

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



Proyecto de Investigación para obtener el Título de Especialista en  
**Endocrinología**

Modalidad: Residentado Medico

TITULO:

**“USO DE METFORMINA COMO FACTOR DE DEFICIT DE VITAMINA  
B 12 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL  
HOSPITAL VICTOR LAZARTE ECHEGARAY”**

AUTOR:

**MC. ALEJANDRO MENDOZA CERNA**

ASESOR:

**Dra. CARMEN BENITES LOPEZ**

**2019**

# **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

## **I. DATOS GENERALES**

### **1. TITULO:**

Uso de metformina como factor de déficit de vitamina B 12 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

### **2. LINEA DE INVESTIGACION:**

Aplicada.

### **3. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO:**

Facultad de Ciencias Médicas - Escuela de Medicina – Unidad de Segunda Especialización de la Universidad Privada Antenor Orrego.

### **4. EQUIPO INVESTIGADOR:**

#### **AUTOR:**

Dr. Alejandro Oscar Mendoza Cerna

#### **ASESOR:**

Dr. Carmen Benites López

Médico Endocrinólogo Asistente del Hospital Víctor Lazarte Echegaray

Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego

### **5. INSTITUCION DONDE SE DESARROLLARA EL PROYECTO:**

Hospital Víctor Lazarte Echegaray

## **6. DURACIÓN TOTAL DEL PROYECTO:**

18 meses

## **FECHA DE INICIO Y TÉRMINO:**

**1.1. Inicio** : 01 de Enero del 2018

**1.2. Terminó** : 30 de junio del 2019

## **II. PLAN DE INVESTIGACION:**

### **RESUMEN:**

El presente estudio de tipo analítico, observacional, de cohorte retrospectiva tiene como objetivo demostrar que el uso de metformina es factor de deficiencia de vit. B12 en personas con DM tipo 2 del nosocomio Víctor Lazarte Echegaray. Se revisaran las historias clínicas de los pacientes que ingresen al estudio, durante el periodo Junio 2018 – Junio 2019 y que cumplan los criterios de selección correspondientes, se identificarán a los pacientes según su pertenencia a la cohorte expuesta o no expuesta; según la historia de consumo de metformina; procediendo a identificar a los pacientes con DM2 por medio de muestreo aleatorio simple por grupos. Las variables a medir será la frecuencia del consumo de metformina y también se medirán la frecuencia del déficit de vitamina B 12, los promedios de concentraciones séricas de vitamina B 12. Los datos serán procesados utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25 y se aplicara el test chi cuadrado para las deficiencia de vitamina B 12 y de la prueba t de student para el dosaje de vitamina B 12 con una significancia del 5% ( $p < 0.05$ ).

## 1. Planteamiento del problema

Se calcula que en el presente existen 350 millones de personas con DM2 y se espera que para el 2030 este número aumente a 550 millones. Su relación con la obesidad ,condiciona que el número de personas con DM2 se incremente en los próximos años<sup>1</sup>.

Según el Instituto Nacional de Salud en Perú en el año 2014, a nivel nacional, 63,5% de los pacientes diabéticos tenían glicemia en ayunas  $\geq 130$  mg/dL y 73,4% tenía valores de hemoglobina glicosilada  $\geq 7,0\%$ , siendo la complicación más frecuente la neuropatía (21,4%) y la comorbilidad más frecuente la hipertensión arterial (10,5%)<sup>2</sup>.

El tratamiento de los pacientes con DM2 involucra cambios en estilos de vida con alimentación saludable y ejercicios, además de inicio del tratamiento farmacológico con antidiabéticos orales e insulina, a pesar de ello muchos pacientes llegan a los objetivos del control glicémico.

