

Déficit de Vitamina B12 en consumo de Metformina e Inhibidores de Bomba de Protones

Vitamin B12 Deficiency in consumption of Metformin and Proton Pump Inhibitors

Juan Sebastián Frías Ordoñez ^a, Dayana Andrea Arjona Granados ^b, Julián David Martínez Marín ^c

- a. Médico. Especialista en medicina interna. Clínica de Marly. Bogota D.C. Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2735-2922>.
- b. Médica. Especialista en medicina interna. Clínica Colsanitas. Bogota D.C. Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6966-7725>.
- c. Médico. Especialista en gastroenterología. Hospital Universitario de La Samaritana E.S.E. Bogotá D.C. Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2405-464X>.

DOI: [10.22517/25395203.24762](https://doi.org/10.22517/25395203.24762)

Resumen

El espectro de enfermedades asociadas con la deficiencia de la vitamina B 12 es amplio y abarca desde la ausencia de síntomas hasta el síndrome de malabsorción, insuficiencia medular, o síntomas neurológicos acompañados de parestesias, mielopatía o neuropatía. Existe evidencia sugestiva que indica que el empleo de inhibidores de bomba de protones (IBP) a largo plazo puede disminuir los niveles séricos de vitamina B12. Igualmente, estudios previos han asociado el déficit de vitamina B 12 a consumo en dosis altas de metformina, sin embargo, el mecanismo por el cual se genera la descompensación no está claro. Se ha llegado a describir una asociación aditiva de la administración de inhibidores bomba de protones/ Antagonistas receptor Histamina - 2 y metformina, sugiriendo que promueven la malabsorción de Vitamina B 12. Ambas categorías de medicamentos son ampliamente utilizadas, y en muchos casos sin prescripción médica, y su uso no debería ser pasado por alto. Cuando están clínicamente indicados, su uso debería ser monitorizado debido a la posibilidad de malabsorción de vitamina B 12 y sus consecuencias. Por tanto, en este artículo se revisan aspectos generales sobre la vitamina B12 y el estado del arte sobre la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con consumo de metformina o uso de inhibidor de bomba de protones.

Palabras claves (DeCS): Vitamina B12; metformina; inhibidores bomba de protones; deficiencia; efectos adversos; interacciones farmacológicas

Abstract

The spectrum of diseases associated with vitamin B12 deficiency is broad, ranging from no symptoms to malabsorption syndrome, spinal cord injury, neurological symptoms accompanied by paresthesia, myelopathy, or neuropathy. There is suggestive evidence that long-term use of proton pump inhibitors (PPIs) can lower serum levels of vitamin B12. Additionally, previous studies have associated vitamin B12 deficiency with high doses consumption of metformin; however, the mechanism in which this occurs is not clear. An additive association between the administration of proton pump inhibitors / Histamine H2 receptor antagonists, and metformin has been described, which suggest that these promote vitamin B12 malabsorption. Both categories of drugs are widely used, in many cases without a prescription, and its use should not be overlooked. When clinically indicated, their use should be monitored in view of the possibility of vitamin B12 malabsorption and its consequences. This article aims to review general aspects of vitamin B12 and delve into the state of the art regarding vitamin B12 deficiency in patients with metformin and / or proton pump inhibitor consumption.

Key words (MeSH): Vitamin B12; Metformin; Proton Pump Inhibitors; Deficiency; Adverse effects; Drug Interactions.

Introducción

La vitamina B 12 o cobalamina (B12) es un cofactor para dos enzimas : la metionina sintetasa y la L-metilmalonil-coenzima A mutasa (1) . El espectro de enfermedades asociadas con la deficiencia de la vitamina B 12 es amplio y abarca desde la ausencia de síntomas hasta el síndrome de malabsorción , insuficiencia medular , o síntomas neurológicos acompañados de parestesias y signos de mielopatía o neuropatía (2,3).

Los inhibidores de bomba de protones (IBP) son los supresores más potentes de la secreción ácida gástrica, en dosis habituales, disminuyen la producción de ácido entre un 80 a 95 %. Estos medicamentos se encuentran dentro de los medicamentos más frecuentemente prescritos en el mundo. Usualmente, se utilizan en el tratamiento a largo plazo de diversos trastornos ácido pépticos que incluyen la enfermedad por reflujo gastroesofágico , las úlceras pépticas y los estados hiper secretores , como el síndrome de Zollinger Ellison (4). El uso a largo plazo de los IBP es eficaz y seguro. Sin embargo , hay evidencia sugestiva que indica que su empleo a largo plazo puede producir disminución de los niveles séricos de B 12 (2,3,5,6).

