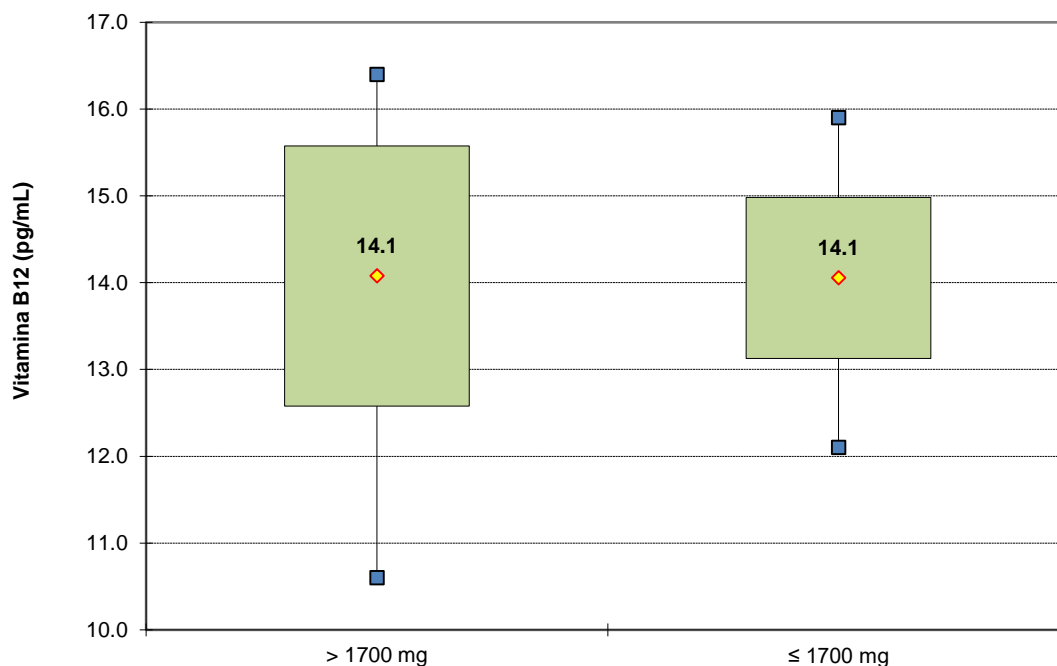
Prueba t = 0.05 G. libertad = 38 p = 0.96

Fuente: El Autor

Se evidencia en la Tabla 12 que los valores de hemoglobina fueron casi idénticos entre los pacientes que reciben >1700 mg metformina (14.8 g/dl) respecto a los que reciben ≤1700 mg (14.06 g/dl) como se observa en el Gráfico 7. Siendo evidente la ausencia de diferencia significativa entre ambas categorías ($p > 0.05$). Marwan Awad Ahmed reporta de manera similar que no encuentra relación entre la dosis de metformina y los hallazgos hematológicos. (37)

**Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2
y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades
Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019**

Gráfico 7: Valores de hemoglobina según dosis de metformina

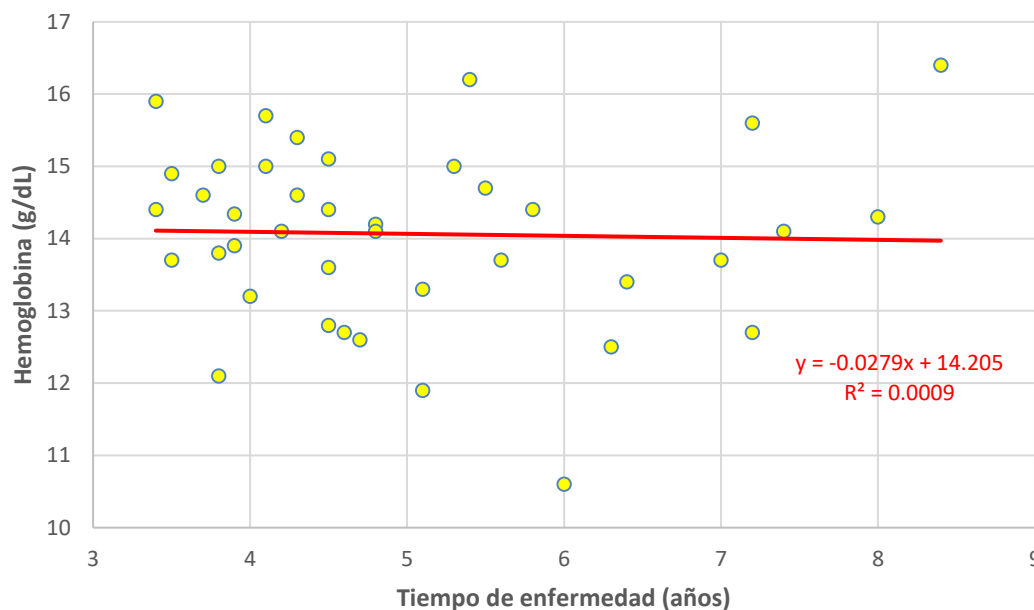


Fuente: El Autor



Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Gráfico 8: Relación entre Tiempo de enfermedad y concentración de hemoglobina



Coefficiente de correlación: $r = -0.0303$

Coefficiente de determinación: $r^2 = 0.09\%$

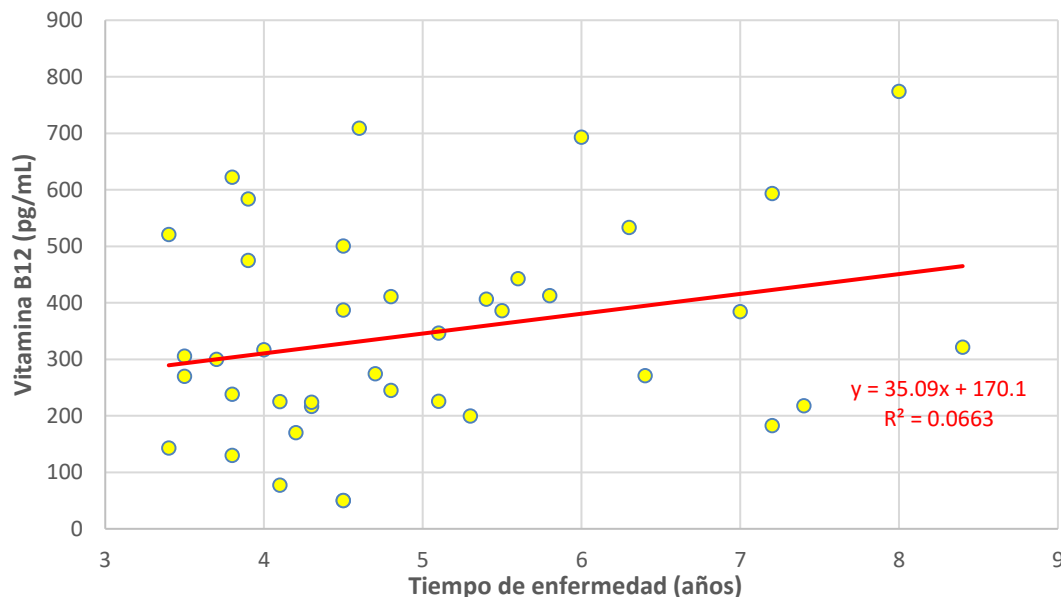
$p = 0.85$

Fuente: El Autor

Se encontró una relación casi nula entre el tiempo de enfermedad (y por tanto el tiempo de tratamiento con metformina) y los valores de hemoglobina; sin importar el tiempo de enfermedad, los valores de hemoglobina se mantuvieron casi constantes alrededor de 14 g/dl, como se observa en el Gráfico 8.

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Gráfico 9: Relación entre Tiempo de enfermedad y valores de vitamina B12

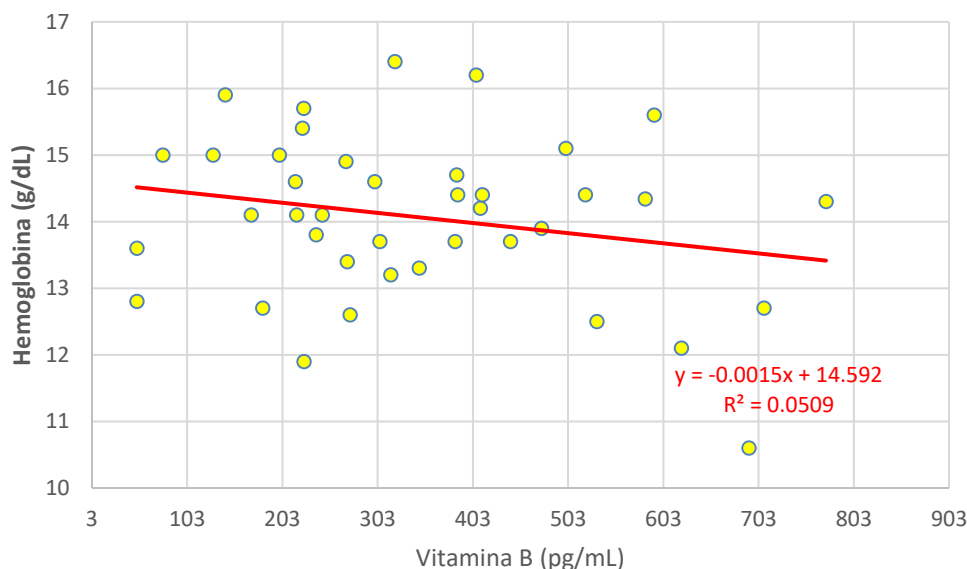


Coeficiente de correlación: $r = 0.2574$
 Coeficiente de determinación: $r^2 = 6.63\%$
 $p = 0.11$
 Fuente: El Autor

Se observa en el Gráfico 9 una relación directa entre el tiempo de enfermedad y los valores de vitamina B12; a mayor tiempo de enfermedad, los valores de vitamina B tienden a aumentar, aunque con una magnitud baja ($r = 0.30$) y poco significativa ($p > 0.05$). Lo que guarda relación con lo reportado por José María Calvo quien encuentra la misma relación. (5)

Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018-2019

Gráfico 10: Relación entre concentración de hemoglobina y concentración de vitamina B12



Coefficiente de correlación: $r = -0.2255$
 Coeficiente de determinación: $r^2 = 5.09\%$
 $p = 0.16$
 Fuente: El Autor

En el Gráfico 10 se observa una relación inversa entre los valores de vitamina B12 y los de hemoglobina; a mayores valores de vitamina B12, la hemoglobina tiende a disminuir, también con una magnitud baja ($r < 0.30$) y no significativa ($p > 0.05$). El valor de hemoglobina solo depende en 5.09% de los valores de vitamina B12 (coeficiente de determinación).

