

Metformin a deficit vitamínu B₁₂ – vlastní pozorování z klinické praxe

Dana Weberová^{2,3}, Pavel Weber^{1,2}, Hana Meluzínová²

¹Všeobecná interní klinika LF MU a FN, Brno

²DIASTOP, diabetologická a interní ambulance, Brno

³Interní gastroenterologická klinika LF MU a FN, Brno

Úvod: Dlouhodobé užívání metforminu může vést vedle zažívacích potíží, ke vzniku laktátové acidózy, zhoršení renálních funkcí i k deficitu vitamínu B₁₂ (VB₁₂). Cílem naší práce bylo poukázat na rizikovost dlouhodobého užití metforminu zejména ve vyšších dávkách na konkrétním souboru námi léčených diabetiků 2. typu.

Pacienti a metodika: V roce 2024 bylo celkem v diabetologické ambulanci Diastop, s.r.o., (NZZ – nestátní zdravotnické zařízení) dlouhodobě léčeno 2 136 diabetiků 2. typu (T2DM), a to 1 111 mužů a 1 025 žen. Jejich věk byl 72,7 ± 12,5 roků. Z nich 70 % bylo ≥ 65 roků a 12,6 % ≥ 80 roků. Z nich bylo v roce 2024 pouze diabetickou dietou léčeno 12 % (věku 74,5 ± 10,6 roků). Preparáty PAD, inkretinovými mimetiky nebo inzulinem v roce 2024 bylo léčeno celkem 1 880 diabetiků 2. typu (88 %) průměrného věku 72,3 ± 10,7 roků. Šlo o retrospektivní studii.

Výsledky: Sledovanými parametry byly věk, trvání diabetu, hodnocení polyneuropatie, základní biochemické a hematologické vyšetření (krevní obraz), VB₁₂, folát a homocystein (u nemocných s metforminem). Metforminem bylo dlouhodobě léčeno (ve studii nejméně posledních 6 měsíců) 522 osob – 250 žen a 272 mužů věku 68,8 ± 10,4 roků. Z nich 24 % bylo ≥ 65 roků a 5 % ≥ 80 roků. Výrazný pokles hladiny VB₁₂ pod 148 pmol/l jsme našli 81krát (15,5 %); hraniční výsledek v pásmu 148–221 pmol/l u 157 jedinců (30,1 %).

Závěr: Naše sdělení ve shodě s literaturou na souboru našich pacientů poukazuje na riziko rozvoje deficitu VB₁₂ ve vztahu k denní dávce metforminu. Podobně i věk by měl vždy být brán v úvahu jako další potencionálně rizikový faktor s respektováním všech kontraindikací a možných lékových interakcí. U diabetiků s deficitem VB₁₂ jsme nenalezli závažné klinické projevy (anémie atp.).

Klíčová slova: diabetes 2. typu, metformin, doba a dávka užití metforminu, deficit vitamínu B₁₂.

Metformin and vitamin B₁₂ deficiency – own observations from clinical practice

Introduction: Long-term use of metformin can lead to digestive problems, lactic acidosis, and deterioration of renal function, as well as vitamin B₁₂ deficiency. The aim of our work was to point out the risk of long-term use of metformin, especially in higher doses, in a specific group of patients with type 2 diabetes treated by us.

Patients and methodology: In 2024, a total of 2,136 patients with type 2 diabetes (T2DM) were treated in the diabetes outpatient clinic Diastop, i. e. d. (non-state health-care facility) a long time – 1,111 men and 1,025 women. Of these, 70 % were ≥ 65 years old and 12.6 % were ≥ 80 years old. Their age was 72.7 ± 12.5 years. Of these, 12 % (age 74.5 ± 10.6 years) were treated with a diabetic diet alone in 2024. A total of 1,880 patients with T2DM (88 %) with an average age of 72.3 ± 10.7 years were treated with OAD preparations, incretin mimetics or insulin in 2024. It was a retrospective study.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2025;39(2):72-76

<https://doi.org/10.36290/far.2025.033>

Článek přijat redakcí: 17. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 9. 6. 2025

prof. MUDr. Pavel Weber, CSc.

weber.pavel@fnbrno.cz

Results: The monitored parameters were age, duration of diabetes, assessment of polyneuropathy, basic biochemical and hematological examination (blood count), VB₁₂, folate and homocysteine (in patients with metformin). Metformin was treated long-term (in the study for at least the last 6 months) by 522 people – 250 women and 272 men aged 68.8 ± 10.4 years. Of these, 24 % were ≥ 65 years old and 5 % were ≥ 80 years old. A significant decrease in VB₁₂ levels below 148 pmol/l was found in 81 cases (15.5 %); a borderline result in the range of 148–221 pmol/l in 157 individuals (30.1 %).

