



Artículo de investigación

Características clínicas predictoras de déficit de vitamina B12 en diabetes mellitus 2 tratada con metformina

Clinical characteristics of vitamin B12 deficiency predictors in metformin-treated type-2 diabetes mellitus

Harold José Mariano MD^a
Karen Lucía Cuello MD^a
Mery Azucena Posso MD^b
Hugo Alexander Marroquín MD^b
Ana María López MD^b
Diana Patricia Rivera MD^c

^a Medicina Familiar, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia

^b Residente III de Medicina Familiar Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^c División de Investigaciones, Fundación Universitaria De Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: el consumo de metformina se asocia con déficit de vitamina B12. **Objetivo:** identificar las características clínicas predictoras del déficit en mayores de 18 años con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tratados con metformina. **Materiales y métodos:** estudio de corte transversal analítico en 100 pacientes entre 50 y 85 años con DM2 tratados con metformina por más de 3 meses, con registro de niveles de vitamina B12 en la historia clínica, atendidos en un programa de diabetes de medicina familiar en Bogotá DC, Colombia. **Resultados:** la media de duración de la enfermedad fue 9.6 años, el uso de metformina varió entre 1 y 5 años (32%), la dosis más utilizada estuvo entre 1001 y 2000 mg (65%), polifarmacia en 45% y la prevalencia del déficit en 27%. En el modelo de regresión logística se encontró que el tiempo de uso se comporta como factor predictor de déficit de vitamina B12 (OR=0,01 IC95% 0,01-0,03) (p<0,05), la polifarmacia (OR=1.21 IC95% -0,06-2,5) y la duración de la diabetes (OR=1.14 IC95% 0,99-1,32) emergen como factores predictores, pero sin diferencia estadísticamente significativa. **Conclusión:** el tiempo de uso de metformina es una característica clínica que puede ser predictor de déficit de vitamina B12, la prevalencia del déficit en nuestro estudio fue alta, consideramos recomendable realizar una búsqueda activa en la práctica clínica.

Palabras clave: déficit vitamina B12, factores de riesgo, metformina, tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: abril 26 de 2021

Fecha aceptado: septiembre 21 de 2021

Autor para correspondencia:

Dr. Harold José Mariano

hjmariano@fucsalud.edu.co

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1173

ABSTRACT

Introduction: the metformin use is related to vitamin B12 deficiency. **Objective:** to identify the clinical characteristics that predict B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes mellitus (T2DM) patients, aged 18 years or older. **Materials and methods:** analytical cross-sectional study including 100 T2DM patients aged between 50 and 85 years, on metformin for more than 3 months, with vitamin B12 levels recorded in their clinical record, seen in a family medicine diabetes program in Bogotá DC, Colombia. **Results:** the median duration of the disease was 9.6 years, metformin use ranged between 1 and 5 years (32%), the most commonly used dose ranged between 1001 and 2000 mg (65%), polypharmacy was evidenced in 45% and B12 deficiency prevalence was 27%. The logistic regression analysis showed that time of metformin use behaved as a predictor of vitamin B12 deficiency (OR=0.01 CI95% 0.01-0.03) ($p<0.05$). Polypharmacy (OR=1.21 CI95% -0.06-2.5) and diabetes duration (OR=1.14 CI95% 0.99-1.32) emerged as predictor factors, but with no statistically significant difference. **Conclusion:** duration of metformin use is a clinical variable that can be a predictor of vitamin B12 deficiency. Prevalence of B12 deficiency was high in our study. We recommend an active search of this deficiency in clinical practice.

Key words: vitamin B12 deficiency, risk factors, metformin, pharmacological treatment of type-2 diabetes mellitus.