En el manejo farmacológico de los pacientes con DM2 se encuentran familias de fármacos como sulfonilureas , biguanidas , inhibidores DPP4 , inhibidores del contrasportador sodio glucosa tipo 2 y presentación inyectable insulinas y agonistas GLP1

En el Hospital Florencia de Mora en Trujillo en el 2014, el 63% de los pacientes con diabetes mellitus 2 recibieron hipoglucemiantes orales y de estos, 70 % tenían el esquema dual glibenclamida/ metformina; 4% de diabéticos se manejaban con cambios en estilo de vida, dieta y ejercicios ; un tercio se administraba insulina NPH de acción intermedia<sup>4</sup>

De acuerdo al estudio PERUDIAB 2017, la prevalencia nacional de DM2 es de 7%, llegando a 8.4% en la ciudad de lima; con respecto al tratamiento la mayoría de pacientes recibía metformina 84.5%, glibenclamida sola o combinada con metformina 27.3% e insulina sola o combinada con metformina y/o glibenclamida 25.8%, alrededor del 73% de los pacientes que utilizaban insulina, también recibían

metformina, sin embargo se encontró que el 10% de estos pacientes también recibía glibenclamida.<sup>5</sup>

En el tratamiento de la DM2, la metformina se considera el fármaco de inicio en el momento del diagnóstico de la DM2, junto a las indicaciones de cambio de estilos de vida, presenta beneficio en el control glicémico, seguridad a largo plazo y bajo costo; actúa disminuyendo la producción hepática de glucosa inhibiendo la gluconeogénesis y aumentando la utilización periférica de glucosa en los tejidos periféricos.

La vitamina B 12, es una vitamina hidrosoluble encargada en el funcionamiento neurológico central y periférico, además en la hematopoyesis; su déficit ocasiona alteraciones neuropsiquiátricas y hematológicas como la anemia megaloblástica, causas de este déficit son múltiples la más frecuente es la anemia perniciosa una afección autoinmune y otros trastornos que interfieren en la absorción de la vitamina B 12 a nivel gastrointestinal.<sup>6</sup>

En el nosocomio Lazarte el 90% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 utilizan metformina sola o en combinación con glibenclamida y/o insulina según estadísticas actuales 2018, el 10% de pacientes no tolera la metformina presentando efectos adversos gastrointestinales como deposiciones líquidas, dolor abdominal, no tenemos reportes del déficit de vitamina B12 en pacientes usuarios de metformina.

## **PROBLEMA**

¿Es el uso de metformina factor de déficit de Vit. B12 en diabéticos tipo 2 en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray?

## 2. Antecedentes del problema

**Reinstatler L, et al;** (Norteamérica, 2012); encontraron que el uso de metformina ocasiona deficiencia de Vit. B12 en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 por medio de un estudio prospectivo de cohortes en el cual se incluyeron a 1621 pacientes diabéticos (575 usuarios de metformina y 1046 no usuarios de metformina ); la deficiencia de vitamina b12 se consideró cuando los valores séricos fueron inferiores a los 148 pmol/litro; observando que la frecuencia de deficiencia se registró en el 5.8% de los pacientes usuarios de metformina y únicamente en el 2.4% de los pacientes que no usaban este tratamiento, siendo esta diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) (OR: 2.92; IC 95% 1.26–6.78), las pruebas de significación se realizaron utilizando las pruebas *t* para las variables continuas y la prueba Chi cuadrado para las variables categóricas. El riesgo atribuible a la población para el uso de metformina en la deficiencia bioquímica B 12 se calculó a partir de los datos de la sección transversal utilizando la ecuación de Fleiss <sup>4</sup>.