Conclusion: Our report, in agreement with the literature, on our patient population points to the risk of developing VB₁₂ deficiency in relation to the daily dose of metformin. Similarly, age should always be taken into account as another potential risk factor, respecting all contraindications and possible drug interactions. We did not find any serious clinical manifestations (anemia, etc.) in T2DM patients with VB₁₂ deficiency.

Key words: type 2 diabetes, metformin, duration and dose of metformin use, vitamin B₁₂ deficiency.

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je chronické a pozvolna progredující onemocnění. Možnosti jeho kompenzace se během let postupně zhoršují přes všechnu snahu lékařů používajících moderní diagnostické i terapeutické postupy (1, 2). Jeho medicínský i celospolečenský význam v posledních desetiletích stoupá jak díky rostoucí prevalenci DM, tak i díky četnosti a závažnosti pozdních komplikací, jejichž výskyt také roste s prodlužující se střední délkou života (3, 4).

V současnosti jsme svědky permanentního prodlužování střední délky života spojeného s masivní geriatrizací medicíny a seniorizací populace, a to nejen v průmyslově vyspělých zemích, ale doslova na celé planetě (3, 5). Vedle této zásadní demografické skutečnosti pozorujeme celosvětově pandemii obezity a diabetu mellitu, zejména 2. typu (T2DM) (6, 7). V posledních 3 dekádách se jejich počet více než zdvojnásobil u T2DM (8) a ztrojnásobil u obezity (9). Pochopitelně velmi výraznou část budou tvořit především diabetici vyššího věku (3, 4, 10, 11).

Pestrá škála metabolických, smyslových, makro – i mikrovaskulárních změn doprovází výskyt DM ve stáří a přispívá ke zkrácení šance dalšího aktivního života. Celkový vliv komorbidit na průběh onemocnění starších diabetiků je zcela zásadní. Stoupající věk u DM bývá navíc spojen s častější hospitalizací a delším pobytem na lůžku obecně.

Metformin stále představuje antidiabetikum 1. volby u nemocných s T2DM, přestože od jeho objevu uplynulo již více než 100 let (12). V léčbě je v této indikaci úspěšně používán více než 60 roků (13). Snižuje hladinu glukózy snížením jaterní glukoneogeneze, poklesem střevní absorpce glukózy a jako inzulinový senzitizer zvyšuje její vychytávání ve svalch (14).

Dlouhodobé užívání metforminu může vést vedle zažívacích potíží, ke vzniku laktátové acidózy, zhoršení renálních funkcí i k deficitu vitamínu B₁₂ (15, 16). Možný nedostatek vitamínu B₁₂ (VB₁₂) při léčbě metforminem nabývá celosvětově na významu, zejména ve světle stále rostoucí populace jedinců s T2DM, prediabetu, inzulinové rezistence a syndromu polycystických ovarií (17, 18).

Cílem naší práce bylo poukázat na rizikovost dlouhodobého užití metforminu, zejména ve vyšších dávkách na konkrétním souboru námi dlouhodobě léčených diabetiků 2. typu.

Pacienti a metodika

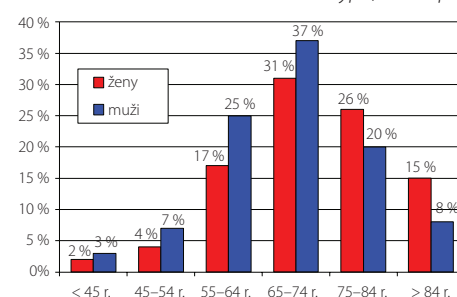
Od roku 2011 do prosince 2024 bylo v naší ambulanci dlouhodobě sledováno a léčeno v tomto časovém období okolo 2 000 diabetiků. V roce 2024 to bylo celkem 2 562 nemocných s diabetem, případně metabolickým syndromem s poruchou glukózové tolerance, kteří pocházeli z přílehlé spádové oblasti města Brna, kde žije cca 25 000 obyvatel. Epidemiologicky poukazuje toto číslo na 10% prevalenci DM v této spádové oblasti. Z tohoto počtu bylo s T2DM 2 136 (1 111 mužů a 1 025 žen). Jejich věk byl $72,7 \pm 12,5$ roků. Z nich bylo v roce 2024 pouze diabetickou dietou léčeno 12 % (věku $74,5 \pm 10,6$ r.). Preparáty PAD, inkretinovými mimetiky nebo inzulinem v roce 2024 bylo léčeno celkem 1 880 diabetiků 2. typu (88 %) průměrného věku $72,3 \pm 10,7$ r. Byli mladší oproti diabetikům léčeným pouze dietou ($t = 3,174$; $p < 0,01$). Věkové složení všech T2DM v procentech zachycuje graf 1. Ze všech dispenzarizovaných diabetiků bylo ve věku ≥ 65 r. 70 % a nad 80 r. 12,6 %.

