

I medici farebbero bene a pensare di monitorare più regolarmente i livelli di vitamina B12 dei loro pazienti diabetici che stanno assumendo metformina. Lo si evince da nuovi dati dello studio HOME (Hyperinsulinaemia: the Outcome of Its Metabolic Effects) che dimostrano come la deplezione della vitamina B12 sia legata alla neurotossicità.

I nuovi risultati dello studio, presentati al trecento congresso della European Association for the Study of Diabetes (EASD) a Vienna, dimostrano che il trattamento con metformina ha aumentato i livelli sierici di acido metilmalonico (MMA), il biomarker gold standard della carenza tissutale di vitamina B12, e che tale aumento a sua volta era associato alla neuropatia diabetica, misurata mediante uno score validato.

"Avevamo già dimostrato in precedenza che la metformina provoca una carenza di vitamina B12 (< 150 pmol/l), con un number needed to harm di 14 dopo 4,3 anni" ha detto il primo autore del lavoro, Mattijs Out del Bethesda Diabetes Research Center di Hoogeveen, in Olanda, riferendosi ai risultati originali dello studio (pubblicato sul British Medical Journal nel 2010).

"Oggi ho mostrato che la metformina aumenta i livelli di MMA progressivamente nel tempo e in modo dose dipendente" ha aggiunto il ricercatore. "La metformina ha due effetti opposti sulla neuropatia" ha continuato Out "un effetto neuroprotettivo ottenuto attraverso il miglioramento del controllo glicemico e un effetto neurotossico, inducendo una deplezione di vitamina B12".

Il ricercatore ha osservato che la metformina, con oltre 100 milioni di prescrizioni all'anno, rimane il caposaldo della terapia del diabete di tipo 2 e quindi pone molti pazienti a rischio di carenza di vitamina B12 e delle sue conseguenze.

Le attuali linee guida dell'American Diabetes Association e dell'EASD menzionano la carenza di vitamina B12 come un possibile svantaggio dell'uso di metformina, ma non arrivano al punto di dare raccomandazioni specifiche a causa della mancanza di prove sulla necessità di eseguire uno screening di routine dei livelli di vitamina B12 o sulla necessità di dover prescrivere integratori di vitamina B12.

"Le conseguenze della carenza di vitamina B12, come la neuropatia o alterazioni mentali, potrebbero essere profonde" ha detto Out. Inoltre, ha osservato il ricercatore, le variazioni indotte dal deficit di vitamina B12 potrebbero essere difficili da diagnosticare perché potrebbero essere attribuite alla vecchiaia o al diabete stesso e potrebbero diventare irreversibili, se non controllate. La diagnosi e la gestione della carenza di vitamina B12, in teoria sono "facili, economiche ed efficaci", ha detto Out, aggiungendo, tuttavia, che sarebbe necessario un nuovo studio per stabilire se lo screening del deficit di vitamina B12 o la supplementazione rappresenterebbero l'approccio migliore.

L'analisi presentata al congresso EASD ha coinvolto 390 pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina e trattati in contemporanea con metformina 850 mg o un placebo fino a tre volte al giorno per 52 mesi. Nell'arco di 4,3 anni di follow-up, i pazienti sono stati sottoposti 17 volte a misurazioni dell'HbA1c e dei punteggi della neuropatia e sei volte a misurazioni dei

livelli di MMA.

L'uso di metformina è risultato associato a un aumento significativo nel corso dello studio dei livelli di MMA pari a 0,039 micromol/l rispetto al placebo (P = 0,001; IC al 95% 0,019-0,055).

Anche se non è emersa alcuna differenza significativa nei punteggi della neuropatia tra il gruppo trattato con metformina e il gruppo placebo, si è visto che l'ipoglicemizzante ha avuto un effetto benefico sulla riduzione del punteggio della neuropatia riducendo i livelli di HbA1c e, contemporaneamente, un effetto negativo sul punteggio della neuropatia aumentando i livelli di MMA.

Nel complesso, la metformina è risultata associata a un aumento di 0,25 punti del punteggio della neuropatia, indice del fatto che l'effetto netto del farmaco sulla neuropatia è negativo, dato che punteggi più alti significano una neuropatia peggiore.

Il moderatore della sessione, Guntram Schernthaner, dell'Università di Vienna, ha detto che nel suo centro si usa la metformina da 30 anni, ma non la si è mai utilizzata con un dosaggio così alto. "Abbiamo sospettato più volte la carenza di vitamina B12 e in molti casi l'abbiamo misurata, ma non abbiamo mai trovato una correlazione. Secondo me questi dati non sono abbastanza robusti. Ci vorrebbe un ampio database per verificare quanto è frequente questa carenza" ha detto il professore. Il prossimo passo, ha suggerito l'esperto, sarebbe quello di eseguire un ampio studio, forse su almeno 2000 utilizzatori di metformina, per valutare quale sia l'effettiva incidenza del deficit di vitamina B12.

Schernthaner ha anche aggiunto che si può misurare la vitamina B12 se si sospetta che via sia un carenza, ma la questione chiave è se si debba fare o meno uno screening di routine di questa carenza. Prima di raccomandarlo, tuttavia, bisogna dimostrare che si tratta di un effetto reale, ha sottolineato il moderatore.

Out ha concordato sul fatto che uno studio più ampio sarebbe l'ideale e ha ammesso che l'entità dell'effetto evidenziata dall'analisi da lui presentata è piccola. Tuttavia, ha sottolineato, dato il gran numero di pazienti che assumono il farmaco a livello globale, potenzialmente "molti pazienti sono a rischio".

Il ricercatore ha aggiunto che, forse, con uno screening generale non si riuscirebbe a evidenziare un effetto diretto della metformina sulla neuropatia per via del suo effetto protettivo attraverso il miglioramento del controllo glicemico. Per questo motivo, ha detto, la neuropatia indotta da vitamina B12 potrebbe non essere vista, ma misurare l'MMA, ove possibile, potrebbe essere una soluzione.

M. Out, et al. Metformin, methylmalonic acid and the risk of neuropathy: a randomised placebo-controlled trial. EASD 2015; abstract 220.

[leggi](#)

da [PHARMASTAR](#)