**Liu K, et al;** (China, 2012); compararon la frecuencia de déficit de vitamina B 12 entre pacientes diabéticos tipo 2 usuarios y no usuarios de metformina, en un estudio observacional con una muestra de 134 diabéticos de los cuales 56 de ellos recibieron metformina y 78 recibieron tratamiento que no incluía este fármaco; se definió el déficit de vitamina B 12 como deficiencia definitiva cuando los valores séricos estuvieron por debajo de 150 pmol /L y deficiencia posible cuando los valores se encontraron por debajo de 220 pmol/L; encontrando que el grupo usuario de metformina presento una prevalencia más elevada de deficiencia definitiva (29% vs. 5%,  $p < 0.001$ ) y de deficiencia posible (52% vs. 27%,  $p < 0.03$ ); siendo los odds ratios respectivos para cada una de estas condiciones: 7.40 (IC 95% , 2.32-23.62;  $p = 0.001$ ) y 2.92 (IC 95% , 1.41-6.02;  $p = 0.004$ ); las concentraciones séricas de vitamina B12 fueron significativamente inferiores en el grupo usuario de metformina (173 vs. 315 pmol/L,  $p < 0.005$ ). Dentro del grupo de metformina, el nivel medio de vitamina B12 en suero fue significativamente menor en las de dosificación alta ( $> 1.500$  mg por día) [173 vs. 315 pmol / L,  $p < 0,005$ , pero no significativamente diferente entre a largo plazo ( $> 3$  años) y los usuarios a corto plazo ( $p = 0,546$ ). Los posibles factores asociados con la deficiencia de vitamina B12

fueron examinados utilizando la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher (para las variables categóricas) o una muestra independiente t pruebas para las variables continuas<sup>7</sup>.

**Niafar M, et al;** (Norteamérica, 2015); desarrollaron una investigación con el objetivo de analizar sistemáticamente el impacto de la metformina en la frecuencia de deficiencia de vitamina B12 y los niveles séricos de vitamina B12, para lo cual se seleccionaron 29 estudios en los cuales se incluyeron a 8029 pacientes; de estos estudios 19 se consideraron de calidad aceptable; en el análisis se observó que en relación al desenlace primario el consumo de metformina sugirió una mayor incidencia de deficiencia de vitamina B12 (OR = 2.45, IC 95 % 1.74–3.44, P <0.0001.); en relación al desenlace secundario se encontró que las concentraciones séricas de vitamina B12 fueron significativamente inferiores en el grupo de pacientes diabéticos usuarios de metformina (p<0.05)<sup>8</sup>.

**Adriano M, et al;** (Brasil, 2011); precisaron la relación del uso de metformina y la deficiencia Vit. B12 en pacientes DM tipo 2, en un estudio transversal retrospectivo de 144 diabéticos definiendo déficit definitivo de vitamina B12 cuando los valores séricos de esta fueron inferiores a 125 pmol /L y la deficiencia posible cuando estuvieron por debajo de 250 pmol /L, observándose ambas situaciones en el 7% y 37% de la muestra; por otro lado se registraron correlación negativa entre los valores séricos de vitamina B12 y el tiempo de consumo de Metformina (B= -33.36;  $\beta$ = -0.161; p = 0.048). Asociación de los niveles séricos de vitamina B12 con los factores estudiados se evaluó mediante la prueba de correlación de Spearman, prueba de la t de Student o la prueba de Mann-Whitney<sup>9</sup>.

**Sánchez H, et al;** (Chile, 2014); estimaron si la deficiencia de Vit. B12 se relaciona con el uso de la metformina en ancianos diabéticos. La frecuencia de la deficiencia de Vit. B12 en los 550 pacientes con DM2 alcanzó a 25,4% (95%IC: 21,8-29,3). Los casos fueron 137 y se definieron como concentraciones séricas de Vit. B12 <221 pmol/L y los controles fueron 280 quienes se definieron al tener concentraciones séricas Vit. B12 > 221 pmol/L, de los cuales el 57% presentaba déficit vitamina B12.

