

L'IMPATTO DELL'INTEGRAZIONE DI VITAMINA B12 SU GLI ESITI CLINICI IN PAZIENTI CON NEUROPATIA DIABETICA: UNA METANALISI DI STUDI CLINICI CONTROLLATI RANDOMIZZATI.

Studio scientifico

Jithin Karedath, Saima Batool, Abia Arshad, Sumon Khaliq, Sooraj Raja, Bihari Lal, Venkata Anirudh Chunchu, Shamsha Hirani ; Cureus Journal of Medical Science; November 22, 2022

La neuropatia diabetica è una delle complicanze microvascolari più diffuse e importanti del diabete mellito nonostante spesso non venga diagnosticata e trattata clinicamente. Questa revisione sistematica con metanalisi ha lo scopo di verificare l'efficacia dell'integrazione di vitamina B12 somministrata da sola o in un piano terapeutico in combinazione con altri farmaci per il trattamento della neuropatia diabetica. Sono stati analizzati sei articoli che hanno dimostrato come i pazienti che hanno ricevuto vitamina B12 hanno avuto una maggiore riduzione dei tipici sintomi neuropatici e del punteggio del dolore (valutato con la scala VAS per la misurazione del dolore) rispetto al placebo. Ciò significa che sarebbe importante integrare vitamina B12 nella dieta dei pazienti diabetici.

ABSTRACT

La neuropatia diabetica (DN) è una delle complicanze microvascolari più diffuse e importanti del diabete mellito nonostante spesso non venga diagnosticata e trattata clinicamente quindi molto sottovalutata. Lo scopo del presente articolo era di verificare l'efficacia dell'integrazione di vitamina B12 somministrata da sola o in un piano terapeutico in combinazione con altri farmaci per il trattamento della neuropatia diabetica. Questa meta-analisi è stata progettata secondo i Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). È stata eseguita una ricerca sistematica via web in PubMed e nella Cochrane Library per identificare studi controllati randomizzati (RCT) (senza tenere conto dell'anno di pubblicazione) dover si andava a valutare l'impatto dell'integrazione della vitamina B12 nei pazienti con neuropatia. È stata utilizzata per questa ricerca una combinazione delle seguenti parole chiave: "neuropatia diabetica", "vitamina B12" e "risultati". I primi risultati valutati con questa meta-analisi includevano la presenza di sintomi neuropatici e la valutazione della soglia di percezione vibratoria (VPT). Gli esiti secondari invece includevano la valutazione della variazione del punteggio

del dolore rispetto al valore basale, colesterolo totale (mg/dL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL). Un totale di sei articoli sono stati selezionati per essere inclusi nell'attuale meta-analisi. I pazienti che hanno ricevuto vitamina B12 hanno mostrato una maggiore riduzione dei sintomi neuropatici medi (differenza media standardizzata (SMD): -0,39, intervallo di confidenza al 95% (CI): -0,73, -0,05, valore p: 0,03) e punteggio del dolore (SMD: -3,60, IC 95%: -4,68, -1,43, valore p<0,001) rispetto al gruppo di controllo. Nessun effetto significativo della vitamina B12 è stato riscontrato su VPT (differenza media (MD): -4,80, IC 95%: -11,03, 1,42, valore p: 0,13), variazione di HDL (MD: 0,14, IC 95%: -2,37, 2,65, valore p: 0,91), LDL (MD: 2,59, IC 95%: -5,94, 11,12, valore p: 0,55) e colesterolo totale (MD: -2,72, IC 95%: -11,52, 6,08, valore p: 0,54). L'attuale meta-analisi ha rilevato quindi che la vitamina B12 può essere di supporto per ridurre i sintomi neuropatici e ridurre il dolore nei pazienti con neuropatia diabetica. Tuttavia, l'attuale studio non ha riportato alcuna differenza significativa tra i pazienti che hanno ricevuto vitamina B12 e placebo in termini di HDL, LDL e colesterolo totale.