Graf 2 zachycuje základní přehled užití léčby T2DM v 2024.

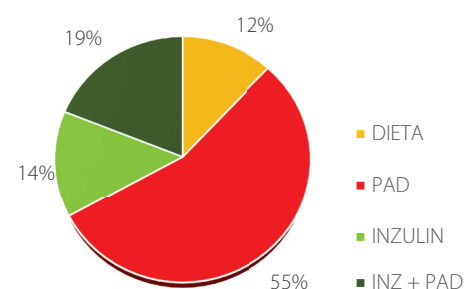
Z nich bylo 65 % léčeno perorálními antidiabetiky nebo inkretinovými mimetiky. Struktura jejich užití u T2DM mimo inzulinu zobrazuje graf 3. Metformin byl mezi nimi zastoupen u 52 % léčených, z toho v monoterapii u 58 %; kde byl použit metformin, a u zbytku (42 %) byl užit v kombinaci s dalším antidiabetikem.

Trvání T2DM od zjištění bylo $13,2 \pm 11,7$ r. Počet dlouhodobě užívaných léků byl $5,9 \pm 2,9$. Z pozdních komplikací v roce 2024 byla přítomna chronická renální insuficience (CHRI) v různé formě (od mikroalbuminurie až po těžkou chronickou renální insuficienci, včetně dialýzy) u 35 %; diabetická retinopatie u 17,4 % a syndrom diabetické nohy (včetně diabetické

Graf 1. Věkové složení diabetiků 2. typu, Diastop



Graf 2. Základní přehled užití léčby u 2 136 – T2DM – v 2024



DIETA – jen diabetická dieta; PAD – perorální antidiabetika; INZ – inzulin (KIL – klasická inzulinová léčba a IIL – intenzifikovaná inzulinová léčba); inzulin + PAD

polyneuropatie, diabetické angiopatie a různých defektů, vředů a amputací v anamnéze na dolních končetinách) u 20,5 %.

Obézní s BMI ≥ 30 byly častěji ženy než muži (57,0 % vs. 55,2 % – bez statistické významnosti rozdílu), morbidní obezita (BMI ≥ 40) byla v poměru 10,9 % vs. 6,7 % (opět vyšší u žen, $\chi^2 = 9,760$; $p < 0,005$).

Všechny výpočty jsme prováděli na PC, kde je celý soubor uložen v záznamové databázi. Ke statistickému zhodnocení základních statistických dat (průměry a směrodatné odchylky) výsledků všech analýz byly použity: Studentův t-test a chi-kvadrát.