### **3. Justificación:**

Considerando que la metformina forma parte elemental de la estrategia terapéutica en pacientes diabéticos, con amplia evidencia que sustenta su recomendación como fármaco de primera elección; existen estudios que reportan la influencia negativa de este fármaco en la absorción de la vitamina B 12 ocasionando déficit de dicha vitamina, en tal sentido proponemos cambios en los protocolos de manejo en los pacientes con DM tipo 2 dosando y monitorizando periódicamente concentraciones de Vit. B 12 en todo paciente usuario de metformina. Es bien sabido que el paciente diabético presenta complicaciones como la neuropatía , alteraciones del estado afectivo como depresión; al igual que el déficit de vitamina B 12 , por lo cual la importancia de diferenciar el origen de estas complicaciones y poder brindar el tratamiento adecuado a estos paciente que sería de gran beneficio a nivel personal, social y económico, toda vez que el monitoreo de vitamina B 12 en el paciente diabético sea una estrategia viable .

### **4. Objetivos**

#### **Objetivo general:**

Demostrar que el uso de metformina es factor de deficiencia de Vit. B12 en pacientes con DM tipo 2 en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

#### **Objetivos específicos:**

- Determinar la concentración de Vit. B 12 en diabéticos tipo 2 usuarios de metformina
- Determinar la concentración de deficiencia de Vit. B 12 en pacientes diabéticos tipo 2 no usuarios de metformina.

- Determinar la frecuencia de deficiencia de Vit. B 12 en diabéticos usuarios de metformina
- Determinar la frecuencia de deficiencia de Vit. B 12 en diabéticos no usuarios de metformina.

## 5. Marco Teórico:

La DM tipo 2 es una enfermedad crónica, metabólica, caracterizada por hiperglicemia de causa heterogénea, resultante de la alteración de la secreción de insulina, la acción de la misma, o ambas. Se fundamenta por la resistencia a la insulina, en el cual la glucosa no puede entrar en las células del organismo para ser utilizada, permaneciendo en el torrente sanguíneo en la sangre <sup>11</sup>.

La DM tipo 2, representa el 95% de todos los pacientes diabéticos en países desarrollados y en vías de desarrollo, la prevalencia sigue en aumento en especialmente en niños y adultos, ocasionando <sup>12</sup>.

El diagnóstico de DM tipo 2 se realiza si presenta uno de los siguientes criterios; A1C  $\geq$  6.5% o Glucemia en ayunas  $\geq$ 126 mg/dL o Glucemia 2 horas después de prueba de tolerancia a glucosa oral  $\geq$  200 mg/dl o Glucemia tomada aleatoriamente  $\geq$ 200 mg/dL en pacientes sintomáticos o con crisis hiperglicémica.<sup>13</sup>

Entre las complicaciones de la diabetes mellitus tenemos a las microvasculares y a las macrovasculares; dentro de las microvasculares se presenta la polineuropatía , retinopatía y nefropatía. Las complicaciones macrovasculares tenemos a causa de la arterioesclerosis acelerada la cardiopatía isquémica, accidentes cerebro vascular y arteriopatía periférica.

En las guías de práctica clínica actuales se recomienda a la metformina como terapia inicial junto a los cambios de estilos de vida alimentación saludable y actividad física. Mediante su mecanismo de acción metformina inhibiendo la producción hepática de

glucosa y aumentando la captación de glucosa a nivel periférico, contribuye a disminuir la insulinoresistencia característica en los pacientes con DM tipo 2 <sup>15</sup>.

El uso de metformina por más de 50 años, la constituye a que es un medicamento seguro, pero existe evidencia y reportes que tiene efecto en la deficiencia de Vit. B12 aproximadamente en un 7-10% dependiendo de la dosis y el tiempo de uso de este fármaco; por lo cual se recomienda monitoreo sérico de Vit. B12 en diabéticos usuarios de metformina<sup>16</sup>.

El mecanismo de acción por el cual la metformina ocasiona la deficiencia sérica de Vit. B12 no está dilucidado en la actualidad, se postulan hipótesis como la interferencia de la metformina en la producción del ácido clorhídrico y a nivel del complejo factor intrínseco y cobalamina, diversos estudios mencionan que este último efecto se revierte con la ingesta de calcio <sup>17</sup>.