INTRODUZIONE E BACKGROUND

La neuropatia diabetica (DN) è una delle complicanze microvascolari più diffuse e importanti del diabete mellito (DM), nonostante spesso non venga diagnosticata e trattata clinicamente quindi molto sottovalutata [1]. Quasi il 59% dei pazienti con diabete mellito di tipo 1 e il 50% dei pazienti con diabete mellito di tipo 2 sviluppano neuropatia periferica diabetica [2]. Alcuni pazienti con neuropatia periferica diabetica possono avere sintomi estremamente dolorosi, ma le persone con deficit neuropatici più gravi potrebbero non manifestare alcun sintomo [3]. Più del 30% dei pazienti sviluppa neuropatia diabetica periferica con dolore e sintomi quali punture di aghi, spilli, sensazioni di bruciore e caldo o freddo, perdita di sensibilità e intorpidimento al contatto e dolore alle gambe e ai piedi [4,5]. Tutto ciò può avere un impatto significativo sulla qualità della vita [4]. La mancanza di metilcobalamina, che è causata da una carenza di vitamina B12, è stata collegata ad una problematica neurologica, in particolare la neuropatia periferica [6] che preannuncia nella maggior parte dei casi la comparsa della neuropatia diabetica. L'insufficienza di vitamina B12 nei pazienti con neuropatia periferica diabetica può essere la conseguenza dell'utilizzo di farmaci antidiabetici come la metformina [7]. Insieme a qualsiasi tipo di terapia anti-glicemica che punti a uno stretto controllo glicemico, l'integrazione di vitamina B12 viene sempre comunemente consigliata perché la carenza di vitamina B12 è frequente nei pazienti con diabete di tipo 2. È molto probabile che una carenza di vitamina B12 causi la comparsa di sintomi neurologici come la neuropatia dolorosa e la neuropatia autonoma [1-8]. La vitamina B12 è considerata un farmaco analgesico in diverse nazioni. Nel sistema nocicettivo inibitorio discendente, è stato ipotizzato che la vitamina B12 possa migliorare la disponibilità e la potenza della noradrenalina e della 5-idrossitriptamina [9]

L'American Diabetes Association (ADA) suggerisce che i pazienti con neuropatia

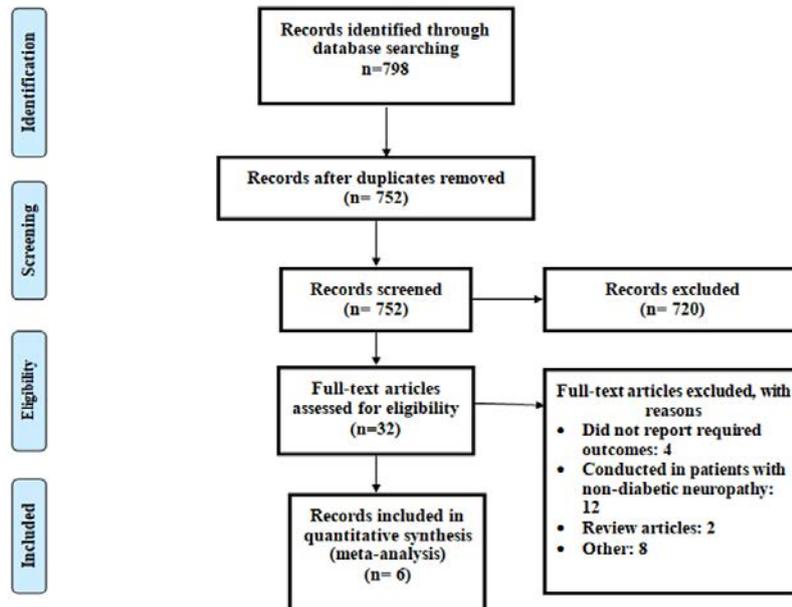
diabetica in terapia con metformina debbano controllare periodicamente i loro livelli di vitamina B12 almeno una volta all'anno [10]. All'uso di metformina è stato principalmente attribuito la conseguente carenza di vitamina B12 nel diabete mellito di tipo 2. Da più di 40 anni, ci sono prove che collegano la metformina a una carenza di vitamina B12. Diverse indagini interventistiche, studi osservazionali e meta-analisi hanno supportato questa associazione tra vitamina B12 e metformina [11,12]. Per quanto se ne sa, nessuna meta-analisi precedente è stata condotta per determinare l'efficacia dell'integrazione vitamina B12 nei pazienti con neuropatia diabetica. Pertanto, l'attuale meta-analisi condotta per valutare l'impatto della vitamina B12 nei pazienti con neuropatia diabetica ha utilizzato un campione numeroso per avere dati certi. Questo articolo mira a dimostrare l'efficacia dell'integrazione di vitamina somministrata da sola o in un piano terapeutico in combinazione con altri farmaci per il trattamento della neuropatia diabetica