La prevalencia de deficiencia de vitamina B12 varía a nivel global entre 5.8

% al 30 % en pacientes con tratamiento a largo plazo con metformina (7,14). Identificar la deficiencia de vitamina B 12 es clínicamente relevante debido a las distintas condiciones que pueden asociarse con su presentación, como anemia megaloblástica, neuropatía, deterioro cognitivo, pérdida de memoria, irritabilidad, demencia, signos extrapiramidales y aumento del riesgo de osteoporosis (12, 14). Cabe señalar que el mecanismo por el cual el consumo de metformina se asocia al déficit de vitamina B12 no es claro.

Se ha llegado a describir una asociación aditiva de la administración de Inhibidores bomba de protones/ Antagonistas receptor Histamina - 2 y metformina, sugiriendo que promueven la malabsorción de Vitamina B 12. Ambas categorías de medicamentos son ampliamente utilizadas, y en muchos casos sin prescripción médica, y su uso no debería ser pasado por alto. Cuando están clínicamente indicados, su uso debería ser monitorizado debido a la posibilidad de malabsorción de vitamina B 12 y sus consecuencias (15). El reconocimiento y el tratamiento de la deficiencia de vitamina B12 es fundamental ya que es un desorden reversible (2). Por lo tanto, en este artículo se revisan aspectos generales de la vitamina B12 y el estado del arte sobre la deficiencia de vitamina B12 en pacientes con consumo de metformina o inhibidor de bomba de protones.

Metabolismo de la Vitamina B12

El ciclo de absorción de vitamina B12 inicia con la liberación de vitamina B12 unida a proteínas en los alimentos que requieren ácido gástrico y pepsina en el estómago. La vitamina B12 libre luego se une a la haptocorrina salival, que protege la vitamina B12 de los ácidos del estómago a medida que se transporta al intestino delgado. En el intestino delgado, la vitamina B12 se une al factor intrínseco producido por las células parietales gástricas. En el íleon, el complejo del factor intrínseco a la vitamina B12 se une al receptor específico conocido como cubilina en la mucosa ileal y se internaliza para posterior ser liberada a circulación (2,15,16).

Existe una segunda vía de absorción por difusión pasiva que se produce en todo el intestino y representa aproximadamente el 1% de la absorción total; esta vía no se ve afectada en la anemia perniciosa y justifica la terapia oral con vitamina B12 (2,15,16).

«La vitamina B 12 o cobalamina (B12) es un cofactor para dos enzimas : la metionina sintetasa y la L-metilmalonil-coenzima A mutasa.»



Se pierden 3-9 mcg de vitamina B12 en la bilis cada día, que se reabsorben en el íleon (circulación enterohepática) después de la absorción, la vitamina B12 se une a cualquiera de las 2 proteínas de transporte (transcobalamina o haptocorrina) para ser transportadas por todo el cuerpo (16).

La vitamina B12 unida a la Transcobalamina forma holotranscobalamina, la forma metabólicamente activa de la vitamina B12, que normalmente representa alrededor del 20% de los niveles plasmáticos totales de vitamina B12; solo la Transcobalamina puede facilitar la absorción en las células a través del endocitosis mediada por el receptor Transcobalamina.

La vitamina B12 unida a haptocorrina, es metabólicamente inactiva (no disponible para la captación celular) y típicamente representa el 80% -94% de la vitamina B12 plasmática endógena (17).

Los humanos generalmente tienen grandes reservas de vitamina B12 (aproximadamente 1-5 mg), por lo que la deficiencia por malabsorción o disminución de la ingesta puede no manifestarse durante varios años después del agotamiento de las reservas. El amplio espectro de manifestaciones clínicas puede explicarse por la variación genética y las comorbilidades adquiridas (15,16,18).

La vitamina B12 metabólicamente activa actúa como cofactor para dos reacciones enzimáticas que permiten la eritropoyesis y la mielinización. La reacción de metionina sintasa en el citoplasma, que permite la conversión de homocisteína en metionina y el reciclaje de 5-metil-tetrahidrofolato (THF) a N5,10 metilen-THF necesario para la generación de ácido timidílico, que luego se utiliza para la síntesis de ADN (16).

La segunda reacción enzimática corresponde a la reacción de metilmalonil CoA mutasa en las mitocondrias - conversión de metilmalonil CoA a succinil CoA, un precursor de la síntesis del grupo hem y ácidos grasos (15,16).