La vitamina B12 es tiene función a nivel neuronal mediante procesos de metilación del sistema nervioso central, además en la hematopoyesis. La deficiencia de Vit. B12 puede conllevar a problemas neuropsiquiátricos en los pacientes diabéticos como neuropatía periférica, depresión y deterioro cognitivo <sup>18</sup>.

La Vit. B12 se absorbe en el intestino delgado con ayuda del factor intrínseco producido por las células parietales gástricas, haptocortina , tripsina. En la mucosa gástrica la Vit. B12 unida a la transcobalamina es separada por enzimas proteolíticas a nivel del yeyuno e íleon. <sup>19</sup>.

## **6. Hipótesis**

El uso de metformina es factor de déficit de Vit. B12 en pacientes con DM tipo 2 en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

## **7. METODOLOGIA**

### **7.1. MATERIAL:**

**Población:** Estará constituida por los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo Junio 2018 – Junio 2019.

La población se divide en:

Cohorte expuesta: Diabéticos usuarios de metformina

Cohorte no expuesta: Diabéticos no usuarios de metformina

#### **Criterios de Inclusión:**

Pacientes usuarios de metformina

Pacientes de ambos sexos.

Pacientes mayores de 30 años.

Pacientes en quienes sea posible definir las variables en estudio.

#### **Criterios de Exclusión:**

Pacientes con desnutrición.

Pacientes vegetarianos.

Pacientes con historia de gastrectomía parcial o total.

Pacientes con historia de parasitosis intestinal.

Pacientes con alcoholismo.

Pacientes con hepatopatía crónica.

Pacientes que hayan recibido suplementos enterales o parenterales de vitamina B 12.

Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

## 7.2. MUESTRA:

**Unidad de Análisis:** Cada uno de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo Junio 2018 – Junio 2019 y que cumplan los criterios de selección.

**Unidad de Muestreo:** Cada uno de las historias clínicas de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en el nosocomio Lazarte durante los meses Junio 2018 a Junio 2019 y que cumplan las características de la selección.

## 7.3. Tamaño de Muestra:

Se calculó según la siguiente fórmula para comparar proporciones:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

$$p = \frac{p_1 + c * p_2}{c+1}$$

Dónde:

n: Número de expuestos

m: Número de no expuestos

c= 2 Número de expuestos/no expuestos

$Z_{1-\alpha/2}=1.96$  Valor normal con 5% de error tipo I

$Z_{1-\beta} = 0.842$  valor normal con 20% de error tipo II

$P_1 = 0.52$  Proporción con desenlace adverso en los que usaron metformina.<sup>7</sup>

$P_2 = 0.27$  Proporción con desenlace adverso en los que no usaron metformina.<sup>7</sup>

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = \frac{\left[ 1.96\sqrt{(2+1) * 0.35 * (0.65)} + 0.842\sqrt{2 * (0.48) + 0.27 (0.73)} \right]^2}{2(0.27 - 0.52)^2}$$