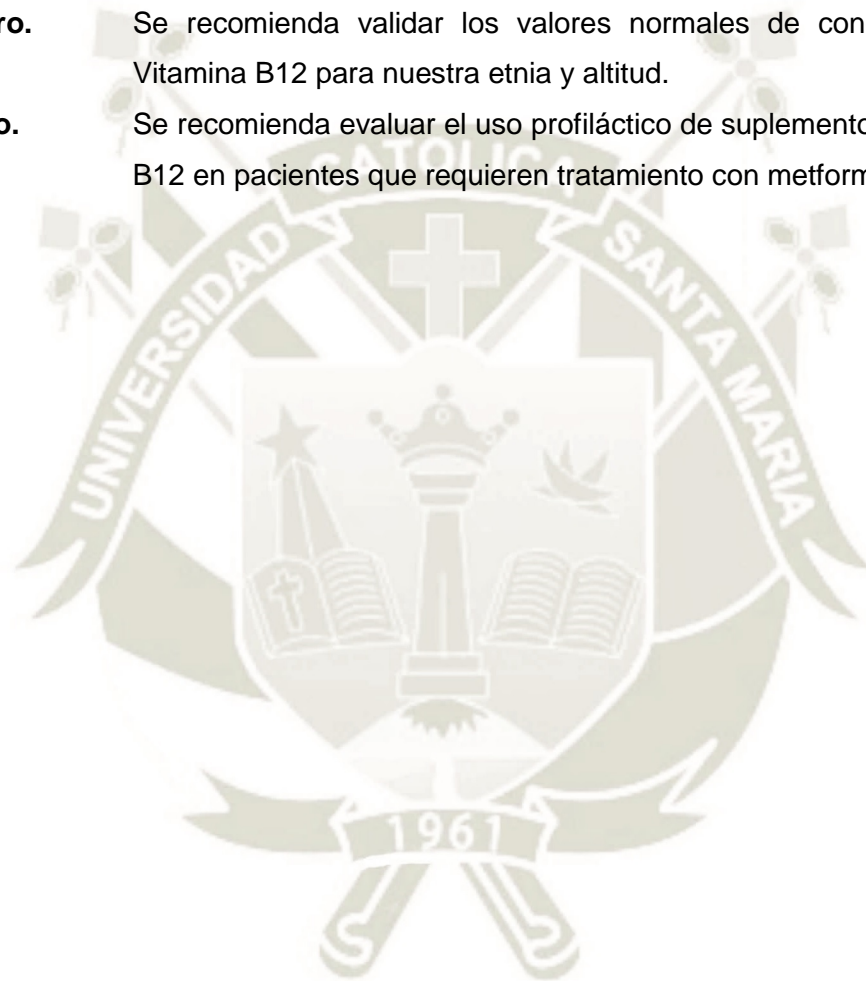
La ausencia de valor significativo para la relación de la concentración de Vitamina B12 y concentración de Hemoglobina puede explicarse por el tamaño de la muestra y por las dosis de metformina consideradas para este estudio y por otros factores fisiológicos no incluidos en este estudio. Acá debemos considerar como lo afirma Hugo Sánchez y colaboradores (36) que existe relación de déficit de Vitamina B12 con el uso de metformina en concentración de 2550 mg o más por día. Por otro lado D.M. de Groot-Kamphui (51) encontró que el uso de metformina no predijo la posibilidad de tener anemia y que la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 es mayor que en los pacientes que no usan metformina.

CONCLUSIONES

- Primero.** En el presente estudio no se encontró relación entre el uso de metformina por el periodo de 3 a 10 años y la deficiencia de Vitamina B12 por debajo de 221 pcg.
- Segundo.** En el presente estudio no se encontró relación entre la deficiencia de Vitamina B12 y la diabetes mellitus tipo 2.
- Tercero.** En el presente estudio no se encontró relación entre el uso de metformina y la presencia de anemia.
- Cuarto.** En el presente estudio no se encontró relación entre Diabetes Mellitus y la presencia de anemia.
- Quinto.** En el presente estudio no se ha podido establecer relación entre el tiempo de uso de metformina y la concentración de Vitamina B12.
- Sexto.** En el presente estudio no se ha podido demostrar relación entre concentraciones bajas de Vitamina B12 por uso de metformina y presencia de anemia.
- Séptimo.** En el presente estudio se encontró que el uso de metformina afecta de forma similar a las concentraciones de B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y con HOMA_{ir} Elevado que usan metformina independientemente de la edad, género y tiempo de enfermedad.
- Octavo.** En el presente estudio se encontró los niveles de hemoglobina no varían con el tiempo de uso de metformina.

RECOMENDACIONES

- Primero.** Se requiere de estudios adicionales longitudinales y prospectivos a fin de confirmar los hallazgos de otros investigadores debido al volumen de controversias que existen alrededor de este tema
- Segundo.** Se recomienda mantener la evaluación de la concentración de Vitamina B12 en todo paciente que utilice Metformina independientemente de la patología y dosis.
- Tercero.** Se recomienda validar los valores normales de concentración de Vitamina B12 para nuestra etnia y altitud.
- Cuarto.** Se recomienda evaluar el uso profiláctico de suplementos de Vitamina B12 en pacientes que requieren tratamiento con metformina.



BIBLIOGRAFÍA

1. Seclen S, Rosas M, Huayta E, Medina C. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;: p. 1-7.
2. Villena JE. Diabetes Mellitus in Peru. *Annals of Global Health*. 2015 Noviembre - Diciembre; 81(6).
3. Castro D, Castro M. Biguanidas. *Medicina Interna de México Volumen 22*. 2006;: p. 439-449.
4. McCulloch DM. UpToDate. [Online].; 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus/print?search=metformina&source=search%E2%80%A6>.
5. Calvo JM, Ramiro J. Vitamin B12 in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Endocrinología y Nutrición Vol 59*. 2012;: p. 487-490.
6. 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 & Metabolism Vol 42*. 2016;: p. 316-325.
7. MAYO CLINIC. MAYO CLINIC. [Online].; 2018. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/drugs-supplements-vitamin-b12/art-20363663>.
8. National Institutes of Health - Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health - Office of Dietary Supplements. [Online].; 2018 [cited 2019 Febrero 28. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>.
9. Schrier SL. UpToDate. [Online].; 2018 [cited 2019 Marzo 8. Available from: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-vitamin-b12-and-folate-deficiencies?search=vitamina%20b%2012&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
10. Kanacherla V, Garn JV, Zakai NA, Williamson RS, Cashion WT, Odewole O, et al. Multivitamin Use and Serum Vitamin B12 Concentrations in Older-Adult Metformin Users in REGARDS, 2003-2007. *PLOS ONE*. 2016 Agosto.

11. Stabler SP. Vitamin B, Deficiency in Older People: Improving Diagnosis and Preventing Disability. Journal of the American Geriatrics Society. 1998; 46(1317-1319).
12. Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. The New England Journal of Medicine. 2013 Enero; 368(2).
13. Jaureguiberry A. DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN NEUROLOGÍA. OSECAC. 2014.
14. Lindembaum J, Heaton EB, Savager DG, Brust JCM, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. The New England Journal of Medicine. 1988; 318(26).
15. American Diabetes Association. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2018. THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION. 2018 Enero; 41(1).
16. Power A. Diabetes Mellitus: diagnóstico, clasificación fisiopatología. In Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci A, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. Mexico DF: Mc Graw Hill; 2015. p. 2399-2401.
17. Ministerio de Salud – Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. 2016..
18. American Diabetes Association. Guía N.º 3 sobre: Todo acerca de la prediabetes. DIABETES. 2009;; p. 4-14.
19. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. OMS Web site. [Online].; 2018. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#>.
20. Seclen S, Rosas M, Arias A, Medina C. Elevated incidence rates of diabetes. BMJ Open Diab Res Care. 2017;; p. 1-5.
21. Ramos W, López T, Revilla L, ML, Huamaní M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, MINSAL. 2012;; p. 9-15.

