

Uso de Metformina por diabéticos tipo 2 e seu impacto sobre a Vitamina B12: implicações clínicas no Estado de Saúde

Use of Metformin for type 2 diabetics and its impact on Vitamin B12: clinical implications in the Health State

DOI:10.34119/bjhrv4n2-154

Recebimento dos originais: 18/02/2021

Aceitação para publicação: 18/03/2021

Jardel Alves da Costa

Acadêmico do curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí - CSHNB

Endereço: Rua Santo Inácio, nº 08, Bairro Bomba, Picos - PI, Brasil

E-mail: jardelalves@ufpi.edu.br

Dhulle Taillany da Silva Dias

Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí - CSHNB

Endereço: Rua Castro Alves nº 136, Bairro Junco, Picos - PI, Brasil

E-mail: dhulletaillanyd@gmail.com

Lavínia Alves de Sousa

Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí - CSHNB

Endereço: Rua Santa Rita, nº 353, Bairro Fátima, Picos - PI, Brasil

E-mail: lavinia.sousa@hotmail.com

Ana Letícia de Carvalho

Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí - CSHNB

Endereço: Rua Justino Luz, nº 4109, Bairro Junco, Picos - PI, Brasil

E-mail: anacarvalho171@ufpi.edu.br

Geane Carla Batista Rêgo

Acadêmica do curso de Nutrição da Universidade Federal do Piauí - CSHNB

Endereço: Rua das flores, nº 57, Bairro Ipueiras, Picos-PI, Brasil

E-mail: geanebrego@gmail.com

Lucineide de Brito Rocha

Nutricionista, Pós Graduada em Saúde da Família e Comunidade - Universidade Federal do Piauí - UFPI

Endereço: Rua Luís Malaquias, 82, Lagoa Comprida - Zona Rural, Picos - PI

E-mail: lucineidedebrito@gmail.com

Mikaella Isis de Macedo

Nutricionista, Especialista em Nutrição Clínica e Práticas Esportivas pela Fundação de Ensino Superior de Olinda - FUNESO

Endereço: Rua Domingos da Rocha Soares, 420, Bairro Ipueiras, Picos-PI, Brasil

E-mail: mikaellaisisdemacedo@hotmail.com

Iana Bantim Felício Calou

Farmacêutica, Mestre e Doutora em farmacologia pela Universidade Federal do Ceará – UFC

Endereço: Rua Cícero Duarte, nº 905, Bairro Junco, Picos - PI, Brasil
E-mail: ianabantim@ufpi.edu.br

RESUMO

A metformina é um dos hipoglicemiantes orais mais utilizados. A maioria das recomendações atuais da prática clínica global, incluindo as da American Diabetes Association, da European Association for the Study of Diabetes e da Korean Diabetes Association, propõe que a metformina, na ausência de contraindicações deva ser iniciada sempre em associação à modificações no estilo de vida tão logo a diabetes seja diagnosticada. No entanto, é relatado na literatura que entre 6% e 30% dos pacientes podem apresentar deficiência de vitamina B-12 devido o uso de metformina. As manifestações clínicas de deficiência da vitamina B-12 incluem anemia megaloblástica clássica, afetando a síntese e a forma dos glóbulos vermelhos e brancos, além de manifestações neurológicas que podem se apresentar de várias maneiras, incluindo neurodegeneração da medula espinhal (degeneração combinada subaguda), neuropatia periférica e déficits cognitivos que podem progredir ou contribuir para a demência. Nesse contexto, este estudo objetivou realizar uma busca na literatura acerca de evidências científicas sobre o impacto do uso da metformina nos níveis séricos de vitamina b12 no organismo de pacientes diabéticos tipo 2, e quais as possíveis implicações clínicas no estado de saúde do indivíduo. Se trata de uma revisão sistemática, onde realizou-se busca de artigos nas bases de dados *Science Direct*, *Scielo* e *Pubmed*, através dos descritores metformina, vitamina B-12, deficiência de vitamina B-12 e sintomas clínicos, traduzidos para o inglês (vitamin B-12, vitamin B-12 deficiency, clinical symptoms), utilizando o termo “and” como operador booleano. Os estudos selecionados foram avaliados e em seus resultados foi observado que indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 tratados com metformina, particularmente aqueles que usam o medicamento em grandes doses (> 1.000 mg / dia) e por uma duração mais longa (> 4 anos), apresentavam algum grau de deficiência de vitamina B-12. Os sintomas clínicos de deficiência da vitamina mais observados foram neuropatia e anormalidades hematológicas como eritrócitos macrocíticos, neutrófilos hipersegmentados e bandas gigantes. De acordo com os estudos selecionados, o uso da metformina provoca depleção de vitamina B-12 no organismo dos indivíduos, principalmente naqueles que fazem uso de doses maiores em período de tempo mais prolongado, e essa deficiência induzida, pode se apresentar na forma de desfechos clínicos prejudiciais para a saúde do paciente diabético tipo 2.

Palavras-chave: Metformina, Vitamina B12, Deficiência De Vitamina B12, Sintomas Clínicos.