REVIEW

Metodologia

Questa meta-analisi è stata progettata secondo i Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) quindi mediante una strategia di ricerca e selezione degli studi. È stata eseguita una ricerca sistematica via web in PubMed e nella Cochrane Library per identificare studi controllati randomizzati (RCT) che fossero stati in grado di valutare l'impatto dell'integrazione della vitamina B12 nei pazienti con neuropatia diabetica senza porre restrizioni sull'anno di pubblicazione degli stessi. È stata utilizzata una combinazione delle seguenti parole chiave: "neuropatia diabetica", "vitamina B12" e "risultati". I titoli e gli abstract sono stati vagliati per pertinenza e il testo completo degli articoli pertinenti è stato recuperato per valutare l'ammissibilità. Gli elenchi di riferimento di tutti gli studi ammissibili sono stati vagliati e verificati poi manualmente. La selezione degli studi è stata effettuata da due autori in modo indipendente. Gli studi in cui si valutava l'efficacia dell'integrazione di qualsiasi forma di vitamina B12, comprese le forme di coenzima della vitamina B12, sia in forma iniettabile che orale, sono stati considerati idonei per essere inclusi in questa meta-analisi. In questa meta-analisi sono stati inclusi anche quegli studi che coinvolgevano una terapia di combinazione tra le varie forme di vitamina B12 con altre molecole. Tutti gli studi selezionati per questa meta-analisi avevano come focus la neuropatia diabetica. La neuropatia periferica che coinvolge sia le grandi fibre che le piccole fibre causa perdita sensoriale soprattutto distale e disturbi del sistema nervoso autonomo somatici ed è nota come neuropatia diabetica. Studi diversi dagli RCT (studi controllati randomizzati) non sono stati inclusi nell'attuale meta-analisi. Oltre a questo, anche gli studi che non hanno riportato i risultati desiderati non sono stati inclusi nell'attuale meta-analisi. Anche gli studi pubblicati in una lingua diversa dall'inglese non sono stati inclusi.

Sotto nell'immagine è illustrato come sono stati selezionati gli studi:



Risultati

I primi risultati valutati con questa meta-analisi includevano la presenza di sintomi neuropatici e la valutazione della soglia di percezione vibratoria (VPT). I sintomi neuropatici sono stati valutati utilizzando il Michigan Neuropathy Screening Instrument Questionnaire (MNSIQ) e il Neuropathy Symptom Score (NSS). VPT è un modo semplice per rilevare la disfunzione delle grandi fibre, identificando così le persone con diabete a rischio di comparsa di ulcere). Gli esiti secondari invece includevano la valutazione della variazione del punteggio del dolore rispetto al valore basale, colesterolo totale (mg/dL), lipoproteine ad alta densità (HDL) e lipoproteine a bassa densità (LDL)

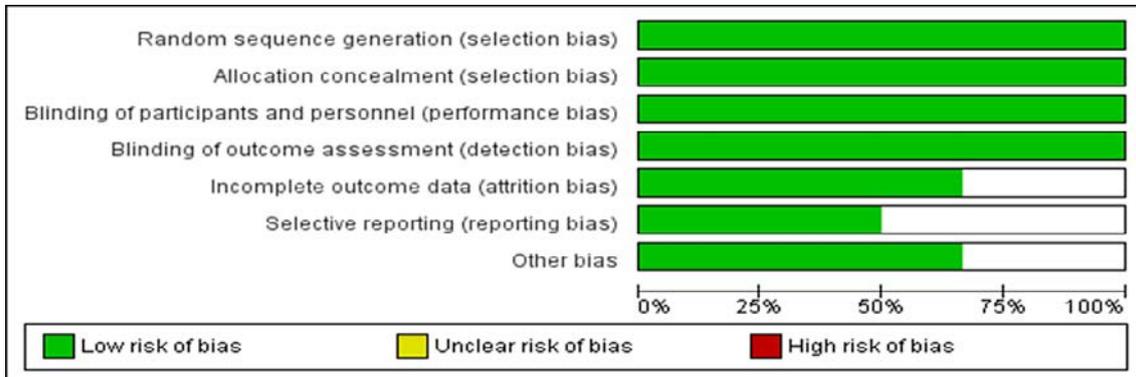
Estrazione dei dati

I dati sono stati estratti dagli studi inclusi nella meta-analisi utilizzando protocolli di estrazione dati predefiniti. I dati degli studi inclusi sono stati estratti da un autore e ricontrollati e inseriti nel software Review Manager (RevMan) (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Danimarca) dal secondo autore. I dati estratti includevano il nome dell'autore, l'anno di pubblicazione, i gruppi, la dimensione del campione, il periodo di follow-up, l'età media e il sesso.