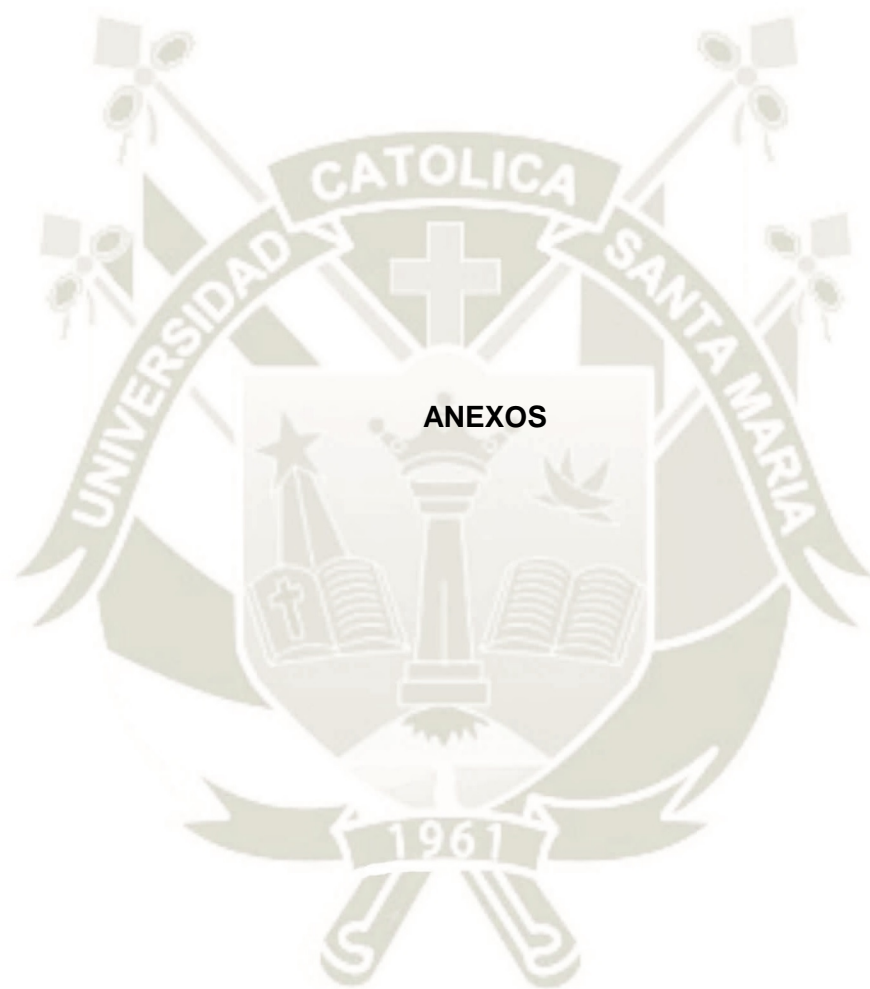
22. Power A. Diabetes Mellitus: Complicaciones. In Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci A, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. Mexico DF: Ma Graw Hill; 2015. p. 2422-2429.
23. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care Vol 41. 2018;; p. S13-S28.
24. Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, Blonde L, Bloomgarden Z, Bush M, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2018 EXECUTIVE SUMMARY. ENDOCRINE PRACTICE Vol 24 No. 1. 2018;; p. 91-104.
25. Handelsman Y, Bloomgarden Z, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman R, Bailey T, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DEVELOPING A DIABETES MELLITUS COMPREHENSIVE CARE PLAN – 2015. ENDOCRINE PRACTICE Vol 21 (Suppl 1). 2015;; p. 1-62.
26. Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic Syndromes of Severe Insulin Resistance. .
27. Carrasco N F, Galgani JE, Reyes M. SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA. ESTUDIO Y MANEJO. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013; 24(5).
28. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance - mechanisms, syndromes, and implications. The New England Journal of Medicine. 1991; 325(13).
29. Albertu KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International. Circulation. 2009 Octubre; 120(16).
30. International Diabetes Federation. International Diabetes Federation. [Online].; 2006 [cited 2019 Febrero 26. Available from: <https://www.idf.org/e->

[library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html](https://www.uptodate.com/contents/metformin-drug-information/print?search=metformina&us%2%80%A6=&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148).

31. UpToDate. UpToDate.com. [Online].; 2018. Available from: https://www.uptodate.com/contents/metformin-drug-information/print?search=metformina&us%2%80%A6=&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148.
32. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B 12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review. PLOS ONE. 2014 Junio; 9(6).
33. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader DN. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. Internal and Emergency Medicine. 2015; 10(93).
34. Morera Rodríguez S, Daroca Pérez R, Mosquera Lozano J, Baeza Trinidad R, Castañas Trinidad M, Gómez Cerquera J, et al. D-021 - ESTUDIO DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA. Revista Clínica Española. 2015; 215.
35. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B 12 : metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 1999 Septiembre-Diciembre; 15(3).
36. Sanchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. Nutricion Hospitalaria. 2014;; p. 1394-1399.
37. Marwan A. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2016 Octubre; 19(3): p. 382-392.
38. Yang W, Cail XL, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 level, anemia and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. Journal of Diabetes. 2019 Enero.
39. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985 Julio; 412(9).

40. Hernandez J, Tuero A, David V. Utilidad del indice HOMA-ir con una sola determinacion de insulinemia para diagnosrticar resistencia a insulina. Revista Cubana de Endocrinologia. 2011;; p. 69-77.
41. Hui Qi Q, Quan L, Rentfro A, Fisher-Hoch S, McCormick J. The definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR. PLOS ONE. 2011.
42. Ascaso J, Pardo S, Real J, Lorente R, Priego A, Carmena R. Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism. DIABETES CARE. 2003;; p. 3320-3325.
43. Rivas Chunga MN. Factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina b12 en población adulto mayor atendidos por consultorio externo en el servicio de geriatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue en periodo enero – diciembre del 2016. 2016..
44. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. Diabetes Care. 2004 Octubre; 27(10).
45. Ahlqvist E, Storm P, Käräjämäki A, Martinell M, Dorkhan M, Carlsson A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2018 Mayo; 6.
46. Ruano Nieto CI, Melo Pérez JD, Mogrovejo Freire L, De Paula Morale KR, Espinoza Romero CV. Prevalencia de síndrome metabólico y factores de riesgo asociados en jóvenes universitarios ecuatorianos. Nutrición Hospitalaria. 2015; 31(4).
47. Castillo Hernández JL, Cuevas Gonzáles MJ, Almar Galiana M, Romero Hernández EY. SÍNDROME METABÓLICO, UN PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA CON DIFERENTES DEFINICIONES Y CRITERIOS. Revista Médica de la Universidad Veracruzana. 2017 Diciembre; 17(2).
48. Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, Verdugo R, Lavados M, Castillo JL, et al. Déficit de vitamina B-12 en adultos mayores: ¿Un problema de salud pública en Chile? Revista Médica de Chile. 2010; 138.

49. Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk Factors of Vitamin B 12 Deficiency in Patients Receiving Metformin. Archives of Internal Medicine. 2006 Octubre; 166.
50. Wile DJ, Toth C. Association of Metformin, Elevated Homocysteine, and Methylmalonic Acid Levels and Clinically Worsened Diabetic Peripheral Neuropathy. Diabetes Care. 2010 Enero; 33(1).
51. de Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJG, Kleefstra N. vitamin b 12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. The Netherlands Journal of Medicine. 2013 Septiembre; 71(7).
52. Ministerio de Salud-Perú. DOCUMENTO TÉCNICO-Plan Nacional para la REDUCCIÓN Y CONTROL DE LA ANEMIA Materno Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú: 2017-2021. 2017..
53. Marwan A. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2016;; p. 382-392.





ANEXO 1: CARTA DE AUTORIZACIÓN DE LA UNIVERSIDAD



AREQUIPA - PERÚ

Universidad Católica de Santa María

☎ (51 54) 382038 Fax: (51 54) 251213 ✉ ucsm@ucsm.edu.pe 🌐 http://www.ucsm.edu.pe Apartado: 1350

DECRETO N° 15-FMH-IR-2019

Arequipa, 28 DE ENERO DEL 2019

Visto el Expediente N° 201900325, presentado por el (la) Sr.(Srta.), **GUILLERMO MARTÍN REYES BELTRÁN**, quien desea optar el Título Profesional de Médico Cirujano y para lo cual solicita se le nombre Jurado Dictaminador para el Plan de Tesis, que presenta en dos ejemplares. 0

Estando de acuerdo con el Reglamento de Grados y Títulos de la Facultad de Medicina Humana.0

RESUELVE:

PRIMERO

Designar como Jurado Dictaminador del Plan de Tesis Titulado:

“VARIACIONES DE LOS VALORES DE VITAMINA B12 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2 Y NO DIABÉTICOS CON ÍNDICE HOMA ELEVADO, EN EL SERVICIO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS, ÁREA DE ENDOCRINOLOGÍA DEL HNCASE ESSALUD AREQUIPA 2018”

- DR. CARLOS EFRAIN HUANQUI GUERRA
- DRA MARIELA FUENTES FUENTES

SEGUNDO

LUEGO DE LA REVISIÓN DEL PROYECTO, EL JURADO DEBERÁ REUNIRSE PARA EMITIR SU DICTAMEN Y FIRMAR EN CONJUNTO.

TERCERO

El Decanato y Secretaría de la Facultad de Medicina Humana se encargarán del cumplimiento de la presente.

Regístrese y Comuníquese,



UNIVERSIDAD CATOLICA DE SANTA MARIA

Dr. Miguel Fernández Farfán Delgado
DECANO DE LA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

NOTA: Sírvase considerar las observaciones realizadas por la Comisión Evaluadora de Proyecto y Borrador de Tesis.



ANEXO 2: CARTA DE AUTORIZACIÓN DEL HOSPITAL

Carta N°

AE-SEM- HNCASE- GC- ESSALUD - 2018

Arequipa 11 de noviembre de 2018

Bachiller

Sr. Guillermo Martín Reyes Beltrán

PRESENTE

Tengo a bien comunicarle por intermedio de este documento que su solicitud de autorización para realizar el trabajo de investigación:

“Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018”, del cual es usted el autor. Ha sido autorizado por esta jefatura.

Mucho agradeceré alcanzar una copia del mismo al momento de su finalización.

Sin otro particular



DR. JULIO CESAR FARFÁN ASPILCUETA
Hosp. Nac. Carlos A. Segura Escobedo
Med. Asist. Endocrinología
C.M.P. 19868 R.N.E. 9264

cc. arch.