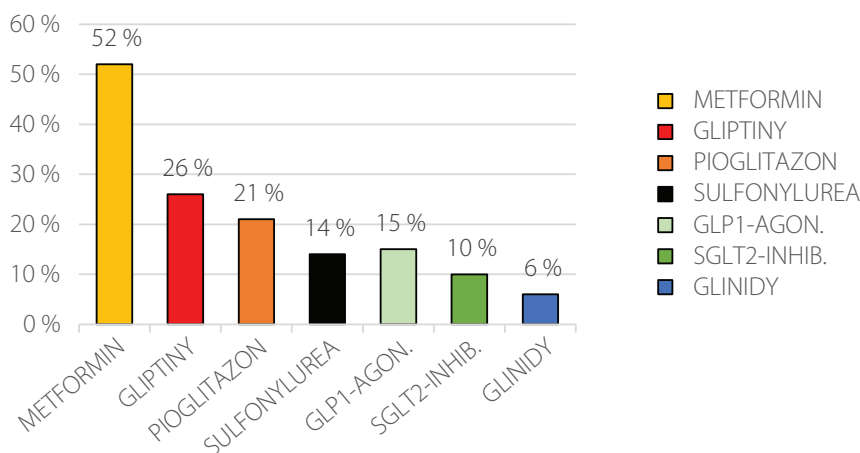
Výsledky

Průřezová kohortní studie byla zaměřena na vyhodnocení rizika poklesu hladin VB₁₂ při léčbě metforminem během roku 2024. Sledovanými parametry byly věk, trvání diabetu, hodnocení polyneuropatie, základní biochemické a hematologické vyšetření (krevní obraz). Tab. 1 zachycuje základní charakteristiku a výsledky všech T2DM s a bez metforminu: věk (se zohledněním jedinců nad 65 a 80 roků), BMI, prevalence obezity III. st., obvod pasu, věk zjištění T2DM, trvání T2DM, přítomnost polyneuropatie, HbA_{1c}, počet aktuálně užívaných léků, hemoglobin (a to včetně statistické významnosti rozdílu obou souborů).

Metforminem bylo dlouhodobě léčeno (ve studii nejméně posledních 6 měsíců) 522 osob (Tab. 2) – 250 žen a 272 mužů věku 68,8 ± 10,4 r. Z nich bylo ≥ 65 roků 24 % a ≥ 80 r. 5 %. Pacienti s anamnézou gastrektomie, kolektomie, IBD nebo perniciózní anémie byli vyloučeni.

Průměrná hladina VB₁₂ v souboru všech 522 diabetiků na metforminu je zachycena v Tab. 2. Výrazný pokles hladiny VB₁₂ pod 148 pmol/l jsme našli u 81 jedinců (15,5 %; $p < 0,01$); hraniční výsledek v pásmu 148–221 pmol/l u 157 jedinců (30,1 %; $p < 0,01$ proti normálu). Velmi významný pokles VB₁₂ pod 100 pmol/l jsme zjistili 26krát (75,5 ± 19,3 pmol/l). V optimálním pásmu mělo hladinu VB₁₂ na dlouhodobé terapii metforminem 54,4 %. Tyto hladiny mají statisticky významný rozdíl u 81 diabetiků s poklesem VB₁₂. Dále Tab. 2 zachycuje snížený folát a zvýšený homocystein. Zvýšený homocystein může přesněji předpovídat deficit VB₁₂ ve tkáních. Jeho zvýšení souvisí se zvýšeným rizikem kardiovaskulárních chorob, kognitivních

Graf 3. Struktura užití neinzulinové antidiabetické léčby v monoterapii nebo kombinacích u 1 385 pacientů – T2DM mimo inzulinu, Diastop 2024



Tab. 1. Základní charakteristika pacientů a výsledky bez a s léčbou metforminem: věk, zjištění T2DM, vznik, trvání (vše roky), HbA_{1c} (IFCC – mmol/mol), užívané léky BMI, obvod pasu a další

	Met. -	Met. +	T-test
Počet	1020 (48 %)	1116 (52 %)	
Věk průměr (roky)	74,3 ± 10,7	72,3 ± 11,1	
Σ T2DM ≥ 65 r.	76 %	24 %	
Σ T2DM ≥ 80 r.	18,5 %	5 %	
BMI	30 ± 9,7	32,7 ± 5,8	P < 0,01
Obezita III. st.	6,8 %	13,6 %	
Obvod pasu (cm)	101,1 ± 16,1	108 ± 19,0	P < 0,01
Zjištění T2DM	55,8 ± 11	52,6 ± 11,6	P < 0,01
Trvání T2DM (roky)	11,9 ± 11,6	15,0 ± 8,7	P < 0,01
Polyneurop.	15,6 %	20 %	
HbA _{1c}	57,6 ± 14,5	51,9 ± 13,0	P < 0,01
Σ léky	5,5 ± 3,0	6,2 ± 2,9	P < 0,01
Hemoglobin (g/l)	145 ± 16,9	139 ± 24,2	P = NS

Tab. 2. Diabetici dlouhodobě na metforminu podle hladiny vitamínu B₁₂: normální, hraniční a snížená hladina (** $p < 0,01$), absolutní a relativní počet, snížený folát a zvýšený homocystein

	Vit. B ₁₂ v normě (> 221 pmol/l)	Vit. B ₁₂ hraniční 148–221 pmol/l	Vit. B ₁₂ snížený < 148 pmol/l
Absolutní počet diabetiků	284	157	81
Relativní počet diabetiků	54,4 %	30,1 %	15,5 %
Vitamin B ₁₂	361,0 ± 159,1 **	185,6 ± 20,7	110,6 ± 29 **
Folát snížený	5 %	8 %	37,5 %
Homocystein zvýšený	20 %	35 %	75 %