ABSTRACT

Metformin is one of the most widely used oral hypoglycemic agents. Most current global clinical practice recommendations, including those of the American Diabetes Association, the European Association for the Study of Diabetes, and the Korean Diabetes Association, propose that metformin, in the absence of contraindications, should always be initiated in association with lifestyle modifications as soon as diabetes is diagnosed. However, it is reported in the literature that between 6% and 30% of patients may experience vitamin B-12 deficiency due to metformin use. Clinical manifestations of vitamin B-12 deficiency include classic megaloblastic anemia, affecting the synthesis and shape of red and white blood cells, and neurological manifestations that can present in a variety of ways, including spinal cord neurodegeneration (subacute combined degeneration), peripheral neuropathy, and cognitive deficits that may progress or

contribute to dementia. In this context, this study aimed to search the literature for scientific evidence on the impact of metformin use on serum levels of vitamin b12 in type 2 diabetic patients, and what are the possible clinical implications on the individual's health status. This is a systematic review, where articles were searched in Science Direct, Scielo and Pubmed databases using the keywords metformin, vitamin B-12, vitamin B-12 deficiency and clinical symptoms, translated into English (vitamin B-12, vitamin B-12 deficiency, clinical symptoms), using the term "and" as a Boolean operator. The selected studies were evaluated and in their results it was observed that individuals with type 2 diabetes mellitus treated with metformin, particularly those using the drug at large doses (> 1,000 mg / day) and for a longer duration (> 4 years), had some degree of vitamin B-12 deficiency. The most commonly observed clinical symptoms of vitamin deficiency were neuropathy and hematologic abnormalities such as macrocytic red blood cells, hypersegmented neutrophils, and giant bands. According to the selected studies, the use of metformin causes vitamin B-12 depletion in the body of individuals, especially in those who use higher doses over a longer period of time, and this induced deficiency may present itself in the form of clinical outcomes detrimental to the health of type 2 diabetic patients.

Keywords: Metformin, Vitamin B12, Vitamin B12 Deficiency, Clinical Symptoms.

1 INTRODUÇÃO

A metformina é atualmente um hipoglicemiante oral de primeira linha para controlar o diabetes tipo 2. Ela é caracterizada como a base da medicina no tratamento de diabetes mellitus para não insulino-dependentes/portadores de diabetes mellitus tipo II (NIDDM, DM2), e é recomendada por diretrizes de prática clínica, incluindo a American Diabetes Association (ADA) e a European Association, atuando no tratamento de cerca de 120 milhões de pacientes com diabetes em todo o mundo (VIOLLET *et al.*, 2012; KO *et al.*, 2014). Além de sua qualidade de controle intensivo da glicose, a metformina está relacionada ao menor ganho de peso e a redução de ataques de hipoglicemia em comparação a insulina e as sulfonilureias (SINGH *et al.*, 2013).

Grande parte dos efeitos colaterais atribuídos ao uso de metformina são leves e geralmente incluem sintomas gastrointestinais, como desconforto abdominal, fezes amolecidas e diarreia (NATHAN *et al.*, 2009). Normalmente esses efeitos adversos começam logo após o início da administração de metformina. Contudo, vem sendo demonstradas evidências de estudos observacionais e de intervenção acerca de uma relação entre o uso prolongado de metformina e a deficiência de vitamina B12, onde o medicamento pode afetar a absorção da vitamina B12 dependente de cálcio (BAUMAN, *et al.*, 2000). Os valores séricos de vitamina B12 foram evidenciados como inversamente

associados à dose e duração do uso de metformina (TOMKIN *et al.*, 1971; DE JAGER *et al.*, 2010).

O mecanismo pelo qual a metformina causa essa deficiência de vitamina B12 ainda não foi definido com clareza, no entanto, os mecanismos propostos incluem a ocorrência de modificações na motilidade do intestino delgado em decorrência da hipocalcemia que acaba resultando na estimulação do crescimento bacteriano com consequente deficiência e inativação competitiva da absorção da vitamina B12. (LIU, DAI e JEAN, 2006; SNOW, 1999; SELHUB, 2008). Essa deficiência pode causar anemia megaloblástica (macro-ovalocítica), comprometimento da imunidade, polineuropatia sensorial distal, transtorno de depressão, disfunção cognitiva e raramente causa degeneração subaguda da medula espinhal, delírio e demência por desmielinização axonal. (KATSAROS, FILIOUSSI e BONOVAS, 2003; MOORE *et al.*, 2013; KIBIRIGE e MWEBAZE, 2013; HANNIBAL *et al.*, 2016)

A neuropatia desencadeada pela deficiência de vitamina b12 envolve desde parestesias até alterações no estado mental do indivíduo (ALHARBI *et al.*, 2018). Deve-se ter atenção, pois os sintomas da neuropatia diabética se manifestam na forma de sensação de vibração e propriocepção prejudicadas, bem como à parestesia, que também vem sendo relacionada à deficiência de vitamina B12 (LINDENBAUM *et al.*, 1995). Dessa forma, é recomendado que os sintomas de neuropatia e deficiência de vitamina B12 devam ser avaliados de forma rotineira em indivíduos com diabetes mellitus, por meio de exame neurológico padrão, e classificados usando o Sistema de Pontuação Clínica de Toronto (TCSS) com detecção e pontuação de sintomas de deficiência de B12 (SINGH, 2013).