© 2023 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad compleja, crónica y progresiva que requiere atención médica continua con estrategias multifactoriales de reducción de riesgos. La prevalencia mundial va en aumento, en 2019 según la Federación Internacional de Diabetes (IDF) 463 millones de adultos padecieron diabetes, cuya prevalencia fue 9.3% con crecimiento exponencial anual, proyectando que para 2045 habrá 700 millones de diabéticos.^{1,2} América Central y del Sur no son ajenas a este comportamiento mundial, para 2019 se presentaron 31,638.8 (26,275.9 - 39,164.7) adultos con diabetes, con una prevalencia de 9.4%. Para Colombia en 2019 se reportó 8.4% (6.0%-11.3%), superior a la de 2017, reflejando el componente epidémico de la enfermedad.¹

De acuerdo con guías internacionales y nacionales de cuidado del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el medicamento de primera línea en el manejo inicial del paciente diabético es la metformina a menos que tenga una contraindicación o antecedentes de intolerancia.^{3,4} La metformina ha sido aprobada desde la década de los 90 para el tratamiento de la DM2, siendo reconocida su eficacia. Así lo demuestra uno de los grandes estudios de referencia como Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes – UKPDS.2 Sin embargo, estudios posteriores han demostrado la asociación de este fármaco con la deficiencia de vitamina B12 hasta en 5-30% de los pacientes.^{2,5-12}

La deficiencia de vitamina B12 se asocia con consecuencias neurológicas y hematológicas. A nivel del sistema nervioso central se relaciona con deterioro cognitivo, depresión y demencia; en el sistema nervioso periférico se pueden encontrar neuropatías sensitivo-motoras, cuya severidad y frecuencia también aumentan con la edad.⁸ Es importante

el seguimiento de los niveles de vitamina B12 en atención primaria para orientar el origen de la neuropatía del paciente diabético, descartando que sea por déficit de vitamina B12 versus una complicación de la misma enfermedad. En cuanto al compromiso hematológico, la anemia perniciosa y megaloblástica son las manifestaciones más frecuentes.^{8,10}

Se ha encontrado que el déficit de vitamina B12 asociado con el consumo de metformina puede estar condicionado con la presencia de otras características clínicas que favorecen su aparición como edad, dosis altas de metformina y tratamientos de mayor duración.^{2,5-10} Considerando que el medicamento es el manejo de primera línea en el tratamiento de la DM2 y que la disminución de los niveles de vitamina B12 se puede presentar a partir de los 3 meses de su uso, es necesario identificar otros factores que puedan favorecer el desarrollo de esta complicación en nuestra población. El objetivo de este estudio es identificar las características clínicas predictoras para déficit de vitamina B12 en pacientes mayores de 18 años con DM2 tratados con metformina, atendidos en un programa de diabetes de medicina familiar.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación corresponde a un estudio analítico de corte transversal en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de DM2, usuarios de más de 3 meses de metformina como tratamiento en monoterapia o complementaria, con reporte en historia clínica de niveles de vitamina B12 en los últimos 12 meses. Se excluyeron pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal tipo resección o cirugía ileal, enfermedad de Crohn o celiaca, paciente en estado grávido

o puerperio menor de 12 semanas y alguna enfermedad médica grave como sepsis, cirrosis hepática, falla cardiaca, falla renal o neoplasias malignas. Los pacientes fueron tomados de la base de datos del programa de diabetes de medicina familiar de la unidad primaria de atención Bachué, a quienes se les aplicaron los criterios de inclusión teniendo en cuenta el periodo de tiempo definido para el estudio desde enero a diciembre de 2018. La estrategia de búsqueda fue en pacientes asintomáticos, en quienes se realizó tamización del déficit con búsqueda activa.

Cabe aclarar que por protocolo institucional a los pacientes de la población en referencia se les realiza anualmente niveles de vitamina B12 y se orientan al programa de nutrición en donde se dan las pautas preventivas del déficit. Las personas responsables de la recolección de datos fueron los médicos residentes de medicina familiar.

La base de datos está bajo custodia administrativa del hospital de Engativá por lo que no podrán ser alterados o modificados. Se usó la base de datos con el número de identificación de los pacientes para recopilar la información clínica retrospectiva de interés del estudio, capturando la información en un archivo excel®. Para este estudio se realizó un muestreo no probabilístico.

Las variables evaluadas fueron género, edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), régimen de salud, escolaridad, estado civil, estrato socioeconómico, hábitos alimentarios, suplementos nutricionales, consumo de alcohol, de antiH², uso de Inhibidores de bomba de protones, consumo, dosis y tiempo de uso de metformina, uso de insulina, polifarmacia y tratamiento indicado frente al déficit de vitamina B12.