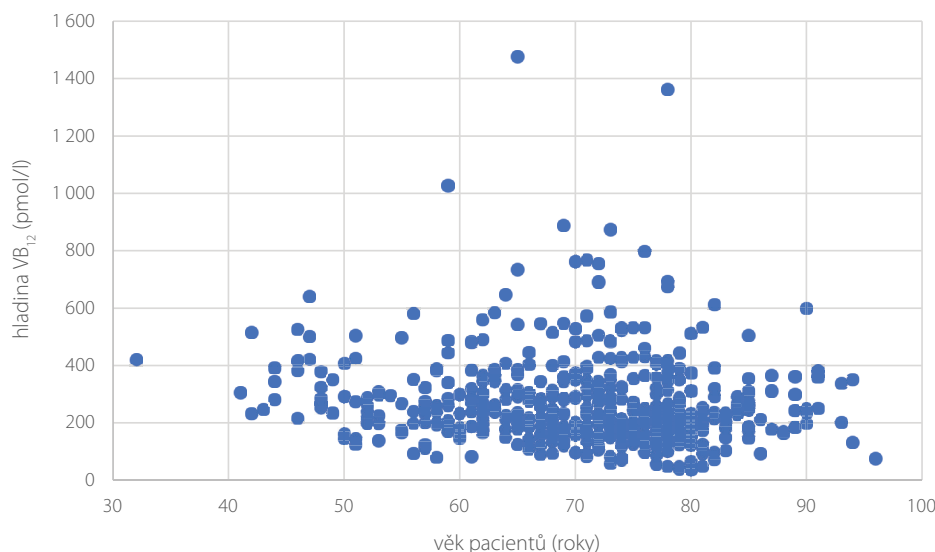
poruch, chronických nemocí ledvin i rakoviny. Byl zvýšený u 75 % diabetiků (s metforminem) s nízkým VB₁₂ v séru oproti 20 %, kde byl VB₁₂ v pásmu normy. Folát byl snížený u 5 % s normální hladinou VB₁₂, zatímco u snížené hladiny VB₁₂ byl snížený u 37,5 %.

Graf 4 formou XY bodového grafu zachycuje u jedinců s T2DM na metforminu rozložení vztahu věku v souboru (osa x) a hladiny VB₁₂ (osa y) – koeficient korelace neproказuje jejich vztah ve smyslu regresního vztahu ($r = -0,123$). Roky dlouhodobého užívání metforminu neměly u našich nemocných vliv na pokles VB₁₂,

u skupiny s poklesem VB₁₂ (81 osob), zatímco denní dávka ano ($p < 0,05$), jak ukazuje Tab. 3.

Diskuze

Medikamentózní léčba T2DM je užita tam, kde by dietní a režimová opatření byla nedostačující. Základním předpokladem možného použití neinzulinových preparátů je zachovaná inzulinová sekrece. Klíčovou roli při jejich výběru bude sehrávat vedle jejich efektu, kardiovaskulární (KV) a renální bezpečnost, komorbidit, věk, riziko hypoglykemie, obezita a v neposlední řadě i cena (1, 2, 19).

Graf 4. Bodový graf zachycující věk pacientů s T2DM (osa x) a hladinu VB₁₂ (osa y) v našem souboru**Tab. 3.** Roky užívání metforminu a denní dávka po dobu nejméně 6 měsíců podskupiny 81 osob se níženou hladinou VB₁₂ (**p* < 0,05)

Roky užití met.	< 10 roků	10–20 roků	≥ 20 roků
Počet v %	5,2 %	6 %	3,4 %
Denní dávka met.	< 1 000 mg/d.	1 000–2 000 mg/d.	≥ 2 000 mg/d.
Počet v %	2 %	4,5 % *	7,8 %

I u našeho souboru nemocných s T2DM v případě užití antidiabetické medikace šlo u 52 % z nich o metformin (Tab. 1).

Metformin si stále udržuje svoje dominantní postavení mezi antidiabetiky u T2DM, ve správné indikaci obstál ve zkoušce času a je stále používán v monoterapii nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky či inzulinem. Metformin je devátým nejčastěji předepisovaným lékem na světě. Odhaduje se, že tento lék dostává nejméně 120 milionů diabetiků.