Nesse contexto, este estudo objetivou realizar uma busca na literatura acerca de evidências científicas sobre o impacto do uso da metformina nos níveis séricos de vitamina b12 no organismo de pacientes diabéticos tipo 2, e quais as possíveis implicações clínicas no estado de saúde do indivíduo.

2 METODOLOGIA

A revisão sistemática foi realizada a partir de buscas nos bancos de dados eletrônicos acerca de publicações de artigos originais escritos em inglês e português, entre os anos de 2015 a 2020. As buscas foram realizadas nas bases de dados: *Science Direct* (Biblioteca virtual da Elsevier), *Scielo* (Scientific Electronic Library Online) e *Pubmed/Medline* (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), utilizando

como descritores as palavras metformina, vitamina B-12, deficiência de vitamina B-12 e sintomas clínicos, nos idiomas inglês e português, utilizando o termo “and” como operador booleano.

Além da utilização dos descritores, a seleção dos estudos ocorreu de acordo com os critérios de inclusão que foram: artigos originais completos publicados entre os anos de 2015 a 2020 nos idiomas inglês e português, com a presença dos referidos descritores. Foram excluídos todos os artigos que não corroboravam o objetivo da pesquisa após leitura dos resumos de cada estudo e aqueles que não se enquadravam nos critérios de inclusão. O processo de busca e seleção sistemática dos estudos está representado no quadro 1.

Quadro 1. Busca e seleção dos estudos.

Busca utilizando descritores			
Base	Idioma	Descritores	RESULTADOS
Pubmed	Português	Metformina, vitamina b12, deficiência de vitamina b12, sintomas clínicos	0
	Inglês		891
SciELO	Português		0
	Inglês		1
Science direct	Português		11
	Inglês		546
Aplicação dos critérios de inclusão e exclusão			
Base	Idioma	Resultado	TOTAL
Pubmed	Português	0	5
	Inglês	5	
SciELO	Português	0	1
	Inglês	1	
Science direct	Português	2	4
	Inglês	2	

Fonte: autoria própria

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o processo de busca e seleção utilizando os critérios citados na metodologia, foram selecionados 4 artigos. No quadro 1 é possível visualizar de forma sintética os autores, tipo, metodologia e principais resultados obtidos por cada experimento.

Quadro 1: Descrição dos estudos selecionados.

ESTUDO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
AL –HAMDI <i>et al.</i> , (2020)	ESTUDO TRANSVERSAL	Foram convidados adultos diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2 de janeiro a dezembro de 2017 que tomavam metformina há pelo menos 12 meses consecutivos. As	Do total de 248 participantes, 26 (10,5%) apresentavam deficiência de vitamina B12, e 53(21,4%) apresentavam a deficiência limítrofe. A dose de metformina foi maior entre o grupo com

		variáveis incluídas foram idade, sexo, diabetes, dose e duração da terapia com metformina, nível de hemoglobina e hemoglobina glicosilada. Os participantes foram classificados nas categorias grupo deficiente, grupo deficiente limítrofe e grupo normal com base em suas medições de vitamina B12 no soro.	deficiência de vitamina B12 em comparação com o grupo normal. Não houve associação entre a duração do uso de metformina e as categorias de níveis de vitamina B12.
ALHARBI <i>et al.</i> , (2018)	ESTUDO RETROSPECTIVO OBSERVACIONAL	Os participantes foram recrutados entre janeiro e junho de 2016, totalizando 412 indivíduos, destes 319 utilizam metformina e 93 não são usuários de metformina. Foram coletados os dados demográficos, dados dietéticos para ingestão de vitamina B12 e registros médicos dos participantes. Além disso, os participantes foram avaliados para a neuropatia diabética. A deficiência de vitamina B12 foi categorizada como leve, moderada e grave. O nível de homocisteína também foi medido como indicador de deficiência de vitamina B12.	A prevalência geral de deficiência de vitamina B12 foi de 9,4% em usuários de metformina e 2,2% em não usuários de metformina. Não houve diferença significativa quanto a ingestão dietética da vitamina e para o teste de neuropatia periférica. Os indivíduos com deficiência de vitamina B12 apresentaram níveis de homocisteína sérica significativamente mais elevados, estavam tomando uma dose maior de metformina e por mais tempo do que grupos sem a deficiência de vitamina B12.
ALVAREZ <i>et al.</i> , (2019)	ESTUDO TRANVERSAL	Foram avaliados 162 participantes quanto aos níveis de vitamina B12 e presença de neuropatia diabética. Além disso, foram coletados idade, tempo com uso de metformina(meses) e dose(mg).	Níveis baixos de vitamina B12 foram encontrados em 7,3% dos pacientes. Naqueles com neuropatia diabética, o nível de vitamina B12 considerado baixo ou limítrofe foi de 64%, em comparação com 17% em pacientes sem neuropatia. A dosagem mais alta de metformina foi associada a níveis mais baixos de vitamina B12. Pacientes do sexo feminino apresentaram níveis mais elevados de vitamina B12 em comparação com homens
ARODA <i>et al.</i> , (2016)	ESTUDO DE COORTE	Os participantes foram designados ao grupo placebo (1082	Níveis baixos de vitamina B12 ocorreram com mais frequência no grupo