La muestra se calculó teniendo en cuenta el número de pacientes atendidos en 2018 (n:400). Para seleccionar la prevalencia del déficit de vitamina B12 asociada con el uso de metformina, se tuvo en cuenta la prevalencia reportada en el sistema DrugDex del 7% y la proporcionada por la revisión sistemática de Chapman y col. (2016)¹¹, dado que hasta la fecha no tenemos estudios de prevalencia en nuestro país. Considerando una prevalencia de 7% de déficit de vitamina B12, con un intervalo de confianza de 80% y un poder de 80%, se obtuvo un tamaño de muestra de 99 pacientes. Para el cálculo se utilizó el paquete estadístico Epi Data versión 4.2®. En el análisis estadístico las variables de tipo cualitativo se describieron por medio de frecuencias absolutas y relativas, y las de tipo cuantitativo se calcularon en medidas de tendencia central y dispersión. Las comparaciones entre variables se realizaron mediante X² o prueba de Fisher. Se estableció asociación estadística significativa frente a un p valor <0.05, siendo aplicado un modelo de regresión para definir la presencia de factores predictivos para la presencia de niveles de vitamina B12 < 200 pg/dL.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética de investigación del Hospital de San José, FUCS y E.S.E Hospital de Engativá, mediante una revisión expedita, considerándose una investigación sin riesgo. Bajo la custodia del Hospital de Engativá, se realizó un adecuado manejo de los datos de la historia clínica.

RESULTADOS

De los 100 participantes del estudio, 45% (n=45) se encontraban entre 50 y 64 años, con predominio del sexo femenino en 69% (n=69), el estrato socioeconómico más frecuente fue el medio-bajo en 48% (n=48), 29% se encontraba casado (n=29), siendo este estado civil el más frecuente, el nivel de escolaridad registrado más frecuente fue la primaria incompleta con 38% (n=38) y 100% pertenecían al régimen subsidiado (n=100) (tabla 1). De los hábitos, el consumo de alcohol se encontró en 2% (n=2) y el consumo normal de nutrientes fue referido por 100% (n=100).

Tabla 1. Características de la población

Variables	Población (n/%)
Edad (años)	
50 – 64	45(45%)
65 – 74	30(30%)
75 – 85	17(17%)
>85	8(8%)
Sexo	
Femenino	69 (69%)
IMC	
<25	29 (29%)
25 – 30	37 (37%)
30 – 35	21 (21%)
>35	13 (13%)
Estrato	
Bajo	16(16%)
Medio bajo	48(48%)
Medio	32(32%)
Medio alto	4(4%)
Alto	0(0%)
Estado civil	
Soltero	17 (17%)
Casado	29 (29%)
Viudo	27 (27%)
Separado	23 (23%)
Unión libre	4 (4%)
Escolaridad	
Sin educación	3 (3%)
Primaria incompleta	38 (38%)
Primaria completa	28 (28%)
Secundaria incompleta	17 (17%)
Secundaria completa	10 (10%)
Técnico	2 (2%)
Tecnólogo	0 (0%)
Universitario	2 (2%)
Especialista	0 (0%)
Régimen	
Subsidiado	100%
Consumo de alcohol	
No	98 (98%)
Dosis de metformina	
≤1000	26 (26%)
1001 – 2000	65 (65%)
≥2000	9 (9%)

>>

Variables	Población (n/%)
Tiempo uso de metformina	
≤1 año	0 (0%)
1 – 5 años	32 (32%)
5 – 10 años	15 (15%)
≥10 años	31(31%)
No hay dato	22 (22%)
Tiempo de uso de metformina Media (años)	9.05 ± 7.86
Consumo de IBP	16 (16%)
Si	
Insulina	42 (42%)
Si	
Polifarmacia	47 (47%)
Si	
Déficit de Vitamina B12	27 (27%)
Si	
Tiempo del diagnóstico de la diabetes Media (años)	9,6 ± 8,19
Niveles de vitamina B12 Media (pg/dL)	378,25 ± 131,92
Uso de antidiabéticos orales	27 (27%)

Fuente: los autores.