Jeho použití v klinické praxi stále stoupá s ohledem na jeho vysokou efektivitu, snadnou dostupnost a relativně nízkou cenu (20). Patří mezi léky 1. volby, které představují zlatý standard (zejména u obézních diabetiků). Metformin – působí extrapankreaticky snížením glukoneogeneze v játrech, zvýšením glykogeneze a glukózové utilizace v tukové i svalové tkáni, omezením střevní absorpce, zlepšením dyslipidemie. Naše výsledky (graf 3), kde jeho užití činilo 52 % nemocných, jsou v plné shodě s doporučeními jiných autorů (6, 7, 13). Metformin je vhodný u obézních diabetiků, neboť působí i mírně anorekticky (21). Hypoglykemii nevyvolává. Je možno jej kombinovat s DPP4 inhibitory, pioglitazonem, sulfonylureou (SU), metiglinidy i inzulinem. Mezi kontraindikace jeho použí-

tí bude patřit: závažné renální selhání (eGFR < 0,5 ml/s); akutní stavy vyvolávající potenciálně změnu renálních funkcí jako dehydratace, těžká infekce, šok; onemocnění, která mohou vyvolávat tkáňovou hypoxii (akutní nemoc nebo akutní zhoršení chronické) jako dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, prodělaný infarkt myokardu, šok, porucha funkce jater atp. Nezbytné jsou pravidelné kontroly renálních funkcí, aby byla včas odhalena případná preexistující renální insuficience. Dále je nezbytné důsledné sledování klinického stavu a dalších krevních odběrů.

Podobně jako jiní autoři (13, 15, 22, 23) ukazují naše výsledky (graf 1) na významné zastoupení jedinců vyšších věkových ročníků s diabetem. Ze všech dispenzarizovaných diabetiků bylo ve věku ≥ 65 r. 70 % a nad 80 r. 12,6 %.

I když u našich nemocných s T2DM představoval metformin zlatý standard a lék 1. volby, pokud nebyl kontraindikován, byl užit u 52 % T2DM. Tab.1 ukazuje, že nemocní s metforminem byli mladší, měli vyšší stupeň obezity, T2DM se u nich objevil dříve a jeho trvání bylo delší, častěji byla přítomna polyneuropatie a počet užívaných léků byl vyšší (Tab. 1). HbA_{1c} byl ve srovnání s jedinci bez metforminu lepší. I naše výsledky ve shodě

s jinými autory (18, 20) potvrzují správnost jeho užití u vhodných nemocných.

Mechanismus, kterým metformin snižuje hladiny vitaminu B₁₂ v séru, nebyl plně objasněn, ale nejpravděpodobnější hypotézou je, že metformin antagonizuje kationt vápníku a ten interferuje s membránovým účinkem komplexu IF-vitamin B₁₂, který se váže na cubilinový receptor v terminálním ileu (20, 24). Prevalence deficitu VB₁₂ u léčby metforminem kolísá podle literatury mezi 6–50 %. Každý další rok užívání metforminu byl spojen s 5 % zvýšením pravděpodobného nedostatku VB₁₂. Přestože vztah mezi deficitem VB₁₂ a metforminem je dobře prokázán, zůstávají stále výsledky studií o přesném účinku dávky a doby užívání metforminu nekonzistentní (25). K této rozporuplnosti v odborné literatuře přispívá i fakt, že neexistuje jednoznačný konsensus definice deficitu VB₁₂ (26).

Na riziko deficitu VB₁₂ upozorňuje řada studií. Diabetes Prevention Program (DPP) a DPP Outcomes Study (DPPOS) představuje jednu z nejdelších a největších studií léčby metforminem (27). De Jager (28) již dříve upozornil, že metformin během 4,3 roku užívání snížil koncentraci VB₁₂ o 19 %, zvýšil koncentraci homocysteinu o 5 % a byl spojen s 11násobným rizikem poklesu hladiny VB₁₂ ve srovnání s placebem.

Nezjistili jsme ani významný rozdíl v případném poklesu hladin VB₁₂ mezi muži a ženami na rozdíl od Al Zoubiho (20), který našel u mužů nižší hladiny ve srovnání se ženami. U dospělých s normální funkcí gastrointestinálního traktu je biologická dostupnost vitaminu B₁₂ od 4,5 % do 83 % v závislosti na zdroji potravy a nasycení trávicích bílkovin (25). Jeho suboptimální koncentrace vedou k makrocytózě, neurologickým změnám, hyperhomocysteinemii a zvýšeným koncentracím kyseliny methylmalonové (25).