$$p = \frac{0.52 + 0.54}{3} = 0.35$$

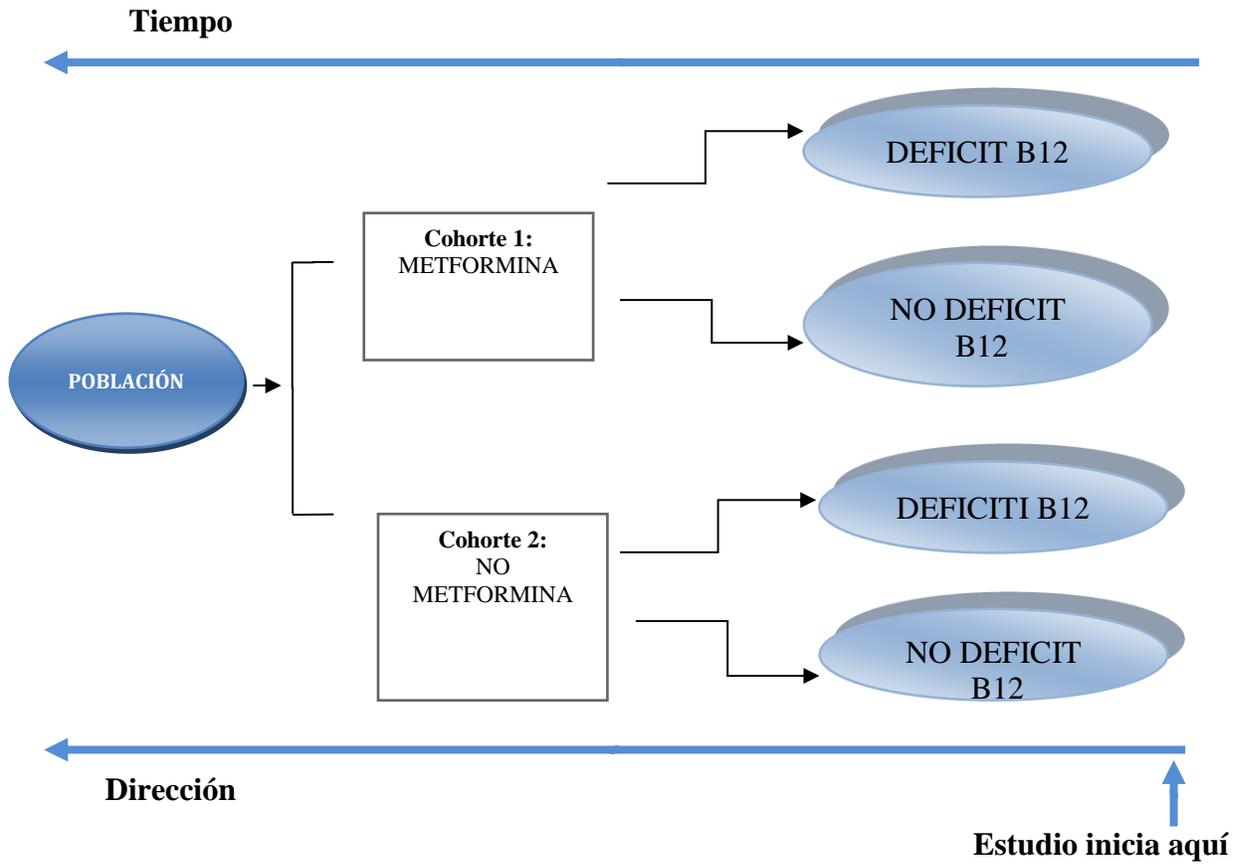
$n = 52$  pacientes por grupo de estudio

COHORTE EXPUESTA (Diabéticos usuarios de metformina) = 52 pacientes

COHORTE NO EXPUESTA (Diabéticos no usuarios de metformina) = 52 pacientes.

#### **7.4. Diseño específico:**

Estudio observacional, analítico, longitudinal, de cohorte retrospectivo.



### 7.5. VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
<p><b>DEPENDIENTE:</b></p> <p><b>Concentración sérica de vitamina B 12</b></p>	Cuantitativa	Discreta	Dosaje sérico de vitamina B 12	pmol/L
<p><b>Deficiencia de vitamina B 12</b></p>	Cualitativa	Nominal	Vitamina B 12 < 150 pmol/L	Si-No
<p><b>INDEPENDIENTE:</b></p> <p><b>Consumo de metformina</b></p>	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si – No

### 7.6. DEFINICIONES OPERACIONALES:

**DM tipo 2:** Si presenta uno de los siguientes criterios; A1C  $\geq$  6.5% o Glucemia en ayunas  $\geq$ 126 mg/dL o Glucemia 2 horas después de prueba de tolerancia a glucosa oral  $\geq$  200 mg/dl o Glucemia tomada aleatoriamente  $\geq$ 200 mg/dL en pacientes sintomáticos o con crisis hiperglicémica.<sup>13</sup>

**Deficiencia de vitamina B 12:** Se considerara cuando el dosaje sérico de vitamina B 12 se encuentre por debajo de 150 pmol/L<sup>7</sup>.