ANEXO 3: FICHA VERIFICACION DE CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

FICHA DE DATOS:

N°-----

VERIFICACION DE CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

“Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Medicina Especialidades Unidad de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018”

Autor: Guillermo Reyes Beltrán Facultad de Medicina UCSM

Criterios de inclusión	
Edad de 30 a 65 años.	
Género (masculino y femenino).	
Tiempo de enfermedad no menor de 3 años no mayor de 5 años	
Consentimiento informado Firmado.	
HOMA _{air} ≥ 2,6.	
Que utilicen como parte de su tratamiento la Metformina. Con dosis no menor de 500 mg y no mayor de 3000 mg de uso constante y regular.	
Altura de procedencia 1000 a 3000 msnm.	
IMC Entre 20 y 30	
Dietas controladas	
Que procedan de Arequipa	

Criterios de exclusión	
Factores patológicos que comprometan las concentraciones de B12.: Anemia, Alteraciones Digestivas, Desnutrición, Enfermedades Degenerativas, Cáncer, Complicaciones tardías de diabetes, Insuficiencia Renal Crónica, Gestación/Lactancia, Alteraciones menstruales (poli o hipomenorrea), Cirrosis Hepática, Hepatitis, Pielonefritis, Insuficiencia Renal, Leucemia, Policitemia Vera.	
Dieta carente de vitamina B12: Vegetariana, vegana.	
Antecedentes Anemia o parasitosis: Menores de 4 meses de anemia o parasitosis	
Antecedente por 1 uso de fármacos: Suplementos vitamínicos, Inhibidores de absorción de vitaminas	

ANEXO 4: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE DATOS:

N°-----

FILIACIÓN Y DATOS PERSONALES

“Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Medicina Especialidades Unidad de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018”

Autor: Guillermo Reyes Beltrán Facultad de Medicina UCSM

CATEGORIA ASIGNADA	
N° de Historia Clínica	
Nombres y Apellidos:	
Edad:	
Genero:	
Tiempo de Enfermedad:	
Lugar de procedencia:	
Altitud de Procedencia:	
Tipo de dieta	
Dosis de metformina	
Complicaciones tardías de DM	
Neuropatía	
Nefropatía (Estadio)	
Astenia	
Adinamia	

Peso	
Talla	
IMC	
Hematocrito	
Hemoglobina	
Vol. Corp. Medio	
Conc. Hb. Corp. Med.	

Glucosa	
Insulina	
HOMA ir	
Vit. B12	

ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EJECUCION DEL TRABAJO DE INVESTIGACION: N°.....

Reciba mi más cordial saludo, soy estudiante de Medicina Humana de la “Universidad Católica de Santa María” con fines de obtención del título profesional, estoy realizando una investigación sobre: “Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA_{air} elevado, en el Servicio de Medicina Especialidades Unidad de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018”. Autor: Guillermo Reyes Beltrán

La información que se recoja será compartida con el Servicio de Medicina Especialidades Área de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD de Arequipa

Yo,
.....
Nombres y Apellidos

Identificado(a) con DNI.....

Después de haberseme explicado, descrito y aclarado todas las interrogantes que exprese, por el autor del presente trabajo de investigación Consiento voluntariamente y sin ningún tipo de presión o coacción a participar en dicha investigación

Cuyos resultados se utilizarán para la realización del trabajo de investigación:

“Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Medicina Especialidades Unidad de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018”.

Arequipa.....de.....de 2018

Firma

.....

Paciente

.....

Autor: Guillermo Martín Reyes Beltrán



Universidad Católica de Santa María

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

Facultad de Medicina Humana



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“Variaciones de los valores de Vitamina B12 en pacientes con Diabetes Mellitus 2 y No Diabéticos con índice HOMA elevado, en el Servicio de Especialidades Médicas, Área de Endocrinología del HNCASE ESSALUD Arequipa 2018”

Autor: Guillermo Martín Reyes Beltrán

Asesor: Dr. Javier Díaz Arrieta

Arequipa – Perú

2018

CAPITULO I

1. PLANTEAMIENTO TEORICO

2. Problema de investigación

2.1. Enunciado del Problema

Determinar si los valores de vitamina B12 sérica son menores en pacientes diabéticos que en pacientes con índice HOMA (HOMA_{ir}) elevado, que usan metformina no menos de 3 años ni más de 10 años, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD, Arequipa, Perú, 2018.

2.2. Descripción del Problema

2.2.1. Área del conocimiento

- Área general: Ciencias de la Salud
- Área específica: Medicina Humana
- Especialidad: Endocrinología y Metabolismo
- Línea: Endocrinología y Metabolismo

2.2.2. Análisis de Variables

Variable	Indicador	Unidad / Categoría	Escala
Uso de Metformina	Categoría A	Más de 1700 mg. de metformina por día.	Nominal
	Categoría B	Menor o igual a 1700 mg. de metformina por día.	Nominal
Concentración Vitamina B12	Niveles de Vitamina B12 en sangre	pg/ml	Absoluta

Criterios de inclusión	
Edad	30 a 65 años.
Género	Ambos Géneros (masculino y femenino).
Tiempo de enfermedad	No menos de 3 años no más de 10 años de diagnosticada la enfermedad.
Consentimiento informado	Firmado.
HOMA _{air}	≥ 2,6.
Que utilicen como parte de su tratamiento la Metformina.	Con dosis no menor de 500 mg y no mayor de 3000 mg de uso constante y regular.
Altura	1000 a 3000 msnm.
IMC	Entre 20 y 30
Dietas controladas	
Que procedan de Arequipa	

Criterios de exclusión	
Factores patológicos que comprometan las concentraciones de B12.	Alteraciones Digestivas, Desnutrición, Enfermedades Degenerativas, Cáncer, Complicaciones tardías de diabetes, Insuficiencia Renal Crónica, Gestación/Lactancia, Alteraciones menstruales (poli o hipomenorrea), Cirrosis Hepática, Hepatitis, Pielonefritis, Insuficiencia Renal, Leucemia, Policitemia Vera.
Dieta carente de vitamina B12	Vegetariana, vegana.
Antecedentes Anemia o parasitosis	Menores de 4 meses de o parasitosis
Antecedente de uso de fármacos	Suplementos vitamínicos, Inhibidores de absorción de vitaminas
Antecedentes quirúrgicos	Cirugía bariátrica, gástrica o de aparato digestivo

3. Interrogantes básicas

- 3.1. ¿Cuál es la relación entre el uso de metformina y la deficiencia de vitamina B12?
- 3.2. ¿Cuál es la relación entre la diabetes y la deficiencia de vitamina B12?
- 3.3. ¿Cuál es la relación entre el uso de metformina y la anemia?
- 3.4. ¿Cuál es la relación entre la diabetes y la anemia?
- 3.5. ¿Cuál es la relación entre el tiempo de uso de metformina y los niveles de vitamina B12?
- 3.6. ¿Cuál es la relación entre los niveles bajos de vitamina B12 por uso de metformina y la anemia?

4. Tipo de investigación:

Prospectivo – Transversal

5. Justificación del problema

La Diabetes mellitus es una enfermedad prevalente en nuestro medio y a nivel nacional se estima que la incidencia de esta enfermedad es 19.5 casos nuevos por cada 1000 personas. (1)

De acuerdo con las principales guías de diagnóstico y tratamiento para la Diabetes mellitus 2, la metformina se constituye en la droga de primera línea. Las cualidades farmacológicas de esta biguanida se extienden aún más a ser el principal fármaco para los casos de patologías asociadas a resistencia a insulina y prediabetes. (2) (3) Por otro lado, nuestra nación aun considerada dentro del tercer mundo tiene tasas elevadas de anemia, no solo infantil sino también asociadas a malnutrición en adultos de estratos sociales bajos. Esta condición puede entre otros asociarse a la carencia de oligoelementos como la Vitamina B12 y a su vez esta condición podría estar en relación con algunas formas de anemia megaloblástico o alteraciones neurológicas propias de su deficiencia.

La Diabetes por otro lado cursa desde los primeros años de su inicio con alteraciones neurológicas que en ocasiones pueden confundirse con los déficits de Vitamina B12 y viceversa. De allí que mucho de la neuropatía diabética podría guardar relación con esta deficiencia.

Basado en estas consideraciones considero que es necesario conocer la relación entre la disminución de los valores de vitamina B12 por el uso de metformina y las consecuencias como neuropatías o anemia producidas, para poder dar un tratamiento multidisciplinario particularmente en Diabéticos tipo 2 y Sujetos con HOMA_{ir} elevado que utilizan Metformina.

6. OBJETIVOS.

- Determinar la relación entre el uso de metformina y la deficiencia de vitamina B12, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD.
- Determinar la relación entre la diabetes y la deficiencia de vitamina B12, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD.
- Definir la relación entre el uso de metformina y la anemia, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD.
- Definir la relación entre la diabetes y la anemia, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD.
- Establecer la relación entre el tiempo de uso de metformina y los niveles de vitamina B12, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD
- Establecer la relación entre los niveles bajos de vitamina B12 por uso de metformina y la anemia, en el Servicio de Medicina de Especialidades, Unidad de Endocrinología del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo de ESSALUD

7. MARCO CONCEPTUAL

7.1. DIABETES MELLITUS (DM)

Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA) la Diabetes es una patología que se caracteriza por hiperglicemia, causada bien sea por defecto de la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas. (4)

Esta condición patológica afecta al metabolismo de la glucosa, al sistema macrovascular, microvascular y el sistema nervioso. (5)

Se le atribuye de manera clásica a la resistencia a la insulina hepática y muscular, es decir que si aumenta la síntesis de glucosa en el hígado y disminuye la captación del musculo, se elevarían los niveles sanguíneos de glucosa. (6)

Teniendo en cuenta que el daño que esta enfermedad ocasiona es básicamente a largo plazo en órganos específicos (ojos, riñones, nervios y vasos sanguíneos) podemos tener un número considerable de pacientes asintomáticos pero portadores de la enfermedad, para ello la ADA nos da los siguientes criterios diagnósticos:

- Glucosa sérica ≥ 126 mg/dl, tomada en distintos días con no menos de 8 horas de ayuno.
- Test de tolerancia de glucosa, 2 horas después de una carga de glucosa conteniendo el equivalente de 75gr de glucosa anhidra, con un resultado de ≥ 200 mg/dl.
- Glucosa sérica aleatoria de ≥ 200 mg/dl, en pacientes con síntomas de hiperglicemia o crisis hiperglicemia (poliuria, polidipsia y pérdida de peso).
- Hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$.