Pro pokles hladiny VB₁₂ se stále více jeví jako zásadní dlouhodobé užívání metforminu (≥ 6 měsíců) a jeho vysoké denní dávky (≥ 2 000 mg) (17, 27, 29). Nicméně v současné době nejsou k dispozici žádné jednoznačné pokyny pro screening VB₁₂ u pacientů léčených metforminem. Hraniční hodnoty hladin VB₁₂ přitom mohou vést jak k jeho podceňování, tak i přeceňování. My jsme se řídili při hodnocení (Tab. 2) doporučeními Infanteho (17), který uvádí jako nízkou hladinu VB₁₂ < 148 pmol/l a hladiny 148–221 pmol/l jako „hraniční nebo mezní nedostatek“. Podobně

jako v literatuře (20, 22) jsme zjistili závažný pokles VB₁₂ u 15,5 % respondentů s metforminem a hraniční hladinu u 30,1 %, zatímco normální hladinu VB₁₂ jsme potvrdili u 54,4 % při jeho dlouhodobém užívání. U lidí s metforminem starších nad 65 let doporučuje Martin (30) screening VB₁₂. Vztah k věku při správné indikaci, respektování všech kontraindikací a možných lékových interakcí jsme nepozorovali (graf 4; $r = -0,123$). V Tab. 3 uvádíme denní dávku nad 2 000 mg spojenou s poklesem VB₁₂ u 7,8 % na rozdíl od denní dávky pod 1 000 mg, kde činí jen 2 %. Pokud jde o úvahu nad roky užití metforminu (Tab. 3), nejeví se u našich T2DM při adekvátní indikaci a respektování nežádoucích účinků a lékových interakcí ani po 20 letech jako rizikové (viz Tab. 3), kde na metforminu po 10–20 letech je pokles VB₁₂ u 6 % a po 20 letech dokonce jen 3,4 %.

Nedostatek VB₁₂ vede k vzestupu homocysteinu, poruše syntézy DNA a hematologickým

abnormalitám (megaloblastová anémie a hypersegmentace neutrofilů (29, 30). Vyšší homocystein a nižší folát jsme zjistili častěji u skupiny se sníženým VB₁₂. Anémie jsme nenalezli častěji u metforminové skupiny. Periferní neuropatie jsme podobně jako jiní autoři (31, 32) zjistili častěji u metforminové skupiny (Tab. 1). Řada autorů uvádí vyšší výskyt pro neurokognitivní projevy, jako jsou špatná paměť, intelektové poruchy, demence, delirium a deprese (33, 34, 35). Thewjitcharoen (24) upozorňuje u seniorů vedle kognitivních poruch i na vyšší výskyt instability, pádů a syndrom frailty.

Langan (14) považuje screening VB₁₂ jako odůvodněný u jedinců po resekci žaludku, IBD střev, u užívání metforminu déle než 6 měsíců, abúzu PPI nebo H2 blokátorů, u veganů nebo přísných vegetariánů a seniorů nad 75 let (23). Na vhodnost suplementace VB₁₂ při zjištěném deficitu (perorálně nebo injekčně) a ústup klinických potíží upozorňuje řada au-

torů (14, 20, 36) a potvrzují to i naše zkušenosti z každodenní klinické praxe.

Závěr

Riziko nedostatku VB₁₂ bude v budoucnu stále více aktuální s ohledem na rostoucí prevalenci T2DM, prediabetu, obezity, inzulinové rezistence i syndromu polycystických ovaríí léčených celosvětově metforminem.

Doba užívání metforminu a denní dávka sehrávají zásadní roli v rozvoji možného deficitu vitamínu B₁₂ (37). Podobně i věk by měl vždy být brán v úvahu jako další potencionálně rizikový faktor s respektováním všech kontraindikací a možných lékových interakcí. Naše výsledky vedly ke změně zavedené klinické praxe v naší ambulanci. U výše zmíněných rizikových skupin léčených metforminem závěrem podtrhujeme potřebu zvýšeného povědomí a monitoring hladin VB₁₂ nejméně jednou ročně.