**Concentración de vitamina B 12:** Se medirá en pmol/L<sup>7</sup>

**Consumo de metformina:** Se considerara cuando el paciente haya consumido de manera ininterrumpida el antidiabético oral en mención por un periodo no menor de 6 meses<sup>8</sup>.

### **7.7. PROCESO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN:**

Se procederá a solicitar la autorización para la ejecución del proyecto en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray, una vez aceptada la autorización correspondiente; ingresarán al trabajo de investigación los pacientes adultos con DM tipo 2 atendidos en el Hospital Lazarte durante el periodo Junio 2018 – Junio 2019. Se acudirá a la oficina de informática donde se registraran las historias clínicas y luego se identificarán dichas historias en el archivo desde donde se procederán a:

1. Identificar a los pacientes según su pertenencia a la cohorte expuesta o no expuesta; según la historia de consumo de metformina; procediendo a seleccionar a los diabéticos por medio de muestreo aleatorio simple por grupos.
2. Se revisara la información de los niveles séricos de Vitamina B 12 que fueron dosados a los pacientes de ambas cohortes a los 6 y 12 meses de tratamiento; información que se incorporará en el anexo 1.
3. Se recolectara información hasta obtener la muestra adecuada.
4. Se procesará la información recolectada para su posterior análisis correspondiente .

## **7.8. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN:**

Los datos recolectados serán procesados con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

### **Estadística Descriptiva:**

Se obtendrán las tablas de frecuencias para las variables cualitativas deficiencia de Vit. B 12, y tablas con medias y desviaciones estándar para el dosaje de vitamina B 12.

### **Estadística Analítica**

En el análisis estadístico se hará uso de la prueba chi cuadrado para las deficiencia de vitamina B 12 y de la prueba t de student para el dosaje de vitamina B 12.

Estas relaciones se consideraran significativas si  $p < 0.05$  y la posibilidad de equivocarse es  $< 5\%$ .

### **Estadígrafo propio del estudio:**

Utilizando el diseño tipo cohortes retrospectivas; hayamos el riesgo relativo del consumo de metformina según en relación a la aparición de deficiencia de vitamina B 12 en este grupo de pacientes y su intervalo de confianza al 95% correspondiente y la diferencia de medias para el dosaje de vitamina B 12.

## **7.9. ASPECTOS ÉTICOS:**

El proyecto de investigación será autorizado por el comité de Investigación y Ética del Hospital Lazarte y de la UPAO. Siendo un estudio de cohortes retrospectivas en donde se recolectara datos de las historias clínicas; se tomará en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)<sup>21</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>22</sup>.

## 8. BIBLIOGRAFIA

- 1.-Whiting D, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94(3):311-21.
- 2.-Ramos W, López T, Revilla L, More L, Huamaní M, Pozo M. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes mellitus en hospitales notificantes del Perú, 2012. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2014;31(1):9-15.
- 3.-American Diabetes Association:Third-party reimbursement for diabetes care, self-management education and supplies. *Diabetes Care*. 2012; 35(S1):99-100.
- 4.-Reinstatler L, Garn J, Ping Y. Association of Biochemical B12 Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements. *Diabetes Care*. 2012; 35:327–333.
- 5.- Pinto M, Manrique H, Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina en un hospital general de lima. *Rev. Soc. Peruana Med. Interna* 2017; 30(1):1-8.
- 6.-Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. La fisiopatología de la vitamina B12 elevada en la práctica clínica. *QJM* 2013; 106: 505.
- 7.-Liu K, Dai D, Ho W. Metformin-associated vitamin B12 deficiency in the elderly. *Asian J Gerontol Geriatr* 2012; 6: 82–7
- 8.-Niafar M, Hai F, Porhomayon J. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med*. 2015;10:93–102.
- 9.-Adriano M, Raimundo F, Moreira G. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(1):46-49.
- 10.-Sánchez H, Masferrer D, Lera L. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutr Hosp*. 2014;29(6):1394-1400.