Sin embargo, debido a que esta es una enfermedad frecuente, se admite el término de “Prediabetes” a pacientes con un riesgo de diabetes aumentado, es decir a pacientes que no son diabéticos, pero en los cuales sus exámenes bioquímicos, dan resultados demasiado elevados como para considerarse normales; los criterios para el diagnóstico de prediabetes son cualquiera de los siguientes. (4) (7):

- Glucosa en sangre entre 100 y 125 mg/dl.
- Test de tolerancia a la glucosa oral (con 75g de glucosa anhidra) que a las 2 horas de un resultado entre 140 y 199 mg/dl.
- Hemoglobina Glicosilada A1C entre 5.7 a 6.4%

Debido a la importancia de esta patología en salud pública, todos los pacientes con un IMC mayor o igual a 25 Kg/m², que tengan uno o más de los siguientes antecedentes, deben ser chequeados por lo menos cada 3 años y cada año si son de sexo femenino:

- Parientes en primer grado con diabetes.
- Pacientes con etnia de riesgo, entre ella latinos.
- Historia de enfermedades cardiovasculares.
- Hipertensión Arterial.
- Lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 35 mg/dl y/o triglicéridos > 250 mg/L.
- Mujeres con antecedente de síndrome de ovario poliquístico.
- Inactividad física (sedentarismo).
- Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina.

EPIDEMIOLOGIA:

Según la OMS el número de casos nuevos de diabetes se ha cuadruplicado desde 1980 hasta 2014. (8)

PERUDIAB, un estudio longitudinal y probabilístico basado en población, a triple ciego diseñado para obtener las características más importantes relacionadas con Diabetes Mellitus 2 (DM2), este reportó que en 2012 en Lima Metropolitana, la prevalencia de DM2 ha aumentado al 8.2% en tan solo 7 años, colocándonos entre las más altas incidencias conocidas internacionalmente, la incidencia es de 22.4 por cada 1000 personas al año, en individuos de 35 años o más, demostró además que en su anterior reporte del 2012, la mayoría de casos era reportado en personas con poca educación y en población mayor, sin embargo en este reporte podemos observar que la incidencia aumento en individuos de mediana edad con 12 a más años de educación, poniendo estas variables como independientes unas de otras. (9)

La Revista Peruana De Medicina Experimental Y Salud Pública, demuestra que hay una alta frecuencia de control de glicemia inadecuado y muy mala adherencia al tratamiento. (10)

Evolución Clínica:

Debido a que esta enfermedad no se cura, únicamente puede ser controlada, permite observar con mucha frecuencia complicaciones tardía en algunos casos de manera independiente del control de la enfermedad.

Presencia de complicaciones en estadios precoces. (11)

La base de estas complicaciones en la mayoría de los casos se asocia a microangiopatía, macroangiopatía y neuropatía afectando órganos nobles y estableciendo:

- **Retinopatía diabética:** No proliferativa, microaneurismas, exudados sin hemorragias, estadios avanzados exudados algodonosos y edema de macula. Proliferativa con neoproliferación de vasos, hemorragia vítrea, deterioro de la retina. Además, la catarata y el glaucoma son frecuentes.
- **Neuropatía:** Polineuropatía sensitivo motora; Parestesias, hiperestesia, disestesia en guante o en calcetín; Perdida de la propiocepción, alteraciones motoras atrofia muscular; Neuropatía autonómica (Gastrointestinal con diarrea, incontinencia fecal; Vejiga neurogénica, impotencia sexual; Hipotensión ortostática, taquicardia; Poliradiculopatía: dolor, atrofia en más de una raíz nerviosa; Mononeuropatía generalmente de nervios craneales III, IV, VI o nervios periféricos.

- **Nefropatía** que en muchos casos llega a la insuficiencia renal terminal con necesidad de Hemodiálisis. Asociada a la anemia por déficit de eritropoyetina.
- Ulcera en pie
- Artropatía de charcot

Clasificación y Etiología de la Diabetes Mellitus (DM): (12)

- **DM Tipo 1:** Asociada a destrucción inmune de células betas con absoluto déficit de insulina.
- **DM Tipo 2:** Relativo déficit de por factores como resistencia periférica, defectos del receptor etc.)
- **DM Secundaria:**
 - Debida a diversas alteraciones de hormonas contrarreguladora s de insulina que se elevan en diversas patologías como glucagonomas, acromegalia, Cushing, etc.).
 - Por fármacos como diuréticos, glucocorticoides, hormona de crecimiento.
 - Por Patología pancreática (inflamatoria como pancreatitis, tumoral)
 - Alteraciones Genéticas: DM del adulto de presentación en el joven (MODY)
- **Diabetes Gestacional (GDM)** Desaparece al término de la gestación.

Diagnóstico y Exámenes Auxiliares

Se establece el diagnostico de Diabetes Mellitus con:

- El registro de glucemias basales ≥ 126 mg/dl, repetidos en 2 días diferentes con periodos no menores de 8 horas de ayuno.
- Glucemia ≥ 200 mg/dl, en muestras aleatorias asociadas a síntomas cardinales de hiperglicemia (polidipsia, polifagia, poliuria y pérdida de peso)
- La prueba tolerancia oral de glucosa con glucosa ≥ 200 mg/dl a los 120 minutos luego de la ingesta de glucosa (75 gr).
- El registro de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$.

Tratamiento (6):

La DM1 que afecta generalmente a niños requiere de reemplazo hormonal con Insulina

La DM2 a diferencia de la anterior requiere de modificar hábitos de alimentación y actividad física.

Cuando esta intervención es insuficiente la American Association Of Clinical Endocrinologists, el American College Of Endocrinology, la Asociación Europea y la ADA indican como fármaco de primera línea el uso de metformina. La cual puede ser asociada a otros antidiabéticos a fin de garantizar un adecuado control de la glucemia. (13) (14)

El objeto entre otros es para procurar valores de HBA1c <7 para así alejar el riesgo de daño vascular.

El tratamiento farmacológico incluye a la Insulina. Pudiendo emplearse los diversos tipos tanto análogos ultrarrápidas (Lispro, Aspart, Gluglicina) como las de acción prolongada (Glargina, Detemir) u homologas de acción rápida o intermedia.

En la actualidad se dispone de Hipoglicemiantes orales como: (15)

- Biguanidas: Metformina
- Thiazolidinedionas: pioglitazona
- Incretinas: Sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, y linagliptin (actúan inhibiendo la enzima DPP-4). El Exenatide y liraglutide (péptidos analogos al GLP-1)
- Inhibidores de la alfa glicosilasa: Acarbose y miglitol
- Sulfonilureas de Primera, Segunda y Tercera generación (glipizide, glibenclamida, glimepirida)
- Metiglinidas (nateglinide, repaglinide)
- Inhibidores del cotransportador de Sodio-glucosa (SGLT2) canagliflozin, dapagliflozin
- Otras Drogas: Pramlintide (análogo de la amilina pancreática)

7.2. SINDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA**7.3. METFORMINA**

La metformina es un fármaco del grupo de las biguanidas. Facilita la sensibilidad a la insulina en las células periféricas. (2)

Uno de sus efectos consiste en reducir la absorción de glucosa a nivel intestinal hasta en un 12% principalmente en la región media del intestino, este efecto es dosis dependiente.

Disminuye la producción de glucosa hepática y reduce igualmente la absorción intestinal de glucosa, vitamina B12, sales biliares, aminoácidos y agua. (16) (17) (18)

Además, aumentan la sensibilidad hepática para la inhibición de la insulina en la gluconeogénesis y reducen la secreción de insulina y péptido C (basal y postprandial) tanto en sujetos sanos y como en sujetos con diabetes mellitus 2.

Mejora la sensibilidad a la insulina incrementando la captación y utilización de periférica de la glucosa. Sin embargo, el riesgo para hipoglucemia es prácticamente nulo.

Una vez ingerida el 50 a 60% se absorbe en el intestino delgado. La absorción se calcula entre 0.9 a 2.6 horas. Alcanzando una concentración plasmática máxima de 1 a 2 $\mu\text{g/ml}$ entre 1 a 2 horas.

Se liga a proteínas plasmáticas. Y tiene una vida media 1.5 a 4.9 horas. Se distribuye prácticamente en todos los tejidos, aunque alcanza mayores concentraciones en hígado, riñón, glándulas salivales y pared intestinal

Esta droga no sufre transformación y se elimina hasta en un 90% por la orina entre las 12 y 24 horas por filtración glomerular y secreción tubular.

Esta droga incrementa el número de receptores de insulina, aunque esto se ve favorecido por el "up regulation" de la reducción de insulina circulante.

La metformina facilita la tolerancia a la glucosa oral y reduce la respuesta hiperinsulinémica en pacientes con esta alteración

Disminuye la oxidación de los ácidos grasos hasta en un 10 a 20%.

El uso de metformina puede producir un incremento casi imperceptible de lactato sanguíneo basal y postprandial. (19)

Contraindicaciones:

- insuficiencia hepática, renal.; cardiaca, respiratoria, cualquier tipo de hipoxia; infección severa.