		<p>participantes) ou ao grupo metformina (1073). Além disso, os níveis de vitamina B12 foram avaliados por 5 anos e 13 anos, nos grupos placebo e metformina respectivamente, foram coletados dados sobre níveis de homocisteína, uso de metformina e tempo de anos de exposição e presença de neuropatia clínica.</p>	<p>metformina do que no grupo placebo, em 5 anos, mas não em 13 anos. Níveis baixos e limítrofes de vitamina B12 combinada foi mais comum no grupo metformina do que placebo, em 5 e 13 anos. O uso prolongado de metformina foi associado a risco aumentado de deficiência de vitamina B12. A idade não foi relacionada a deficiência de vitamina B12 ou aos níveis da vitamina.</p>
<p>KANCHERLA <i>et al.</i>, (2016)</p>	<p>ESTUDO DE COORTE</p>	<p>Foi realizada uma análise de 2510 participantes de um estudo nacional de motivos para diferenças geográficas e raciais no AVC de base populacional. Foram avaliadas possíveis associações entre o uso de multivitaminas e concentrações séricas de vitamina B12. Os dados coletados foram sexo, idade, histórico médico, dados do exame físico, concentrações de vitamina B12, uso de metformina, status de diabetes tipo 2.</p>	<p>Os participantes foram estratificados nos grupos: 1 diabéticos usuários de metformina, 2 diabéticos que não usavam metformina, e 3 não diabéticos. De modo geral, 21,6% (543) dos pacientes tinham diabetes, e entre eles, 39% (212) estavam em terapia com metformina. Foi observado que os usuários diabéticos que usavam metformina tinham concentrações de vitamina B12 no soro mais baixas que o grupo de diabetes que não tomam metformina e o grupo sem diabetes. As concentrações médias de vitamina B12 no soro foram maiores para indivíduos que usam multivitaminas, o uso de multivitaminas foi associado a menor prevalência de concentrações combinadas de vitamina B12 baixas e limítrofes, em comparação com aqueles que não usavam multivitaminas.</p>
<p>KHAN, SHAFIQ E SHAN, (2017)</p>	<p>ESTUDO TRANSVERSAL</p>	<p>Foram recrutados 209 pacientes com diabetes tipo 2 entre janeiro e dezembro de 2016, com idade superior a 45 anos e que tomaram a metformina por pelo menos três meses. Os níveis séricos de vitamina B12 foram medidos e classificados</p>	<p>A deficiência de vitamina B12 se confirmou em 29,66% (62) dos pacientes. A metformina foi usada por 58,4% (122) dos pacientes, nos quais os valores de vitamina B12 foram estatisticamente menores. Pacientes fumantes tiveram deficiência da vitamina</p>

		quanto a presença de deficiência. além disso, foi medida hemoglobina glicosilada.	significativamente maior do que aqueles que não fumavam. As multivitaminas eram usadas por 39,7% (83) dos pacientes. Nesse grupo, a deficiência de vitamina B12 foi menor em comparação com não usuários.
KIM <i>et al.</i> , (2019)	ESTUDO TRANSVERSAL	Foi realizado um estudo com 1.111 pacientes com idade entre 20 e 85 anos, onde foi investigado a deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes tipo 2 em uso de metformina por 06 meses. Os pacientes ainda foram divididos em 02 grupos: pacientes com deficiência de vitamina B12 e o grupo normal.	A deficiência de vitamina B12 sérica ocorreu em 22,2% (247) dos pacientes. A deficiência da vitamina B12 ocorreu com menor frequência em pacientes que tomavam multivitaminas. Pacientes com deficiência de vitamina B12 apresentaram maior duração do uso de metformina e tomaram doses maiores do que pacientes normais. Os níveis de homocisteína sérica mostraram correlação negativa significativa com a vitamina B12. O risco de deficiência de vitamina B12 aumentou significativamente com a duração de uso de metformina.
OWHIN <i>et al.</i> (2019)	CASO CONTROLE	Foi realizado um estudo analítico e observacional de 200 participantes adultos com diabetes mellitus tipo 2 com idade maior ou igual a 30 anos. O pareamento caso controle foi feito por idade e sexo, considerando o uso do medicamento metformina, e foram coletadas informações demográficas e dados gerais de saúde dos participantes, sendo aferidos valores séricos de vitamina B12.	Do total de participantes, 100 pacientes eram tratados com metformina e 100 pacientes não faziam uso da medicação. A deficiência de vitamina B12 esteve presente em 41% e 20% entre os grupos de diabetes mellitus tratados com e sem metformina, respectivamente. O estado limítrofe da vitamina B12 estava presente em 59% dos pacientes tratados com metformina e 80% no grupo sem tratamento com metformina. Níveis normais da vitamina B12 não foram observados em nenhum dos grupos estudados.
RAIZADA <i>et al.</i> (2017)	CASO CONTROLE	Foram recrutados 183 pacientes portadores de diabetes tipo 2, com	O grupo que fazia uso da metformina era composto por 121 pacientes e o