Rischio di valutazione

Il rischio di bias nell'attuale meta-analisi è stato valutato utilizzando la valutazione del rischio di bias di Cochrane. Il rischio di bias è stato valutato da due autori in modo indipendente. Lo strumento per il rischio di bias comprende sei criteri di bias tra cui "bias di selezione",

“bias di rendimento”, “bias di rilevamento”, “bias di attrito”, “bias di segnalazione” e “altro bias”. Qualsiasi disaccordo nato tra i due autori è stato risolto attraverso la discussione. Nell’immagine la valutazione del rischio di Bias:



Analisi statistica

Review Manager (RevMan) versione 5.4.0 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Copenhagen, Danimarca) è stato utilizzato per eseguire la meta-analisi. È stata riportata una differenza media standardizzata (SMD) insieme a un intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) per stimare l’effetto della vitamina B12 sul miglioramento dei sintomi neuropatici, VPT e sul punteggio del dolore. Per stimare l’effetto della vitamina B12 su HDL, LDL e colesterolo totale, sono stati calcolati la differenza media (MD) e il 95% CI. L’eterogeneità tra i risultati dello studio è stata calcolata calcolando le statistiche I-quadrato. Nel caso di un valore I-square <50%, è stato utilizzato un modello a effetti fissi.

DISCUSSIONE

Questa meta-analisi ha fornito una panoramica aggiornata dell’impatto della vitamina B12 sugli esiti clinici nei pazienti con neuropatia diabetica ed ha mostrato che i pazienti che hanno ricevuto la B12 da sola o in combinazione con altri farmaci presentavano una maggiore riduzione dei tipici sintomi neuropatici rispetto al placebo. Inoltre si sono ottenuti punteggi di riduzione del dolore maggiori rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo.

La neuropatia diabetica è una grave complicanza del diabete mellito di tipo 2 e può portare a sintomi devastanti come dolore insopportabile e incessante e può avere gravi conseguenze anche potenzialmente letali, incluso il “piede diabetico” [19]. Il rigoroso controllo glicemico è ora l’unico trattamento non sintomatico noto per la neuropatia diabetica; tuttavia, la sua efficacia nel trattamento della neuropatia periferica diabetica è piuttosto limitata e il trattamento deve essere mantenuto costante per anni [20]. Pertanto, vi è un’urgente necessità di una terapia farmacologica efficiente che agisca attraverso la modifica della fisiopatologia della neuropatia diabetica. Tra i vari integratori e farmaci come la superossido dismutasi, il folato, la carnitina e l’acido alfa lipoico, la vitamina B12 è stata la molecola più usata [21]. Ciò è dovuto al fatto che la carenza di vitamina B12 si

riscontra comunemente negli individui con diabete mellito di tipo 2 e la carenza di vitamina B12 può portare a diversi disturbi neurologici che accelerano l'insorgenza della neuropatia diabetica [22].

Questa meta-analisi ha mostrato il fatto che la vitamina B12 può portare a un miglioramento nella riduzione del dolore. Una revisione sistematica condotta da Li et al. ha mostrato effetti simili [23]. Questi risultati possono dimostrare l'azione analgesica della vitamina B12 che è potenzialmente in grado di portare ad un aumento dell'efficacia e della disponibilità di 5-idrossitriptamina e noradrenalina [24]. La vitamina B12 si presenta in diverse forme chiamate cobalamine. La principale forma di cobalamina utilizzata negli integratori vitaminici è la cianocobalamina, mentre la metilcobalamina è una forma di coenzima che è un cofattore cruciale per la funzione delle metiltransferasi dipendente dalla vitamina B12 [25].

Tra i cinque studi che hanno valutato il miglioramento dei sintomi neuropatici, solo uno studio condotto da Li et al. [17] non ha riscontrato differenze significative in relazione ai miglioramenti dei sintomi neuropatici. Questo studio ha utilizzato l'acetil-L-carnitina (ALC) per il gruppo di controllo e ha riportato che in entrambi i gruppi (sia nel gruppo che ha assunto vitamina B12 e sia nel gruppo che ha assunto ALC), il punteggio dei sintomi neuropatici era significativamente più basso a 24 settimane rispetto al basale [18] e nessuna differenza significativa era stata osservata tra i due gruppi. Un altro studio che ha utilizzato solo la vitamina B12 ha riportato che la vitamina B12 aveva ridotto significativamente i sintomi neuropatici [14]. L'attuale meta-analisi è associata a determinate limitazioni. In primo luogo, un minor numero di studi inclusi ha considerato come i livelli di omocisteina e acido metilmalonico possano potenzialmente interferire con la risposta alla terapia con vitamina B12. In secondo luogo, a causa della mancanza di dati a livello dei singoli individui coinvolti negli studi, non sono stati in grado di eseguire analisi di sottogruppi suddivisi per età, sesso e comorbidità. In terzo luogo, tra tutti gli studi inclusi, due utilizzavano solo la vitamina B12, mentre sei studi prevedevano una terapia di combinazione in cui uno dei componenti era la vitamina B12. Oltre a questo, c'era una grande variazione in questi studi in termini di modalità di somministrazione, forma molecolare, dose, durata del follow-up e livelli ematici basali. Infine, solo sei studi sono stati inclusi nell'attuale meta-analisi e la dimensione del campione è relativamente piccola in tutti gli studi inclusi, il che influisce sulla conferma dei risultati dello studio. Tuttavia, questa è la prima meta-analisi condotta sull'impatto della vitamina B12 sugli esiti clinici nei pazienti con neuropatia diabetica che può dare un'idea dell'utilizzo della vitamina B12 nei pazienti con neuropatia diabetica. In futuro, saranno necessari studi controllati randomizzati più prospettici per guidare la pratica clinica.