Efectos adversos:

- Síntomas gastrointestinales (nauseas, diarrea, malestar abdominal, hiporexia)
- Sabor metálico
- Disminución de absorción de vitamina B12 y ácido fólico. (14) (20) (21) (22)

Reacciones adversas:

- Acidosis láctica en susceptibles pacientes
- Hipoglucemia si se asocia con otros hipoglicemiantes o alcohol

7.4. Vitamina B12

La vitamina B12 es una cobalamina (Peso Molecular 1,355) que presenta 4 anillos pirrólicos, formando un grupo macrocíclico (núcleo corrina) en torno a un átomo central de cobalto (Co). (23)

La vitamina B12 está presente en alimentos de origen animal y en ciertos alimentos fortificados con vitamina B12 agregada. Los alimentos vegetales carecen de Vitamina B 12. El requerimiento de Vit. B12 en adultos oscila entre 2.4 a 2.8 mcg.

Para una adecuada absorción de Vitamina B 12 se requiere el Factor Intrínseco (FI) que procede de las células parietales de la mucosa gástrica.

Se requiere del ácido clorhídrico, de la haptocorrina (TCI), de la tripsina para disponer de la cobalamina de los alimentos. Se ha confirmado que la metformina puede reducir producción de ácido Clorhídrico, la secreción de FI y produce inhibición de la cubilina.

La Vitamina B12 está ligada a la Transcobalamina I (TCI), y se separa en el yeyuno e íleon por acción enzimática, una vez liberada se acopla al FI, formando un complejo Cob-FI que se une a la cubilina. La absorción se efectúa por transporte pasivo, Esto solo permite absorber 1 a 2% de la cantidad ingerida.

Debido a la pérdida de algunas funciones, los Adultos Mayores están en riesgo padecer de déficit de vitamina B12. Se ha referido que 20 a 30% de ellos presentan déficit de este micronutriente. (24)

La hidroxicobalamina y la cianocobalamina son formas no fisiológicas de vitamina B12 que se concentran sobre todo en las mitocondrias como desoxiadenosilcobalamina. (23)

Para poder utilizar la cianocobalamina y la hidroxicobalamina se deben convertir en 5' desoxiadenosil y metilcobalamina, que son formas coenzimáticamente activas de la cobalamina. (23)

Funciones metabólicas:

La vitamina B12 es indispensable en algunas reacciones bioquímicas que implican redistribución de hidrógenos (H) o de carbonos (C). como en la Biosíntesis de la metionina y en la Isomerización del metilmalonato a succinato. Es cofactor de solo dos enzimas, la metionina sintetasa y la L-metil-malonil-coenzima. (25) (26)

La deficiencia de Vitamina B 12 puede inducir a la acidosis, sin embargo, la anemia megaloblástica y la desmielinización del sistema nervioso central son los principales problemas por deficiencia de Vitamina 12.

Causas de la deficiencia de Vitamina B12:

Déficit de ingesta (Vegetarianos estrictos o veganos):

- Lactantes de madres vegetarianas.
- Desórdenes gástricos. (25)
- Ausencia de FI.
- Anemia perniciosa (adulto y juvenil). (25)
- Desórdenes infiltrativos del estómago.

Desórdenes mixtos.

- Alteraciones pos gastrectomía.
- Cirugía Bariátrica, Derivación gástrica.
- Malabsorción de la cobalamina de los alimentos.

Desórdenes de la luz intestinal

- Infestación por parásitos.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insuficiencia pancreática.
- Malabsorción inducida por drogas.
- Malabsorción congénita de cobalaminas.

Desórdenes del transporte plasmático.

- Déficit congénito de transcobalamina II.
- Déficit de proteína R.

Existe una gran reserva de Vit B 12, por lo que es difícil generar una deficiencia de cobalaminas. Sin embargo, se ha descrito deficiencia en vegetarianos y veganos.

El IOM (Institute of Medicine), FNB (Food Nutrition Board) recomienda que cualquier persona mayor de 50 años debe consumir 2.4µg de Vitamina B12 en suplementos o en alimentos ricos en esta, puede prevenir los niveles bajos de esta Vitamina por el uso de Metformina (14) (27)

Alteraciones neurológicas

La deficiencia de cobalaminas conduce a una desmielinización discontinua y progresiva de los cordones dorsales y laterales de la médula espinal y la corteza cerebral. (25) (26)

Esta alteración es distal y simétrica en pies y manos se caracteriza por parestesias, hipostesia, hiporeflexia, además hiperreflexia y espasticidad cuando se comprometen los cordones laterales. Ocasionalmente se presenta ataxia, alteraciones de la marcha disfunción vesical, impotencia, hipotensión ortostática

Puede además existir irritabilidad e incluso demencia que simula la enfermedad de Alzheimer, psicosis, esquizofrenia paranoide.

Más frecuentemente se presenta somnolencia, alteraciones gustativas, olfatorias y visuales, alteración de la visión de colores, con ocasional atrofia óptica. (Marwan, Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand?, 2016) No se ha demostrado correlación entre el grado de anemia con las alteraciones nerviosas.

7.5. HOMA ir

El modelo de evaluación de la homeostasis – resistencia a insulina, HOMA-ir por sus siglas en inglés, es un método simple, poco invasivo, permite sospechar de resistencia a insulina, con solo 2 valores, aunque el “Clamp Hiperinsulinemico-Euglicemico” es el gold standard para la medición de sensibilidad a insulina, es un procedimiento complicado, la fórmula original planteada por Matthews (29) consideró la variabilidad de tomas aisladas de insulina, que pueden variar en un mismo individuo, en distintas tomas, por ello, aunque más de 200 estudios consideran que con una sola toma de insulina sérica tiene una buena correlación con el índice HOMA-IR (30), ha sido una de las maneras más sencillas y accesibles para determinar la resistencia a insulina de un individuo. (31)

Para poder sospechar de resistencia de insulina, tomamos como punto de corte el Percentil 75 que corresponde a niveles de insulina plasmática de 12 mU/l y un HOMA-IR de 2.6, considerando valores menores a estos como normales. (32)

La etnia influye en estos valores, en Mexicoamericanos, el punto de corte para sospechar resistencia a insulina es un HOMA-IR de 3.80. (31)

8. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

8.1. A nivel local

No existen estudios de nivel local indexados

8.2. A nivel nacional

Autor: Marie Nathalie Rivas Chunga

Título: Factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina b12 en población adulto mayor atendidos por consultorio externo en el servicio de geriatría del Hospital Nacional Hipólito Unanue en periodo enero – diciembre del 2016.

Resumen:

INTRODUCCIÓN: El déficit de vitamina b12 es frecuente en la población de edad avanzada (5-40%).

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina B12 en población adulto mayor que fueron atendidos por consultorio externo del Hospital Nacional Hipólito Unanue.

MÉTODOS: Estudio observacional, analítico, retrospectivo, casos y controles. El tamaño muestral calculado fue 100 casos (con déficit de vitamina b12) y 200 controles (sin déficit de vitamina b12). Se recogieron datos obtenidos de las historias clínicas. Para demostrar la asociación de los factores de riesgo y la deficiencia de vitamina b12 se utilizó el Odds Ratio.

RESULTADOS: Dentro del análisis de asociación, la edad obtuvo un $p=0.00$ y OR 5.21 [3.00-9.04], siendo los mayores de 75 años, el grupo mayoritario en el grupo de los casos (78%). Al asociar el género con la deficiencia de vitamina b12, se obtuvo un $p=0.00$ y OR 4.14 [2.45-6.99]. Con respecto a la presencia de comorbilidades, el grupo que presentó 2 o más de éstas, obtuvo un $p=0.00$ y OR 62.11 [28.10 – 137.24] y según el número de fármacos ingeridos, el grupo que consumía 2 o más, obtuvo OR 3.38 [2.048 – 5.57] y $p=0.00$. Finalmente, con respecto a los hábitos alimenticios, ésta obtuvo un $p = 0.57$ y un OR 1.35 [0.46 – 3.91]

CONCLUSIONES: La edad, el sexo, la presencia de 2 o más comorbilidades y usar 2 o más medicamentos resultaron ser factores de riesgo asociados a la deficiencia de vitamina b12.

8.3. A nivel internacional

Autor: Hugo Sánchez, Dominique Masferrer, Lydia Lera, Estrella Arancibia, Bárbara Ángel y Cecilia Albala.

Título: Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos.

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.

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

Autor: D.M. de Groot-Kamphui, P.R. van Dijk, K.H Groenier, S.T. Houweling, H.J.G. Bilo, N. Kleefstra.

Título: “Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin”

Objetivo: Estudiar las concentraciones de vitamina B12 en pacientes con diabetes tipo 2 con y sin uso de metformina e identificar los factores de riesgo y las consecuencias de las bajas concentraciones de vitamina B12.

Conclusión: Entre los pacientes con diabetes tipo 2 que usan metformina, la prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 es mayor que en los pacientes que no usan metformina. Sin embargo, el uso de metformina no predijo la posibilidad de tener anemia o neuropatía.

Autor: Jolien de Jager, resident, Adriaan Kooy, internist, Philippe Lehert, professor of statistics, Michiel G Wulffelé, general practitioner, Jan van der Kolk, biochemical engineer, Daniël Bets, program manager, Joop Verburg, chief laboratory attendant, Ab J M Donker, professor of internal medicine, Coen D A Stehouwer, professor and chair.

Título: “Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomized placebo controlled trial”

Objetivo: Estudiar los efectos de la metformina sobre la incidencia de deficiencia de vitamina B-12 (<150 pmol / l), bajas concentraciones de vitamina B-12 (150-220 pmol / l) y concentraciones de folato y homocisteína en pacientes con Diabetes tipo 2 que reciben tratamiento con insulina.

Conclusiones: El tratamiento a largo plazo con metformina aumenta el riesgo de deficiencia de vitamina B-12, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de homocisteína. La deficiencia de vitamina B-12 es prevenible; por lo tanto, nuestros hallazgos sugieren que la medición regular de las concentraciones de vitamina B-12 durante el tratamiento con metformina a largo plazo debe considerarse seriamente.