		idade acima de 30 anos e estudos dividindo-os em dois grupos, que usavam metformina, e os que não usavam o medicamento. Os níveis séricos de vitamina B12 foram avaliados, bem como a presença de neuropatia diabética.	grupo sem metformina, 63 pacientes. Ambos comparáveis, exceto para a duração do diabetes, significativamente maior no grupo metformina. Os níveis séricos de vitamina B12 foram 267,7 +/- 194,4 pmol/l no grupo que usava metformina e 275,1 +/- 197,2 pmol/l no grupo que não usava metformina. A deficiência limítrofe foi observada em 22,3% e 21% no grupo com uso da metformina e sem metformina, respectivamente. Em relação a duração do diabetes, o uso de metformina foi associado a 87,7 +/- 37,7 pmol/l níveis de vitamina B12 mais baixos. Não houve aumento significativo na prevalência de neuropatia ou anemia em pacientes com deficiência de vitamina B12 em comparação com pacientes com vitamina B12 normal.
ZALAKET, WEHBE e ABOU JAOUDE, (2018)	ESTUDO TRANSVERSAL	Os participantes foram recrutados durante o primeiro semestre de 2015, participaram do estudo 200 indivíduos libaneses, com idade entre 18 e 90 anos com diagnóstico de diabetes tipo 2 e tomando metformina por pelo menos três meses antes do estudo.	53% dos pacientes apresentaram valores limítrofes de vitamina B12 no soro, 22,5% tinham uma deficiência clara. Foi encontrado uma correlação altamente significativa entre a dose e a duração do tratamento com metformina e os níveis séricos de vitamina B12, além disso, esses níveis anteriormente citados foram associados à presença de diferentes neuropatias e à anemia macrocítica a depender da dose utilizada.

Fonte: autoria própria

No estudo realizado por Al-hamdi et al. (2020), (quadro 1, linha 1), um total de 248 indivíduos diabéticos tipo 2 (DM2) foi recrutado para participar de uma avaliação afim de correlacionar o uso de metformina a deficiência de vitamina B12. A deficiência de vitamina B12 em pacientes com DM2 tratados com metformina foi encontrada em 26 (10,5%) participantes, enquanto a deficiência limítrofe foi encontrada em 53 (21,4%)

participantes. A dose de metformina foi maior entre o grupo com deficiência de vitamina B12 em comparação com o grupo normal. Uma proporção maior daqueles que receberam doses de metformina maiores ou iguais a 2000 mg tiveram deficiência de vitamina B12 ($P = 0,004$).

Al-hamdi *et al.* (2020), concluíram que a prevalência de deficiência de vitamina B12 em adultos diabéticos em terapia com metformina é considerável. O risco de desenvolver deficiência de vitamina B12 foi observado como sendo maior entre os pacientes em altas doses de metformina. Com relação aos sintomas clínicos se observou que no geral, 90 (36,3%) pacientes eram anêmicos, dos quais 11 (42,3%) participantes estavam no grupo com deficiência de vitamina B12, 15 (28,3%) no grupo com deficiência limítrofe e 64 (37,9%) eram no grupo normal.

Alharbi *et al.* (2018), (quadro 1, linha 2), recrutaram 412 indivíduos com DM2: 319 em uso de metformina e 93 não usuários de metformina, afim de tentar estabelecer correlação entre o uso do medicamento e os níveis plasmáticos de vitamina B12, assim como a possível correlação entre a deficiência da vitamina e a presença de neuropatia periférica. Neste estudo foi possível correlacionar a deficiência da vitamina B12 e o tempo de uso da metformina, diferentemente de outros estudos já relatados.

Alharbi *et al.* (2018), relataram que os níveis de deficiência de vitamina B12 diferiram nos dois grupos, com um nível de 9,4% (30 de 319) no grupo de metformina e 2,2% (2 de 93) no grupo de não metformina. Níveis baixos de vitamina B12 sérica ocorreram quando a metformina foi administrada em uma dose superior a 2.000 mg / dia e por um período superior a 4 anos. Com relação aos sintomas clínicos, se observou que não houveram diferenças significativas em um teste de neuropatia periférica entre os usuários de metformina e não usuários de metformina ($P > 0,05$). No entanto a porcentagem de níveis anormalmente elevados de homocisteína sérica foi maior no grupo com deficiência de vitamina B12 do que no grupo com níveis normais de vitamina B12 (93,8% vs. 32,6% respectivamente, $P < 0,01$).

Alharbi *et al.* (2018), concluíram que indivíduos com DM2 tratados com metformina, particularmente aqueles que usam metformina em grandes doses (> 2.000 mg / dia) e por uma duração mais longa (> 4 anos), devem ser rastreados regularmente a fim de detectar possíveis deficiências de vitamina B12 associadas ao uso de metformina.

Alvarez *et al.* (2020), (quadro 1, linha 3), avaliaram a prevalência de deficiência de vitamina B12 em 162 pacientes com uso crônico de metformina e a relação entre a deficiência de vitamina B12 e neuropatia diabética. Relataram que níveis baixos de

vitamina B12 foram encontrados em 7,3% (índice de confiança - IC 95%) dos pacientes. Naqueles com neuropatia diabética, os níveis alterados (baixos e limítrofes) de vitamina B12 foram de 64% (IC 95%) em comparação com 17% (IC 95%) em pacientes sem neuropatia diabética (CI 95%). Aqueles que tomaram uma dose mais alta de metformina tiveram níveis mais baixos de vitamina B12 (IC 95%). Além disso, as pacientes do sexo feminino apresentaram níveis mais elevados de vitamina B12 em comparação com os homens (IC 95%). Neste estudo a variável sexo apresentou resultados significativos diferente dos demais estudos relatados. Além da neuropatia diabética nenhum outro sintoma clínico foi relatado.