CONCLUSIONI

L'attuale meta-analisi è stata condotta con l'obiettivo di valutare l'impatto della vitamina B12 da sola o in combinazione con altre molecole nei pazienti con neuropatia diabetica. L'attuale meta-analisi ha mostrato come la vitamina B12 possa migliorare i sintomi neuropatici e ridurre il dolore nei pazienti con neuropatia diabetica.

Bibliografia

1. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.: Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005, 28:956-62. 10.2337/diacare.28.4.956
2. Russell JW, Zilliox LA: Diabetic neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014, 20:1226-40. 10.1212/01.CON.0000455884.29545.d2
3. Jayabalan B, Low LL: Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J*. 2016, 57:55-9. 10.11622/smedj.2016027
4. Didangelos T, Doupis J, Veves A: Painful diabetic neuropathy: clinical aspects. *Handb Clin Neurol*. 2014, 126:53-61. 10.1016/B978-0-444-53480-4.00005-9
5. Bennett GJ: Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *J Pain Symptom Manage*. 2000, 19:S2-6. 10.1016/S0885-3924(99)00120-7
6. Andrès E, Loukili NH, Noel E, et al.: Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ*. 2004, 171:251-9. 10.1503/cmaj.1031155
7. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM: Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006, 166:1975-9. 10.1001/archinte.166.18.1975
8. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstråle M, Vistisen D, Jørgensen ME, Fleischer J: Vitamin B12 deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017, 31:202-8. 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.025
9. Jurna I: [Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins] [Article in German]. *Schmerz*. 1998, 12:136-41. 10.1007/s004829800054
10. Beulens JW, Hart HE, Kuijs R, Kooijman-Buiting AM, Rutten GE: Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol*. 2015, 52:47-53. 10.1007/s00592-014-0597-8
11. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.: Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016, 101:1754-61. 10.1210/jc.2015-3754
12. Solomon LR: Diabetes as a cause of clinically significant functional cobalamin deficiency. *Diabetes Care*. 2011, 34:1077-80. 10.2337/dc11-0009
14. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al.: Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021, 13:10.3390/nu13020395
17. Li S, Chen X, Li Q, et al.: Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2016, 7:777-85. 10.1111/jdi.12493
18. Stracke H, Lindemann A, Federlin K: A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1996, 104:311-6. 10.1055/s-0029-1211460
19. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.: Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010, 33:2285-93. 10.2337/dc10-1303
20. Ishibashi F, Taniguchi M, Kosaka A, Uetake H, Tavakoli M: Improvement in neuropathy outcomes with normalizing HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2019, 42:110-8. 10.2337/dc18-1560
21. Trippe BS, Barrentine LW, Curole MV, Tipa E: Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with L-methylfolate-methylcobalamin-pyridoxal-5-phosphate: results of a real-world patient experience trial. *Curr Med Res Opin*. 2016, 32:219-27. 10.1185/03007995.2015.1103215
22. Andrès E, Henoun Loukili N, Noel E, et al.: Effects of oral crystalline cyanocobalamin 1000 µg/d in the treatment

of pernicious anemia: an open-label, prospective study in ten patients. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2005, 66:13-22. 10.1016/j.curtheres.2005.02.001

23. Li S, Li Q, Li Y, Li L, Tian H, Sun X: Acetyl-L-carnitine in the treatment of peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015, 10:e0119479. 10.1371/journal.pone.0119479

24. Wang JY, Wu YH, Liu SJ, Lin YS, Lu PH: Vitamin B12 for herpetic neuralgia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Complement Ther Med.* 2018, 41:277-82. 10.1016/j.ctim.2018.10.014

25. Nexo E, Hoffmann-Lücke E: Holotranscobalamin, a marker of vitamin B-12 status: analytical aspects and clinical utility. *Am J Clin Nutr.* 2011, 94:359S-65S. 10.3945/ajcn.111.013458