9. Hipótesis

Si el uso prolongado de diferentes dosis de Metformina disminuye los niveles séricos de vitamina B12 entonces pacientes no diabéticos con índice HOMA (HOMA_{ir}) elevado y en pacientes con Diabetes Mellitus 2 que usan este fármaco por el periodo de 3 a 10 años tendrán niveles bajos de Vitamina B2 en sangre.

CAPITULO II

10. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

10.1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

10.1.1. Técnicas:

Para el dosaje de

- **Vitamina B12**

Electroquimiluminisencia.

- **Glucosa**

Método enzimático

- **Hemograma con constantes corpusculares se utilizará:**

Analizador Hematológico Automatizado De 5 Estirpes

Especificaciones Técnicas

Parámetros Regulares: 29 parámetros.

WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW-SD, RDW-CV, PLT, PDW, MPV, PCT, P-LCR, NEU#, Lymph#, Mon#, Eos#, Bas#, NEU%, Lymph%, Mon%, Eos%, Bas%.

Principio: Análisis de flujo citométrico por láser semiconductor.

Método de teñido citoquímico (WBC+5DIFF). Método de resistencia de pulso automático (WBC/RBC/PLT). Método colorimétrico libre de cianuro (HGB).

10.1.2. Instrumentos:

Historias clínicas

Consentimiento informado

Ficha de verificación de criterios de inclusión/exclusión

Hoja de Recolección de Datos (Anexo 2)

10.2. Campo de verificación

- Ubicación espacial: Hospital Nacional Carlos Alberto Seguin Escobedo, EsSalud, Arequipa – Perú.
- Ubicación temporal: Desde octubre de 2018, hasta marzo de 2019.
- Unidades de estudio: Pacientes no diabéticos con HOMA_{air} \geq 2,6 y Pacientes con Diabetes Mellitus 2 que utilizan como parte de su tratamiento Metformina

11. Población y Muestra:

11.1. Población:

Pacientes no diabéticos con HOMA_{air} \geq 2,6, y Pacientes con Diabetes Mellitus 2 que utilizan como parte de su tratamiento Metformina, en el Servicio de Medicina especialidades unidad de Endocrinología del HNCASE ESSALUD, Arequipa 2018

11.2. Muestra:

Por criterio de experto 20 pacientes con Diabetes diagnosticadas y 20 pacientes no diabéticos con HOMA_{air} elevado mayor o igual a 2.6

11.3. Criterios de inclusión:

Para la selección de la muestra se considerará pacientes de ambos géneros entre 30 y 65 años con IMC entre 20 a 30, que tengan diagnóstico de Diabetes Mellitus 2 no menor de 3 años ni mayor de 5 años y los pacientes con índice HOMA elevado igual o mayor de 2.6. Que hayan firmado el consentimiento para el estudio, que procedan de Arequipa y de una altitud menor a los 3000 msnm. Que cuenten en su tratamiento con el uso de metformina en forma regular. Y que lleven una dieta controlada y balanceada

11.4. Criterios de exclusión:

Los pacientes no podrán tener Factores patológicos que comprometan las concentraciones de B12. Como: Alteraciones Digestivas, Desnutrición, Enfermedades Degenerativas, Cáncer, Complicaciones tardías de diabetes, Insuficiencia Renal Crónica, Gestación/Lactancia, Alteraciones menstruales (poli o hipomenorrea), Cirrosis Hepática, Hepatitis, Pielonefritis, Insuficiencia Renal, Leucemia, Policitemia Vera.

Se evitará a los pacientes con dieta carente de vitamina B12, vegetariana o Vegana. Que no tengan antecedente de parasitosis en los últimos 4 meses. Que no usen fármacos como Suplementos vitamínicos, Inhibidores de absorción de vitaminas y que no tengan antecedente quirúrgico de Cirugía bariátrica, gástrica o de aparato digestivo

12. Estrategia de Recolección de datos

Los pacientes se agruparán de acuerdo con la variable dosis de Metformina en dos categorías:

Categoría A: aquellos pacientes que utilizan 1700 mg de Metformina o más por día durante no menos de tres años y no más de cinco; y como

Categoría B: aquellos pacientes que utilizan menos de 1700 mg de Metformina por día durante no menos de tres años y no más de cinco.

La dosis de Metformina se determinará por lo consignado en el registro de la historia clínica. Se considerará a los pacientes que utilicen Metformina de cualquier marca autorizada por la DIGEMID del MINSA en el Perú.

Los pacientes seleccionados que cumplan los criterios de inclusión y carezcan de los criterios de exclusión deberán firmar el consentimiento informado.

A estos pacientes se les llenara la ficha de recolección de datos utilizando como fuente el examen físico y la historia clínica.

La determinación del Índice HOMA se realizará por la siguiente formula:

- $HOMA_{Air} = [Glicemia] \times [Insulina] / 405$, donde (glicemia en mg/dl, Insulina en pg/dl) (33)

A todos los pacientes se les dosará Vitamina B12 en sangre. La concentración de Vitamina B12 se expresara en picogramos por ml de sangre, considerándose como valores normales más de 221 pcg por ml de sangre (14). Para la toma de muestra y su medición se empleará el método de laboratorio estándar.

A todos los pacientes se les determinara además hemoglobina y constantes corpusculares según el método de laboratorio habitual.

Los datos obtenidos completaran la ficha de recolección de datos para su procesamiento

13. Organización

13.1. Recursos

13.1.1. Humanos

Guillermo Martín Reyes Beltrán

13.1.2. Materiales:

Aportados por el Investigador: Computadora Personal, Software Estadístico, Reactivos para dosaje de Vitamina B12, Glucosa, Determinación de Hemograma y constantes Corpusculares.

13.2. Criterios para el manejo de los resultados

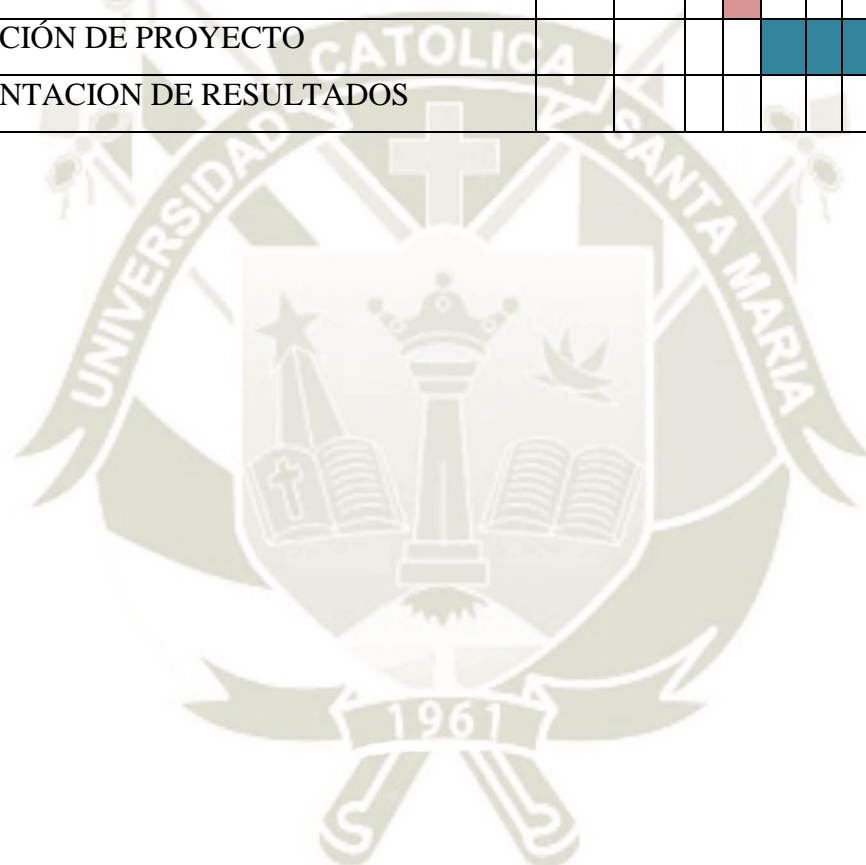
13.2.1. Plan de Procesamiento:

Estadística descriptiva prueba de chi cuadrado y prueba t para encontrar la relación entre los grupos de pacientes según su dosis de Metformina y la concentración de Vitamina B12.

El procesamiento se realizará con el programa SPSS Ver 19.0

14. Cronograma de Trabajo

ACTIVIDADES	Octubre		Febrero				Marzo						
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA													
ELABORACIÓN DE PROYECTOS													
APROBACIÓN DE PROYECTO													
PRESENTACIÓN DE PROYECTO Y TOMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO													
EJECUCIÓN DE PROYECTO													
PRESENTACION DE RESULTADOS													



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Seclen S, Rosas M, Huayta E, Medina C. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015;; p. 1-7.
2. Castro D, Castro M. Biguanidas. *Medicina Interna de México Volumen 22*. 2006;; p. 439-449.
3. McCulloch DM. UpToDate. [Online].; 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/metformin-in-the-treatment-of-adults-with-type-2-diabetes-mellitus/print?search=metformina&source=search%E2%80%A6>.
4. American Diabetes Association. STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES-2018. *THE JOURNAL OF CLINICAL AND APPLIED RESEARCH AND EDUCATION*. 2018 Enero; 41(1).
5. Power A. Diabetes Mellitus: diagnostico, clasificacion fisiopatologia. In Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci A, Longo D. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Mejico DF: Mc Graw Hill; 2015. p. 2399-2401.
6. Ministerio de Salud – Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. 2016..
7. American Diabetes Association. Guía N.º 3 sobre: Todo acerca de la prediabetes. *DIABETES*. 2009;; p. 4-14.
8. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. OMS Web site. [Online].; 2018. Available from: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes#>.
9. Seclen S, Rosas M, Arias A, Medina C. Elevated incidence rates of diabetes. *BMJ Open Diab Res Care*. 2017;; p. 1-5.
10. Ramos W, López T, Revilla L, ML, Huamaní M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. *REVISTA PERUANA DE MEDICINA EXPERIMENTAL Y SALUD PÚBLICA*. INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, MINSA. 2012;; p. 9-15.