En cuanto a la duración de la enfermedad se encontró un promedio de 9.68 años, el uso de inhibidores de bomba de protones fue referido por 16%, la insulina fue utilizada en 42% (n=42), se encontró polifarmacia en 47% (n=47) y 27% recibía otros antidiabéticos orales (n=27).

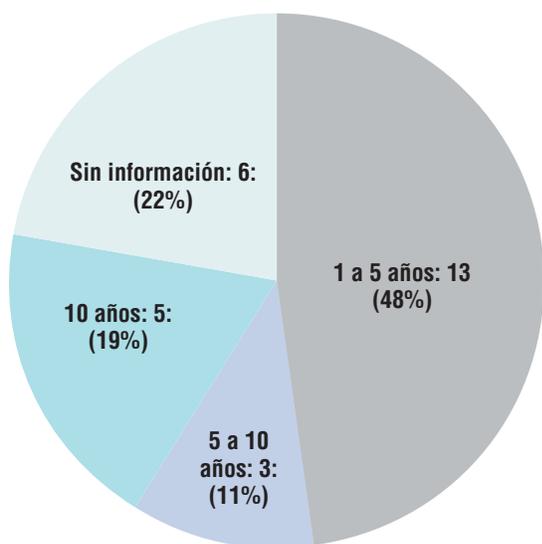


Figura 1. Tiempo de uso de metformina en pacientes diabéticos con déficit de Vitamina B12. Fuente: los autores.

El promedio de tiempo de uso de metformina fue de 9.05 años, ligeramente menor a la del tiempo del diagnóstico.

La dosis más frecuente de metformina correspondió entre 1001 mg a 2000 mg/día, con mayor frecuencia de duración del tratamiento entre 1 y 4 años en 32% (n=32) y de más de 10 años de patología en 31% (n=31).

En la población general la media de los niveles de vitamina B12 fue de 378.25 pg/dL. La prevalencia del déficit de vitamina B12 fue de 27% (n=27), encontrándose en esta población que la edad promedio fue superior a la registrada en el total de la muestra, siendo 71% mayores de 65 años, así como también el estrato socioeconómico medio-bajo con 48%. La duración de la diabetes más frecuente fue entre 1 y 5 años (44%), con un promedio de 8.7 años.

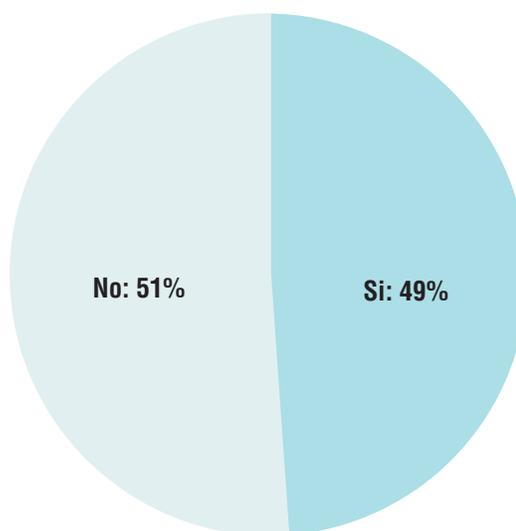


Figura 2. Polifarmacia en pacientes diabéticos con déficit de Vitamina B12 (%). Fuente: los autores.

La dosis de metformina estuvo entre 1001 y 2000 mg encontrándose en 59.3%. (tabla 2) El tiempo de uso de metformina tuvo una media de 8.5 años encontrándose con mayor frecuencia en el grupo entre 1 y 5 años (48%). (figura 1). El déficit de vitamina B12 fue más frecuente en los pacientes con uso de antidiabéticos orales en 48.2%, polifarmacia en 49% (figura 2), e insulina en 34%. No se encontró consumo de IBP en la población con déficit.

Al aplicar un modelo de regresión logística se encontró que el tiempo de uso de metformina (categorizada) se comporta como factor predictor de déficit de vitamina B12 (OR=0,01 IC95% 0,01-0,03) (p<0,05). Por su parte, la polifarmacia (OR=1.21 IC95% -0,06-2,5) y la duración de la diabetes (OR=1.14 IC95% 0,99-1,32) emergen como factores predictores, pero sin diferencia estadísticamente significativa (tabla 3).