- 11.-Grisouard J, Timper K, Radimerski TM, Frey DM, Peterli R, Kola B, et al. Mechanisms of metformin action on glucose transport and metabolism in human adipocytes. *Biochem Pharmacol* 2010;80(11):1736-45.
- 12.-Foretz M, Viollet BT. Mécanisme d'inhibition de la production hépatique de glucose par la metformine. *Med Sci (Paris)* 2011;26(6-7):663-6.
- 13.-Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, et al. Déficit de vitamina B-12 en adultos mayores: ¿Un problema de salud pública en Chile? *Rev Med Chil.* 2010;138(1):44–52.
- 14.-Andersen C, Madsen M, Storm T, Moestrup S, Andersen G. Structural basis for receptor recognition of vitamin-B(12)- intrinsic factor complexes. *Nature* 2011; 464 (7287): 445-8.
- 15.-Bell D. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2011; 103 (3): 265-7.
- 16.- Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol* 2016; 17:44.
- 17.- Ho M, Halim JH, Gow ML, et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients* 2014; 6:5611.
- 18.-Kleinbaum DG. *Statistics in the health sciences: Survival analysis.* New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.
- 19.- Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97:359.

20.- Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000; 23:1227.

21.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.

22.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2011.



## 10. PRESUPUESTO DETALLADO

<b>Gastos</b>	<b>Descripción</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Precio Unitario</b>	<b>Precio Total</b>
<b>2.3.1</b>				<b>Nuevos Soles</b>
<b>Bien</b>				
5.12	Papel Bond A4	Medio millar	0.01	50.00
5.12	Lapiceros azules	4	2.00	8.00
5.12	Resaltadores amarillos	03	2.00	6.00
5.12	Correctores	02	3.00	6.00
5.12	CD	5	2.00	10.00
5.12	Archivadores	5	3.00	15.00
5.12	Perforador	1	4.00	4.00
5.12	Grapas	1 paquete	5.00	5.00
5.12	Engrapador	1	10	10
<b>2.3.2</b>				
<b>Servicio</b>				
2.44	Empastados	10	12	120.00
2.44	Fotocopias	300	0.10	30.00
7.12	Asesoría por Estadístico	2	250	500.00
2.44	Impresiones	300	0.30	100.00
			<b>TOTAL</b>	<b>873.00</b>

**FINANCIACION:**

El proyecto de investigación será financiado por el autor en su totalidad.

**ANEXO N° 01**

**PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha: \_\_\_\_\_

Numero de historia clínica: \_\_\_\_\_

**I. VARIABLES INTERVINIENTES:**

1.1. Edad: \_\_\_\_\_ años

1.2. Sexo: \_\_\_\_\_

1.3. Fármacos empleados:

ADO: \_\_\_\_\_

Insulinoterapia: \_\_\_\_\_

1.4. Consumo de inhibidores de bomba de protones: Si ( ) No ( )

**II: VARIABLE DEPENDIENTE:**

Concentración sérica de vitamina B 12: \_\_\_\_\_

Déficit de vitamina B 12: Si ( ) No ( )

**III.-VARIABLE INDEPENDIENTE:**

Consumo de metformina: \_\_\_\_\_ Si ( ) No ( )

Tiempo de consumo de metformina (años): \_\_\_\_\_

Dosis diaria de metformina (miligramos): \_\_\_\_\_