Alvarez *et al.* (2020), concluíram que a deficiência de vitamina B12 é altamente prevalente, especialmente em pacientes com neuropatia diabética. No estudo, constatou-se uma correlação inversa entre a neuropatia diabética e o nível plasmático de vitamina B12. Doses mais altas de metformina e sexo masculino foram fatores relacionados a níveis mais baixos de vitamina B12.

Aroda *et al.* (2016), (quadro 1, linha 4), avaliaram o risco de deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos tipo 2 que fazem o uso de metformina. O estudo foi desenvolvido com 2155 participantes, e estes foram distribuídos em dois grupos: grupo placebo (PLA) (n = 1082) e grupo metformina (MET) (n = 1073). Relatou-se risco aumentado de deficiência de vitamina B12 com o tratamento a longo prazo de metformina.

Com relação aos sintomas clínicos, Aroda *et al.* (2016) relataram que nos pacientes tratados com metformina em comparação com o placebo, houve uma maior prevalência de anemia em uma média de 5 anos após a randomização. A neuropatia periférica, uma consequência clínica significativa da deficiência de B12, foi maior entre os participantes do grupo de metformina com B12 baixa, embora o número de casos tenha sido pequeno. Os níveis de homocisteína também aumentaram nos grupos com níveis baixos ou limítrofes de vitamina B12, apoiando a presença de deficiência de vitamina B12 no tecido.

Aroda *et al.* (2016) concluíram que o uso de metformina a longo prazo em pacientes diabéticos tipo 2 foi associado à deficiência bioquímica de B12 e anemia e desta forma o teste de rotina dos níveis de vitamina B12 em pacientes tratados com metformina deve ser considerado.

Kancherla *et al.* (2016), (quadro 1, linha 5), realizaram estudo afim de determinar se o uso de metformina está associado a concentrações mais baixas de vitamina B12 em

adultos mais velhos. Examinaram 2.510 participantes com 50 anos ou mais, onde os resultados foram estratificados por três subgrupos: 1) participantes com diabetes que eram usuários de metformina; 2) participantes com diabetes que não eram usuários de metformina; e 3) participantes sem diabetes. Descobriu-se que os usuários diabéticos de metformina tinham concentrações séricas médias significativamente mais baixas de B12 (409 pmol / L) do que o grupo com diabetes que não tomava metformina (485 pmol / L; $P < 0,01$), e o grupo sem diabetes (445 pmol / L; $P = 0,02$). Sintomas clínicos da deficiência não foram relatados. Em conclusão, o uso de metformina foi associado a menores concentrações séricas de vitamina B12 no soro entre idosos diabéticos em comparação com seus homólogos.

Khan *et al.* (2017), (quadro 1, linha 6), realizaram estudo em 209 pacientes com diabetes tipo II usuários de metformina. Os pacientes incluídos na pesquisa tiveram seus níveis séricos de B12 medidos. Níveis séricos de B12 menores que 150 pg / ml são definidos como deficiência de B12. No estudo em questão, cerca de 29,66% dos pacientes diabéticos confirmaram a insuficiência de B12 por meio de exames laboratoriais. Os pacientes que tomaram metformina apresentaram valores estatisticamente menores de B12 ($P = 0,01$).

Khan *et al.* (2017), concluíram em seu estudo que os pacientes em tratamento de longo prazo com metformina têm maior risco de deficiência de vitamina B12, corroborando assim com outros autores. Este estudo, portanto, propôs que a deficiência de vitamina B12 deve ser investigada em pacientes com diabetes tipo II em uso de metformina e sugeriu o uso diário de multivitaminas para prevenir a deficiência de vitamina B12.

Em estudo realizado por Kim *et al.* (2019), (quadro 1, linha 7), foram incluídos 1.111 pacientes com diabetes tipo 2 que faziam uso de metformina por pelo menos 6 meses, afim de investigar a deficiência de vitamina B12 nestes pacientes, em conjunto com outros fatores relacionados. Seus resultados indicaram uma prevalência de deficiência de vitamina B12 de 22,2% em pacientes com diabetes tipo 2 em uso de metformina a longo prazo, com doses diárias maiores significativamente associadas à deficiência de vitamina B12. Outros fatores além da dose de metformina associados à deficiência de vitamina B12 foram idade, consumo de álcool, anemia, suplementos multivitamínicos e níveis de ALT (Alanina Aminotransferase). Inesperadamente, a duração do uso de metformina não mostrou associação significativa com a deficiência de vitamina B12.

Com relação aos sintomas clínicos, Kim *et al.* (2019) observaram que os níveis séricos de homocisteína mostraram uma correlação negativa significativa com os níveis séricos de vitamina B12, bem como diferenças significativas entre os grupos com deficiência de vitamina B12 e normais.