Tabla 2. Caracterización de la población con déficit de Vitamina B 12

Variables	Población (n/%)
Edad (años)	
50 – 64	
65 – 74	8 (29%)
75 – 85	14 (52%)
>85	4 (15%)
Sexo	1 (4%)
Femenino	
IMC	18 (66%)
<25	
25 – 30	8 (29%)
30 – 35	11 (41%)
>35	4 (15%)
Estrato	4 (15%)
Bajo	
Medio bajo	9 (33%)
Medio	13 (48%)
Estado civil	5 (19%)
Soltero	
Casado	7 (26%)
Viudo	7 (26%)
Separado	7 (26%)
Escolaridad	
Sin educación	2 (8%)
Primaria incompleta	6 (22%)
Primaria completa	13 (48%)
Secundaria incompleta	3 (11%)
Secundaria completa	3 (11%)
Régimen	
Subsidiado	27 (100%)
Consumo de alcohol	
No	27 (100%)
Dosis de metformina	
≤1000	7 (26%)
1001 – 2000	16 (59%)
≥2000	4 (15%)
Tiempo uso de metformina	
≤1 año	13 (48%)
1 – 5 años	3 (11%)
5 – 10 años	5 (18%)
≥10 años	6 (23%)
No hay dato	
Consumo de Inhibidores de bomba	27 (100%)
No	
Insulina	9 (34%)
Si	
Polifarmacia	13 (49%)
Si	
Uso de antidiabéticos orales	13 (48.2%)
Polifarmacia	13 (48.2%)
Duración de la diabetes media (años)	8.7

Fuente: los autores.

Tabla 3. Modelo final de regresión logística múltiple asociación con niveles de vitamina B12 <200 pg/dL

Factor	OR	IC 95%	p
Tiempo de uso metformina en años			
1-4	0.10	0.0-0.91	0.02
5-10	0.01	0.01-0.78	0.00
≥10	0.00	0.00-0.12	0.00
Duración de DM2	1.14	0.99-1.32	0.06
Polifarmacia	1.21	-0.06-2.5	0.06

Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo permitió encontrar características clínicas predictoras para el déficit de vitamina B12 en la población diabética usuaria de metformina. Varios trabajos coinciden en una prevalencia que oscila entre el 5 y 30%.^{6,8,10-12} En este estudio se encontró 27% de déficit de vitamina B12.

La relación entre el tiempo de uso de metformina y el déficit de vitamina B12 como una característica clínica predictor, se logró identificar como un factor protector en nuestro estudio, esto se debe a que por protocolo institucional en la atención de nuestros pacientes diabéticos, anualmente realizamos la búsqueda activa del déficit de vitamina B12, implementación de medidas preventivas y corrección al presentarse el hallazgo, basados en la recomendación que realiza la Guía Americana de Diabetes.² Encontramos, que la duración de la DM2 (OR=1,76 IC95% 1,05-2,93) y la polifarmacia (OR=3,38 IC95% 0,93-12,18) fueron características clínicas que persistieron en el modelo de regresión logística, al final de la misma se encontró un OR no significativo (p=0,06), que debería ser tenido en cuenta en estudios posteriores para verificar su relación predictor con el déficit de vitamina B12. Llama la atención que no se encontró relación entre la dosis de metformina y el déficit de vitamina B12, en contraste con hallazgos de estudios como el de Kim y col.¹⁰ Puede estar relacionado con el tamaño de la muestra y/o con la dinámica de atención del programa, dado el tamizaje estricto anual y las recomendaciones no farmacológicas para su prevención, que hacen parte del protocolo de atención. Como fortalezas de nuestro estudio, se resalta la alta prevalencia de déficit de vitamina B12 encontrada en los pacientes diabéticos en tratamiento con metformina, lo cual permite recomendar la búsqueda activa en todos los pacientes que reciban este fármaco por más de 1 año. Adicionalmente, este trabajo corresponde al primer estudio realizado en la población colombiana que investiga el déficit de vitamina B12. En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, encontramos una población cerrada que contaba con unas características específicas, lo que limitaría la extrapolación de los datos encontrados.