El bloqueo de la vía de homocisteína produce niveles elevados de homocisteína. El bloqueo de la ruta de la L-metilmalonil-coenzima A conduce a la hidrólisis del exceso de L-metilmalonil-coenzima A, lo que resulta en niveles elevados de ácido metilmalónico (15,16).

Son múltiples los procesos involucrados en lograr y mantener niveles normales de vitamina B12, el primero de ellos incluye la ingesta dietética adecuada de vitamina B12, siendo los microorganismos (bacterias y arqueas) la principal fuente de vitamina B12 en la naturaleza (3), también la hallamos en productos animales (carne, pescado y lácteos) o suplementos. Se debe mencionar que la dieta occidental contiene alrededor de 5-30 mcg de vitamina

B12 al día, de los cuales se absorben 1-5 mcg, la cantidad diaria recomendada varía de 0.4 mcg/día en bebés a 2.4 mcg / día en adultos, 2.6 mcg/día para mujeres embarazadas, y 2.8 mcg / día para mujeres lactantes. Alrededor de 1-5 mg son almacenados en el cuerpo, con aproximadamente la mitad almacenados en el hígado (18).

Abordaje clínico en déficit de Vitamina B12

La interrupción de un paso o más en el ciclo de absorción o transporte puede dar lugar a efectos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina B12. El efecto hematológico de la deficiencia de vitamina B12 es la anemia megaloblástica debido a la síntesis defectuosa de ADN. La maduración disincrónica del núcleo y el citoplasma produce una apoptosis intramedular de los precursores eritroides megaloblásticos (eritropoyesis ineficaz), que conduce a la hemólisis intramedular y a la liberación de lactato deshidrogenasa, macrocitos, anemia e hipersegmentación de neutrófilos en la sangre periférica. Adicionalmente, se presenta un aumento de la rigidez de la membrana de los glóbulos rojos que conduce a una reducción del 30% -50% en la vida útil de los glóbulos rojos (16,18).

Los efectos neurológicos pueden presentarse antes de que surjan los efectos hematológicos y pueden ocurrir en ausencia de complicaciones hematológicas, estos efectos se deben al inicio y mantenimiento defectuoso de la mielinización de neuronas centrales y periféricas. La materia blanca (tractos largos que se encuentran en las columnas posterior y lateral de la médula espinal), que contienen neuronas sensoriales que participan en la conducción de la vibración y la posición, son especialmente susceptibles a la desmielinización (18,19).

Ante la sospecha de deficiencia de vitamina B12 se debe realizar hemograma completo y frotis de sangre periférica, así como nivel sérico de vitamina B12, un nivel bajo puede confirmar el diagnóstico, pero el ensayo tiene una precisión diagnóstica limitada y los niveles de corte sugeridos varían (16). Por tanto, se debe considerar evaluar aumento de los niveles de ácido metilmalónico o de plasma total de homocisteína (recomendación débil) o disminución del nivel de holotranscobalamina (18). Si se confirma la deficiencia de vitamina B12 pero la etiología no está clara, puede ser necesario análisis adicionales de sangre para ayudar a identificar la causa subyacente (18).

Magnitud del problema

La vitamina B12, también llamada cobalamina, es un cofactor importante para la síntesis de ADN y el metabolismo celular. Los efectos clínicos más co-

munes de la insuficiencia de vitamina B12 son la anemia y la enfermedad del sistema nervioso desmielinizante. La causa más común de deficiencia severa de vitamina B12 es la anemia perniciosa que se debe a una pérdida del factor intrínseco de la gastritis atrófica autoinmune (18,19).

Otras causas de deficiencia de vitamina B12 incluyen: absorción gastrointestinal alterada debido a resección gástrica o ileal, medicamentos que interfieren con la absorción de vitamina B12 o afectan los niveles séricos, incluido el uso a largo plazo de antiácidos, antagonistas de los receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones (IBP) y metformina. Otros factores asociados son dietas vegana o vegetariana, estados que incluyen aumento de las necesidades de vitamina B12, como el embarazo y causas hereditarias de alteración en la absorción o metabolismo de vitamina B12 (15,18).