LITERATURA

- Bhatt AS, Luo N, Solomon N, et al. TECOS Study Group. International variation in characteristics and clinical outcomes of patients with type 2 diabetes and heart failure: Insights from TECOS. *Am Heart J*. 2019;218:57–65.
- Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, et al. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):dgaa534.
- Krajčík Š a kol. Geriatria, 2. vydání, doplněné a přepracované. Bratislava: Herba, 2022.
- Walter L, Chang A (eds.). *Current Geriatric Diagnosis and Treatment* 3rd Edition. NY, Mc Graw Hill Education: 2020.
- Smailhodzic E, Hooijsma W, Boonstra A, et al. Social media use in healthcare: A systematic review of effects on patients and on their relationship with healthcare professionals. *BMC Health Services Research*; 16, Article number: 442 (2016); <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1691-0>
- Khattab R, Albannawi M, Alhajj Mohammed D, et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency among Type 2 Diabetes Mellitus' Patients: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2023;19(4):e180422203716.
- Pelikanová T, Bartoš V, eds. *Praktická diabetologie*. Praha, Maxdorf, 2018:814.
- Sayedali E, Yalin AE, Yalin S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2023;14(5):585–593.
- Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(1):G1–G32.
- Balsa A, Díaz C. Social interactions in health behaviors and conditions. <https://doi.org/10.1093/acrefore/9780190625979.013.17> Published online: 26 March 2019.
- Fillit HM, Rockwood K, Young JB. *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Seventh ed. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2016:1119.
- Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: Past, Present, and Future. *Curr Diab Rep*. 2024;24(6):119–130. Epub 2024 Apr 3.
- Chan JCN, Yang A, Chu N, et al. Current type 2 diabetes guidelines: Individualized treatment and how to make the most of metformin. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(Suppl 3):55–74.
- Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recogni-

- tion and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384–389.
- Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. 2019;11(9):729–743. Epub 2019 Mar.
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolism Review*. 2016;42(5):316–327.
- Infante M, Leoni M, Caprio M, et al. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021;12(7):916–931.
- Al Zoubi MS, Al Kreasha R, Aqel S, et al. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A narrative review. *Diabetes Obes Metab*. 2024; Suppl 3:55–74. Epub 2024 Jul 11.
- Yandrapalli S, Jolly G, Horblitt A, et al. Cardiovascular Safety and Benefits of Noninsulin Antihyperglycemic Drugs for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus-Part 1. *Cardiol Rev*. 2020;28(4):177–189.
- Al Zoubi MS, Al Kreasha R, Aqel S, et al. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A narrative review. *Ir J Med Sci*. 2024;193(4):1827–1835. Epub 2024 Feb.
- Haber R, Zarzour F, Ghezawi M, et al. The impact of metformin on weight and metabolic parameters in patients with obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(5):1850–1867.
- Huynh DT, Nguyen NT, Do MD. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2024;19(4):e0302500.
- Tiwari A, Kumar SR, Satone PD, et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2023;15(10):e47771.
- Thewjitcharoen Y, Chongvoranond P, Nakasatien S, et al. Metformin-Associated Vitamin B12 Deficiency: An Underrecognized Complication. *JCEM Case Reports*. 2024;2:1–5.
- Fituri S, Akbar Z, Ganji V. Impact of metformin treatment on cobalamin status in persons with type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2023;82(4):553–560.
- Yadav A, Jyoti S, Mehta RK, et al. Vitamin B12 Deficiency

- among Metformin Treated Type 2 Diabetic Mellitus Patients Visiting the Department of Medicine of a Tertiary Care Centre. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2023;61(267):861–863.
- Aroda VR, Edelstein DL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754–1761.
- de Jager J, Kooy A, Leher P, 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:c2181.
- Hurley-Kim K, Vu CH, Dao NM, et al. Effect of Metformin Use on Vitamin B12 Deficiency Over Time (EMBER): A Real-World Evidence Database Study. *Endocr Pract*. 2023;29(11):862–867.
- Martin D, Thaker T, Shreve M, et al. Assessment of vitamin B12 deficiency and B12 screening trends for patients on metformin: a retrospective cohort case review. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021;4(1):30–35.
- Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J*. 2010;103:265–267.
- Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2022;16(10):102634.
- Köbe T, Witte AV, Schnelle A, et al. Vitamin B-12 concentration, memory performance, and hippocampal structure in patients with mild cognitive impairment. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1045–1054.
- Campbell JM, Stephenson MD, de Courten B, et al. Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018; 65(4):1225–1236.
- Licini A, Malmstrom TK, Morley JE. Metformin use and cognitive dysfunction among patients with diabetes mellitus. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:1063–1065.
- Silveri GA. Optimizing metformin therapy in practice: Tailoring therapy in specific patient groups to improve tolerability, efficacy and outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(Suppl 3):42–54.