11. Power A. Diabetes Mellitus: Complicaciones. In Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci A, Longo D. Harrison Principios de Medicina Interna. Mexico DF: Ma Graw Hill; 2015. p. 2422-2429.
12. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care Vol 41. 2018;; p. S13-S28.
13. Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, Blonde L, Bloomgarden Z, Bush M, et al. CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2018 EXECUTIVE SUMMARY. ENDOCRINE PRACTICE Vol 24 No. 1. 2018;; p. 91-104.
14. Kanacherla V, Garn JV, Zakai NA, Williamson RS, Cashion WT, Odewole O, et al. Multivitamin Use and Serum Vitamin B12 Concentrations in Older-Adult Metformin Users in REGARDS, 2003-2007. PLOS ONE. 2016 Agosto.
15. Handelsman Y, Bloomgarden Z, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman R, Bailey T, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR DEVELOPING A DIABETES MELLITUS COMPREHENSIVE CARE PLAN – 2015. ENDOCRINE PRACTICE Vol 21 (Suppl 1). 2015;; p. 1-62.
16. Calvo JM, Ramiro J. Vitamin B12 in type 2 diabetic patients treated with metformin. Endocrinología y Nutrición Vol 59. 2012;; p. 487-490.
17. 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 & Metabolism Vol 42. 2016;; p. 316-325.
18. MAYO CLINIC. MAYO CLINIC. [Online].; 2018. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/drugs-supplements-vitamin-b12/art-20363663>.
19. UpToDate. UpToDate.com. [Online].; 2018. Available from: https://www.uptodate.com/contents/metformin-drug-information/print?search=metformina&us%E2%80%A6=&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148.

20. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B 12 Status in Metformin Treated Patients: Systematic Review. PLOS ONE. 2014 Junio; 9(6).
21. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader DN. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. Internal and Emergency Medicine. 2015; 10(93).
22. Morera Rodríguez S, Daroca Pérez R, Mosquera Lozano J, Baeza Trinidad R, Castañas Trinidad M, Gómez Cerquera J, et al. D-021 - ESTUDIO DEL DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON METFORMINA. Revista Clínica Española. 2015; 215.
23. Forrellat Barrios M, Gómis Hernández I, Gautier du Défaix Gómez H. Vitamina B 12 : metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 1999 Septiembre-Diciembre; 15(3).
24. Sanchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. Nutricion Hospitalaria. 2014;; p. 1394-1399.
25. Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. The New England Journal of Medicine. 2013 Enero; 368(2).
26. Jaureguiberry A. DÉFICIT DE VITAMINA B12 EN NEUROLOGÍA. OSECAC. 2014.
27. Stabler SP. Vitamin B, Deficiency in Older People: Improving Diagnosis and Preventing Disability. Journal of the American Geriatrics Society. 1998; 46(1317-1319).
28. Marwan A. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2016;; p. 382-392.
29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985 Julio; 412(9).
30. Hernandez J, Tuero A, David V. Utilidad del indice HOMA-ir con una sola determinacion de insulinemia para diagnosrticar resistencia a insulina. Revista Cubana de Endocrinologia. 2011;; p. 69-77.

31. Hui Qi Q, Quan L, Rentfro A, Fisher-Hoch S, McCormick J. The definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR. PLOS ONE. 2011.
32. Ascaso J, Pardo S, Real J, Lorente R, Priego A, Carmena R. Diagnosing Insulin Resistance by Simple Quantitative Methods in Subjects With Normal Glucose Metabolism. DIABETES CARE. 2003;; p. 3320-3325.
33. Carrasco N F, Galgani JE, Reyes M. SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA. ESTUDIO Y MANEJO. Revista Médica Clínica Las Condes. 2013; 24(5).
34. Ministerio de Salud-Perú. DOCUMENTO TÉCNICO-Plan Nacional para la REDUCCIÓN Y CONTROL DE LA ANEMIA Materno Infantil y la Desnutrición Crónica Infantil en el Perú: 2017-2021. 2017..





ANEXO 7: MATRIZ DE SISTEMATIZACIÓN DE INFORMACIÓN

Ord.	Edad	Género	TE	Pat.	Peso	Talla	IMC	Hcto	Hb	VCM	CHbCM	Glucosa	Insulina	HOMAir	Vit. B12	Dosis Metf.
1	76	F	8	DM	56.7	1.55	23.6	42.7	14.3	90	33.6	89	14.36	3.16	773.8	1275
2	61	F	4.3	DM	50	1.57	20.28	42.3	14.6	94	34.5	85	15.84	3.32	216.5	1275
3	59	F	4.5	DM	64.3	1.5	28.58	43.6	14.4	92.1	33.9	82	8.45	1.71	386.9	1275
4	78	F	7	DM	73	1.58	29.24	41.3	13.7	67	33.2	100	14.59	3.60	384.1	2550
5	58	F	4.5	DM	69	1.57	27.99	40.7	13.6	91	33.3	87	25.8	5.54	50	2550
6	59	F	5.8	DM	55	1.49	24.77	42.5	14.4	87	34	100	14.56	3.60	412.8	2550
7	64	F	6.3	DM	59	1.51	25.88	38.3	12.5	73	32.7	101	22.67	5.65	533.3	2550
8	62	F	7.2	DM	66.8	1.62	25.45	46	15.6	93	34	130	38.63	12.40	593.3	2550
9	41	F	6	DM	70	1.61	27.01	31.6	10.6	72	33.6	95	14.83	3.48	692.8	2550
10	63	F	3.5	DM	60	1.55	24.97	41.7	13.7	91.2	32.9	102	16.67	4.20	305.4	1275
11	59	F	4	DM	64.5	1.52	27.92	39.5	13.2	96	33.5	95	5.74	1.35	316.8	1275
12	51	F	4.8	DM	55.2	1.58	22.11	42.5	14.2	90	33.4	137	16.55	5.60	410.9	1700
13	65	F	5.6	DM	65	1.58	26.04	40.7	13.7	91.7	32.8	117	23.45	6.77	442.5	850
14	69	M	7.4	DM	94.3	1.78	29.76	40.5	14.1	94	34.7	98	19.2	4.65	217.7	1275
15	62	M	3.8	DM	86	1.73	28.73	43.7	15	89	34.4	94	12	2.79	130.1	1700
16	67	M	8.4	DM	74	1.6	28.91	48.1	16.4	89	34.2	233	15	8.63	321.1	2125
17	71	M	7.2	DM	89.4	1.73	29.87	39.1	12.7	78	32.7	299	11.54	8.52	182.3	2550
18	68	M	4.3	DM	76	1.69	26.61	45.1	15.4	92	34.1	125	7.49	2.31	224	2550
19	37	M	6.4	DM	84	1.71	28.73	40.3	13.4	90.1	32.3	158	5.66	2.21	271.1	850

20	55	M	5.4	DM	82	1.78	25.88	47.2	16.2	91	34.4	181	15	6.70	406.4	2550
21	69	F	4.7	SRI	69.8	1.62	26.6	39.8	12.6	91	33.7	110	30	8.15	274.1	850
22	48	F	3.8	SRI	64	1.53	27.34	36.5	12.1	94	33	82	15.53	3.14	622	850
23	46	F	4.6	SRI	67.8	1.53	28.96	39.8	12.7	80	32.9	94	46.9	10.89	708.8	1275
24	60	F	3.4	SRI	70.2	1.59	27.77	46.4	15.9	94	34.2	92	18.93	4.30	142.9	1275
25	49	F	4.1	SRI	73	1.58	29.24	43.6	15	93	34.4	89.5	43	9.50	77.41	1275
26	66	F	4.2	SRI	74.8	1.62	28.5	41.1	14.1	88	34.3	93	14.89	3.42	170	1275
27	41	F	5.5	SRI	82	1.66	29.76	42.5	14.7	89.5	34.6	88	17.76	3.86	386.1	1275
28	54	F	3.9	SRI	62	1.58	24.84	40.9	13.9	93	33.9	110	21.96	5.96	474.9	1275
29	42	F	3.5	SRI	64.8	1.49	29.19	43.9	14.9	92.4	33.9	87	135.7	29.15	269.5	1700
30	59	F	3.7	SRI	66.2	1.55	27.55	43.4	14.6	92.2	33.8	109.7	15.5	4.20	300	1700
31	63	F	4.5	SRI	72	1.55	29.97	38.8	12.8	90	33	79.8	20.3	4.00	50	2125
32	62	F	4.5	SRI	73.5	1.64	27.33	44.9	15.1	89.6	33.6	95	31.28	7.34	500.4	2550
33	67	F	3.8	SRI	69	1.61	26.62	40.7	13.8	97	33.8	92	12.75	2.90	238.3	2550
34	58	F	3.9	SRI	71.4	1.63	26.87	42.4	14.34	87	33.83	104	12	3.08	583.8	2550
35	36	F	5.1	SRI	79	1.63	29.73	39.2	13.3	86	33.9	75	14.48	2.68	346.5	2550
36	62	F	4.8	SRI	72.1	1.61	27.82	41.8	14.1	86.5	33.7	100	18.05	4.46	244.6	2550
37	35	F	5.3	SRI	72.4	1.64	26.92	44.3	15	90	33.8	93	13.49	3.10	199.7	2125
38	67	F	5.1	SRI	70.5	1.57	28.6	33.9	11.9	92	35	107	16.23	4.29	225.6	2550
39	30	F	3.4	SRI	76.1	1.64	28.29	41.9	14.4	91.2	33.9	92.95	18.3	4.20	521	2125
40	51	M	4.1	SRI	91	1.75	29.71	47.5	15.7	90	33	84.6	20.1	4.20	225.2	2550