Las presentaciones varían ampliamente en tipo y gravedad, pero la deficiencia de vitamina B12 a menudo se presenta como: anemia macrocítica, con o sin síntomas (como fatiga o disnea), hallazgos neuropsiquiátricos como parestesias, trastornos de la marcha, déficits sensoriales, deterioro cognitivo leve, depresión o demencia (18,19). Se han reconocido alteraciones hematológicas, metabólicas y neurológicas en los pacientes con déficit de vitamina B12. Entre las manifestaciones a nivel hematológico se ha asociado a anemia megaloblástica, asociado a elevación de bilirrubinas de predominio indirecto, LDH elevada secundario a hemólisis intramedular, leucopenia y trombocitopenia (16).

La prevalencia de déficit de vitamina B 12 aumenta con la edad y es particularmente mayor en adultos mayores, por ejemplo, en un estudio descriptivo en Brasil fue del 17, 4% (20) . Los estudios realizados hasta el momento no han encontrado diferencias en la prevalencia del déficit de vitamina b 12 en cuanto al sexo (21,22).

Inhibidores de Bomba de Protones (IBP) en relación con el déficit de Vitamina B12

La inhibición de la secreción acida gástrica por parte de los IBP puede promover la malabsorción de cobalamina mediante distintos mecanismos (2,3) . Uno de ellos es elevación del pH intragástrico, el cual altera la extracción de la B12 de las proteínas de la dieta y a su vez la reducción del ácido gástrico altera la microbiota intestinal. También , puede predisponer al sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado , que a su vez incrementa el consumo bacteriano de B 12 (2,3). Otro mecanismo implicado en la reducción de los niveles de B12 en pacientes con uso de IBP es la reducción de la actividad de las

células parietales, que puede reducir la secreción del factor intrínseco (14).

El potencial de IBP para interactuar con otros medicamentos han hecho recalcar de múltiples mecanismos implicados . Las posibilidades incluyen la alteración de la absorción a través de cambios en pH gástrico y alteración del metabolismo hepático del medicamento a través de CYP2C19 y otras enzimas (23). La interacción con otras isoformas de CYP han sido documentadas, y varían entre los diferentes IBP, haciendo posible que las interacciones medicamentosas sean específicas de diferentes IBP (24).

Nies y cols, (2011) demostraron que los IBP pueden inhibir OCT1 , OCT2 , y OCT3 in-vitro a la mitad de la concentración inhibitoria mínima (IC50). Más allá de esto , los IBP afectan la absorción gastrointestinal de muchas clases de medicamentos por medio de alteración del pH gástrico (25). Estos hallazgos sugieren que la coadministración de metformina con IBP pueden causar interacciones medicamentosas.

En el 2010 Martínez et al. realizaron un estudio que calculó la prevalencia del déficit de vitamina B 12 en pacientes con gastritis crónica atrófica según los criterios de Sydney encontrando una prevalencia del 28% (22).

En la Universidad Nacional de Colombia, en el servicio de consulta externa de la clínica los Fundadores, se realizó un estudio descriptivo que incluyó pacientes con diagnóstico de enfermedad gastrointestinal y consumo de IBP, este reporto disminución de los niveles de B12 en los pacientes con consumo de IBP por más de 3 años correspondiente al 27,8%. No se han encontrado diferencias significativas entre el tipo de IBP ni las dosis utilizadas en cuanto a niveles de vitamina B12 (21).

Asociación del consumo de Metformina con déficit de vitamina B12

La metformina es un agente oral sensibilizante de la insulina y se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 como monoterapia o en terapia combinada. Su mecanismo de acción principal es disminuir la producción hepática de glucosa y la absorción de glucosa a partir del tracto gastrointestinal, e incrementar la sensibilidad a insulina y consumo periférico de glucosa (26) .

La metformina no es sometida a metabolismo hepático y es excretada sin cambios en la orina. Su consumo en el hígado es mediada por el transportador de cationes orgánico 1 (OCT1, por sus siglas en inglés, Organic Cation transporter 1). Las variaciones genéticas en OCT1 están asociadas con diferencias en la farmacocinética de la metformina (27); mientras que OCT2 se expresa en el riñón y contribuye a la eliminación renal de metformina (28,29).

La prevalencia de deficiencia de vitamina B 12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se ha considerado más alta respecto a pacientes no diabéticos (8,30,32). Sin embargo, los mecanismos relacionados no son bien establecidos. Alguna evidencia sugiere la hipótesis de que la metformina induce malabsorción de vitamina B12 debido a sobrecrecimiento bacteriano aumentado o modificación de la microbiota intestinal(31,33,34). Cabe señalar que la metformina interfiere con el potencial de acción de membrana dependiente de calcio y con la secreción de factor intrínseco - vitamina B12 per se. Desde que el complejo vitamina B 12- factor intrínseco retoma el receptor de superficie celular ileal es un proceso calcio dependiente, ambos mecanismos posiblemente causan una disminución en la absorción de vitamina B 12 (35,36) .