Kim *et al.* (2019) concluíram em seu estudo que a metformina em doses maiores ou iguais a 1500 mg/dia pode ser um fator importante relacionado à deficiência de vitamina B12, enquanto a suplementação concomitante de multivitaminas pode potencialmente proteger contra a deficiência. Os níveis de homocisteína sérica foram negativamente correlacionados com os níveis de vitamina B12, sugerindo que a deficiência de B12 devido ao uso de metformina pode ocorrer no nível do tecido.

Owhin *et al.* (2019), (quadro 1, linha 8), realizaram estudo com 200 indivíduos afim determinar a prevalência de deficiência de vitamina B 12 entre pacientes com diabetes mellitus tipo 2 tratados com metformina e não tratados com metformina. Relataram em seus resultados que a prevalência de deficiência de vitamina B 12 foi de 41% e 20% entre os grupos de diabetes mellitus tipo 2 tratados com metformina e não tratados com metformina, respectivamente ($p = 0,001$). O status limítrofe da vitamina B 12 estava presente em 59% do grupo tratado com metformina e em 80% do grupo não tratado com metformina ($p = 0,001$). Neste estudo foi observado que nem os grupos tratados com metformina nem os grupos não tratados com metformina apresentaram níveis normais de vitamina B 12 no soro.

Com relação aos sintomas clínicos Owhin *et al.* (2019) relataram que a prevalência de neuropatia periférica foi de 86% versus 39% ($p < 0,001$), para o grupo tratado com metformina versus grupo não tratado com metformina respectivamente. No que diz respeito à ocorrência de glóbulos vermelhos macrocíticos ovais nos esfregaços de sangue periférico dos participantes do estudo, as taxas de prevalência de ovalocitose entre os participantes tratados com metformina e os participantes não tratados com metformina foram de 18% versus 6%, respectivamente ($p = 0,009$), enquanto as taxas de prevalência de macrocitose foram de 5% versus 0% entre os participantes tratados com metformina e participantes não tratados com metformina, respectivamente ($p = 0,06$). Um alto volume celular médio (VCM) foi registrado para muito poucos participantes (5%) no grupo tratado com metformina, mas foi normal para todos os participantes no grupo sem metformina.

O estudo de Owhin *et al.* (2019) também relatou que não houve correlação estatisticamente significativa ($p = 0,45$) entre as doses crescentes de metformina e os

níveis séricos de vitamina B12 assim como não houve correlação estatisticamente significativa entre a duração do uso de metformina e os níveis séricos da vitamina ($p = 0,98$).

Raizada *et al.* (2017), (quadro 1, linha 9), realizaram estudo com 163 pacientes afim de estudar os níveis séricos de vitamina B12 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que estavam recebendo metformina e realizar comparação com aqueles que nunca foram tratados com metformina. Foi observado em seus resultados que a deficiência de vitamina B12 estava presente em 35,5% do grupo "metformina" e em 33,8% do grupo "sem metformina" ($P = 0,93$), enquanto a deficiência limítrofe foi observada em 22,3% do grupo "metformina" e 21% do grupo "sem metformina".

Já com relação aos sintomas clínicos, este estudo diferiu significativamente dos demais estudos. Raizada *et al.* (2017), relataram que não foi encontrado nenhum aumento no volume corpuscular médio ou diminuição na hemoglobina nos pacientes com deficiência de vitamina B12. Os escores de neuropatia periférica foram positivos em uma porcentagem maior de pacientes que não apresentavam deficiência de vitamina B12, no entanto, esse grupo também teve um tempo de duração maior desde o diagnóstico de diabetes. Em outras palavras, a deficiência de vitamina B12 não afetou os parâmetros hematológicos ou neurológicos avaliados, diferentemente dos estudos anteriormente relatados.

Raizada *et al.* (2017) concluíram em seu estudo que o uso de metformina foi associado a níveis mais baixos de vitamina B12 no soro quando ajustado para a duração do diabetes e o aumento da duração do diabetes foi associado a níveis mais elevados de vitamina B12 no soro. Estes achados se contrapõem a todos os estudos já explanados nesta revisão.

Zalaket, Wehbe e Abou Jaoude (2018), (quadro 1, linha 10), realizaram um estudo transversal com 200 indivíduos com diagnóstico diabético e usuários de metformina afim de investigar associações entre tomar metformina e a deficiência de vitamina B12. Trinta e três por cento dos indivíduos apresentaram valores limítrofes de vitamina B12 no soro (148–220 pg / dl), enquanto 22,5% tinham uma deficiência clara (níveis inferiores a 148 pg / dl). Foi encontrado no estudo uma correlação inversa altamente significativa entre a dose e a duração do tratamento com metformina e os níveis séricos de vitamina B12. Além disso, tanto os níveis limítrofes quanto os baixos de vitamina B12 foram associados à presença de diferentes neuropatias e anemia macrocítica de maneira dependente da dose.

Acredita-se que a deficiência de vitamina B12 associada ao uso do medicamento metformina se dê devido à problemas de absorção da vitamina B12. As teorias pioneiras relatavam alteração do metabolismo do ácido biliar, crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado ou efeitos na secreção de fator intrínseco, no entanto uma explicação mais aceita atualmente é a interferência da metformina na ação da membrana dependente de cálcio responsável pela absorção do fator intrínseco da vitamina B12 no íleo terminal (BERCHTOLD et al., 1969; CASPARY et al., 1977; BELL, 2010).