CONCLUSIONES

Como sabemos, la deficiencia de vitamina B12 es clínicamente importante porque es una causa reversible de insuficiencia de la médula ósea y de neuropatía desmielinizante, que puede ser confundida con lesiones microangiopáticas como la polineuropatía diabética, llevando al uso indebido de anticonvulsivantes o antidepressivos tricíclicos para su manejo. También están descritos los trastornos depresivos y cognitivos asociados con este déficit que con un diagnóstico temprano pueden ser reversibles. El déficit de vitamina B12 puede estar subdiagnosticado en la población diabética tratada con metformina, sin embargo al no tener estudios previos de prevalencia en nuestro país no se ha estandarizado el seguimiento paraclínico de sus niveles. Nuestro estudio muestra la necesidad de realizar una búsqueda activa del déficit de vitamina B12 en los pacientes diabéticos, y dada la relación significativa entre el tiempo de uso de la metformina y el déficit de vitamina B12, es recomendable protocolizar las medidas preventivas con énfasis no farmacológico, lo cual puede estar asociado con buenas prácticas locales de la unidad de diabetes.

Por la cercanía de la polifarmacia y la duración de la enfermedad a un peso estadístico adecuado, alentamos a realizar estudios similares a futuro.

AGRADECIMIENTOS

A la E.S.E. Hospital de Engativá por la colaboración y apoyo en la realización del proyecto, al grupo de residentes de medicina familiar FUCS, a las doctoras referentes de docencia e investigación de la Subred Integrada de Servicios de Salud Norte E.S.E María del Pilar Angarita y Edna Piedad Zuluaga Molano, y a nuestras familias por su acompañamiento.

DECLARACIÓN CONFLICTO DE INTERESES

Todos los investigadores que participaron del estudio declaran no tener ningún conflicto de intereses.

DECLARACIÓN DE FINANCIACIÓN DEL PROYECTO

Declaramos que el proyecto no tuvo financiación.

REFERENCIAS

1. International Diabetes federation. Atlas de Diabetes de la FID. 9ed. International Diabetes federation; 2019.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002
3. Aschner P, Muñoz OM, Girón D, Milena García O, Fernández-Ávila D, Casas LÁ, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. *Colomb Méd*. 2016;47(2):109-131
4. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Barcelona: Permanyer; 2019. p. 125.
5. Munganda H, Kharb S, Kumar J, Pruthi P, Amle D. A Cross Sectional Study of Metformin Induced Vitamin B12 Deficiency in Metabolic Syndrome Patients among North Indian Rural Population. *Imperial Journal of Interdisciplinary Research (IJIR)*. 2017;3(6):1302-1308.
6. Wakeman M, Archer D. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels?. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020;13:2093-2108. doi: 10.2147/DMSO.S237454
7. Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Angel B AC. Vitamin B12 deficiency associated with high doses of metformin in older people diabetic. *Nutr Hosp*. 2014;29(6):1394-400. doi: 10.3305/nh.2014.29.6.7405
8. Ouvarovskaia V, Portillo K, Delgado MT, Requeno MN, Torrente JI, Pinilla M et al. Deficiencia de vitamina B12 en diabéticos tipo 2 tratados con metformina. *Atención Primaria*. 2013;44(2):121-2. doi: 10.1016/j.aprim.2012.08.003
9. Alshammari AN, Iqbal R, Baksh IP. La deficiencia de vitamina B12 y el conocimiento y la práctica de los médicos con respecto al cribado de la deficiencia de vitamina B12 en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con metformina en hospitales seleccionados de Riad, Arabia Saudita. *Revista de Medicina Familiar y Atención Primaria*. 2019;8(7):2306-2311.
10. Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Med (Baltimore)*. 2019;98(46):e17918. doi: 10.1097/MD.00000000000017918
11. Chapman LE, Darling AL BJ. A Association between metformin and vitamin B 12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Met*. 2016;42(5):316-27. doi: 10.1016/j.diabet.2016.03.008
12. Alvarez M, Rincón O, Saavedra G, Moreno S. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr Connect*. 2019;8(10):1324-1329. doi: 10.1530/EC-19-0382