Hay estudios previos que han asociado el déficit de vitamina B 12 a consumo en dosis altas de metformina. DeFronzo y Goodman encontraron que si bien la metformina ofrece buen control glicémico, las concentraciones de vitamina B 12 pueden bajar hasta un 22% en comparación con placebo (37). Por otro lado, un ensayo clínico diseñado para examinar la relación temporal entre Metformina y vitamina B12 encontró una reducción del 19% en niveles de vitamina B 12 al ser comparada con placebo después de 4 años de tratamiento(38).

En un estudio de cohorte transversal comparó la prevalencia del déficit de vitamina B 12 en 231 pacientes con uso de metformina con 231 controles que asistían a consulta endocrinológica ambulatoria en un hospital público universitario en el sureste de Brasil, se reportó una prevalencia del 22,5% versus 7,4% en los controles. (30)

Sánchez et al. en un estudio de casos y controles realizados en dos centros de atención primaria de Santiago de Chile en adultos mayores encontró 1,9 veces más riesgo de déficit de vitamina B 12 en los pacientes con consumo de Metformina. El promedio de consumo de Metformina fue de 1954 mg por día (39).

En cuanto a la duración del uso de Metformina, se han descrito resultados variables, llegando a describir déficit de vitamina B12 desde tres a cuatro meses después del inicio de tratamiento (11,35). Sin embargo, de acuerdo a reportes más recientes, la deficiencia de vitamina B12 ocurre solo después de 5 a 10 años de uso de la metformina (31), esta demora en el tiempo de instauración de deficiencia de vitamina B12 puede deberse a almacenamiento significativo de esta vitamina a nivel hepático (40,41).

El uso simultáneo de metformina con inhibidores de bomba de protones

o antagonistas de receptores de histamina-2, se asocia con acidez gástrica reducida, con un rol predisponente para malabsorción de vitamina B12. Ambos medicamentos disminuyen la secreción ácida en la célula parietal, el cual es requerido para el clivaje de la vitamina B 12 a partir de la dieta. (1,42,43). Algunos otros estudios , como el realizado por Nervo y cols (12) demostró que no hay asociación entre los niveles séricos de vitamina B 12 y el uso de omeprazol . Sin embargo, considerando el efecto aditivo entre la administración de inhibidores de bomba de protones/ antagonistas - H2 y metformina, se debe tener precaución al momento de administrar estos dos medicamentos.

Conclusiones

Cada vez se describe mejor la plausibilidad biológica en relación a los efectos de los inhibidores de las bombas de protones de modo concomitante con metformina para reducción en los niveles séricos de vitamina B12.

El consumo prolongado de Inhibidores de bomba de protones se relaciona con una disminución en los niveles séricos de vitamina B12 y con una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina B12. También, es necesario considerar la posibilidad de déficit de absorción de vitamina B12 en los pacientes en tratamiento con metformina.

Se debe resaltar la importancia de la revisión de los fármacos que toman nuestros pacientes y sus efectos secundarios ante la aparición de síntomas, antes de añadir un nuevo fármaco o recurrir a pruebas complementarias.

Se requieren más estudios para establecer qué tanto se altera la concentración de Vitamina B12 sérica en pacientes en tratamiento con inhibidor de bomba de protones o Metformina durante cierto período de tiempo.

Correspondencia electrónica: jsfriaso@unal.edu.co.encephalitis

Referencias

1. Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol.* 2004;57(4):422–8.
2. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med.* 2013;368(2):149–60.
3. Marcuard SP, Albernaz L, Khazanie PG. Omeprazole therapy causes malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12). *Ann Intern Med.* 1994;120(3):211–5.
4. Herszényi L, Bakucz T, Barabás L, Tulassay Z. Pharmacological Approach to Gastric Acid Suppression: Past, Present, and Future. *Dig Dis.* 2020;38(2):104–11.
5. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(11):1110–21.
6. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do Acid-Lowering Agents Affect Vitamin B12 Status in Older Adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9(3):162–7.

7. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Topolski R. The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(5):528–34.
8. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn J V., Oakley GP. Association of biochemical B 12 deficiency with metformin therapy and vitamin B 12 supplements: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care.* 2012;35(2):327–33.
9. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DAD. Vitamin-B12 Status of Patients on Long-term Metformin Therapy. *Br Med J.* 1971;2(5763):685.
10. Hermann LS, Nilsson B, Wettre S. Vitamin B12 status of patients treated with metformin: A cross-sectional cohort study. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2004;4(6):401–6.
11. Leung S, Mattman A, Snyder F, Kassam R, Meneilly G, Nexo E. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients. *Clin Biochem [Internet].* 2010;43(9):759–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2010.02.011>
12. Nervo M, Lubini A, Raimundo F, Moreira Faulhaber GA, Leite C, Moura Fischer L, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(1):46–9.
13. De Groot-Kamphuis et al. Vitamin B12 Deficiency Among Type 2 Diabetes Patients Using Metformin. *Neth J Med.* 2013;71(7):386–90.
14. Ko SH, Ko SH, Ahn YB, Song KH, Han K Do, Park YM, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci.* 2014;29(7):965–72.
15. Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3.
16. Salinas M, Flores E, López-Garrigós M, Leiva-Salinas C. Vitamin B12 deficiency and clinical laboratory: Lessons revisited and clarified in seven questions. *Int J Lab Hematol.* 2018;40(December 2017):83–8.
17. Stabler SP. Vitamin B 12 Deficiency. 2013;5.
18. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496–513.
19. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. *BMJ.* 2014;349(September):1–10.
20. Martinho KO, Tinôco ALA, Ribeiro AQ. Prevalencia y factores asociados a la deficiencia de vitamina B12 en ancianos de Viçosa/Mg, Brasil. *Nutr Hosp.* 2015;32(5):2162–8.
21. Regino WO. Déficit de vitamina B 12 asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones Vitamin B 12 Deficiency Associated with Consumption of Proton Pump Inhibitors. 2017;197–201.
22. Marín JDM, Riveros SCH, Tovar MHR. Niveles de vitamina B12 en pacientes colombianos con gastritis crónica atrófica. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2010;25(3):261–4.
23. 23. Ogawa R, Echizen H. Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(8):509–33.
24. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: An update. *Drug Saf.* 2014;37(4):201–11.
25. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: Is pH-dependent solubility the achilles heel of targeted therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(2):203–13.

26. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: An update. *Ann Intern Med.* 2002;137(1):25–33.
27. Shu Y, Brown C, Castro RA, Shi RJ, Lin ET, Owen RP, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1, OCT1, on metformin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83(2):273–80.
28. Song IS, Shin HJ, Shim EJ, Jung IS, Kim WY, Shon JH, et al. Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):559–62.
29. Chen Y, Li S, Brown C, Cheatham S, Castro RA, Leabman MK, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 on the renal elimination of metformin. *Pharmacogenet Genomics.* 2009;19(7):497–504.
30. I CPD, Oliveira A, li R, Fernanda M, Castellar M, Iii P, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin : a cross-sectional study Prevalência de deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos do tipo 2. 2016;134(6):473–9.
31. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(1):156–61.
32. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: Systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):8–13.
33. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: A guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.* 1999;159(12):1289–98.
34. Caspary WF, Zavada I, Reimold W, Deuticke U, Emrich D, Willms B. *Diabetologia.* 1977;193:187–93.
35. Bauman WA, SHAW S, JAYATILLEKE E, SPUNGEN AM, HERBERT V. Increased Intake of Calcium Reverses Vitamin B 12 Malabsorption Induced by. *Clin care/education/nutrition.* 2000;23(9):1227–31.
36. Adams JF, Clark JS, Ireland JT, Kesson CM, Watson WS. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia.* 1983;24(1):16–8.
37. DeFronzo RA GA. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med.* 1995;333(4):541–9.
38. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Van Der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2010;340(7757):1177.
39. Hugo Sánchez R, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Ángel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutr Hosp.* 2014;29(6):1394–400.
40. Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med.* 2006;166(18):1975–9.
41. Carmel R. C Urrant C Oncepts in. *New York.* 2000;(1):357–75.
42. Ruscin JM, Lee R, li P, Valuck RJ. Vitamin B 12 Deficiency Associated with Histamine 2 -Receptor Antagonists and a Proton-Pump Inhibitor CONCLUSIONS : 2002;36.
43. Long AN, Atwell CL, Yoo W, Solomon SS. Vitamin B12 deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use. *Diabetes Care.* 2012;35(12).