Bauman et al. (2000) afirma que a deficiência de vitamina B12 induzida por metformina pode ser atribuída à ligação da cauda hidrofóbica da biguanida ao núcleo de hidrocarboneto das membranas. O grupo biguanida sendo carregado positivamente (protonado) fornece uma carga positiva à membrana e pode deslocar cátions divalentes como o cálcio. A absorção de vitamina B12 pelas células ileais é dependente do cálcio e, portanto, pode ser prejudicada pela metformina.

4 CONCLUSÃO

De acordo com os estudos selecionados, o uso da metformina provoca depleção de vitamina B12 no organismo dos indivíduos, principalmente naqueles que fazem uso de doses maiores em período de tempo mais prolongado, e essa deficiência induzida, pode se apresentar na forma de desfechos clínicos prejudiciais para a saúde do paciente diabético tipo 2. Desta forma se faz necessário um acompanhamento nutricional adequado, afim de evitar a deficiência desta vitamina e desta maneira diminuir o risco de manifestações clínicas que possam comprometer ainda mais a saúde do paciente.

REFERÊNCIAS

- AL-HAMDI, Ahmed *et al.* Vitamin B12 Deficiency in Diabetic Patients on Metformin Therapy: A cross-sectional study from Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, v. 20, n. 1, p. e90, 2020.
- ALHARBI, Turki J. *et al.* The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PloS one*, v. 13, n. 10, p. e0204420, 2018.
- ALVAREZ, Mauricio *et al.* Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocrine connections*, v. 1, n. aop, 2019.
- ARODA, Vanita R. *et al.* Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 101, n. 4, p. 1754-1761, 2016.
- BAUMAN, William A. *et al.* Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes care*, v. 23, n. 9, p. 1227-1231, 2000.
- BELL, D. S. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *Southern medical journal*, v. 103, n. 3, p. 265-267, 2010.
- BERCHTOLD, P. *et al.* Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy (observations on the mode of action of biguanides. *Diabetologia*, v. 5, n. 6, p. 405-412, 1969.
- CASPARY, W. F. *et al.* Alteration of bile acid metabolism and vitamin-B 12-absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia*, v. 13, n. 3, p. 187-193, 1977.
- HANNIBAL, Luciana *et al.* Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Frontiers in molecular biosciences*, v. 3, p. 27, 2016.
- KANCHERLA, Vijaya *et al.* Multivitamin use and serum vitamin B12 concentrations in older-adult metformin users in REGARDS, 2003-2007. *PloS one*, v. 11, n. 8, p. e0160802, 2016.
- KATSAROS, T. *et al.* Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anaemia?. *Australian family physician*, v. 32, n. 5, p. 383, 2003.
- KHAN, Adnan; SHAFIQ, Ihtesham; SHAH, Mohammad Hassan. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type II diabetes mellitus on metformin: a study from Khyber Pakhtunkhwa. *Cureus*, v. 9, n. 8, 2017.
- KIBIRIGE, D.; MWEBAZE, R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified?. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2013.
- KIM, Jiwoon *et al.* Associação entre dose de metformina e deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes tipo 2. *Medicine*, v. 98, n. 46, 2019.

KO, Sun-Hye *et al.* Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *Journal of Korean medical science*, v. 29, n. 7, p. 965-972, 2014.

LINDENBAUM, John *et al.* Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *New England journal of medicine*, v. 318, n. 26, p. 1720-1728, 1988.

LIU, Kin Wah; DAI, Lok Kwan; JEAN, Woo. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age and ageing*, v. 35, n. 2, p. 200-201, 2006.

MOORE, Eileen M. *et al.* Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes care*, v. 36, n. 10, p. 2981-2987, 2013.

NATHAN, David M. *et al.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, v. 32, n. 1, p. 193-203, 2009.

OWHIN, Sampson Omagbemi *et al.* Prevalence of vitamin B12 deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in a tertiary institution, South-South Nigeria. *SAGE open medicine*, v. 7, p. 2050312119853433, 2019.

RAIZADA, Nishant *et al.* Serum vitamin B12 levels in type 2 diabetes patients on metformin compared to those never on metformin: a cross-sectional study. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, v. 21, n. 3, p. 424, 2017.

SELHUB, Jacob. Public health significance of elevated homocysteine. *Food and nutrition bulletin*, v. 29, n. 2_suppl1, p. S116-S125, 2008.

SINGH, A. K.; KUMAR, A.; KARMAKAR, D.; JHA, R. K. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *Journal of Postgraduate Medicine*, v. 59, n. 4, p. 253, 2013.

SNOW, Christopher F. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Archives of internal medicine*, v. 159, n. 12, p. 1289-1298, 1999.

TOMKIN, G. H. *et al.* Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*, v. 2, n. 5763, p. 685-687, 1971.

VIOLLET, Benoit *et al.* Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science*, v. 122, n. 6, p. 253-270, 2012.

ZALAKET, Joyce; WEHBE, Tarek; ABOU JAOUDE, Elizabeth. Vitamin B12 deficiency in diabetic subjects taking metformin: a cross sectional study in a Lebanese cohort. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, v. 11, p. 9-13, 2018