



**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES
PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

VITAMIN B12 DEFICIENC IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING METFORMIN

**DEFICIENCIA DE VITAMINA B12 POR EL USO DE METFORMINA EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

Jonas Aguiar de Lima¹, Vitor Fernando Silva¹, Beatriz Vieira de Castilho¹, Ana Gabriela Bonfim Lopes²

e5105724

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i10.5724>

PUBLICADO: 10/2024

RESUMO

O uso prolongado de metformina, tratamento comum para DM2, está associado à deficiência de vitamina B12, exigindo monitoramento regular dos níveis da vitamina em pacientes tratados. Material e Métodos: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre a deficiência de vitamina B12 induzida pela metformina em pacientes com diabetes tipo 2, utilizando artigos da PubMed de 2019 a 2024, com critérios rigorosos de inclusão e exclusão. Resultado e Discussão: A metformina está associada à deficiência de vitamina B12, impactando a absorção intestinal da vitamina, o que pode levar a complicações como neuropatia e anemia. Estudos mostram que o uso prolongado e em altas doses aumenta o risco de deficiência de B12 em pacientes com diabetes tipo 2. Conclusão: O uso de metformina está relacionado à deficiência de vitamina B12, afetando a absorção da vitamina e causando complicações como neuropatia e anemia em pacientes com diabetes tipo 2, especialmente em altas doses e tratamentos prolongados.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina B12. Metformina. Diabetes.

ABSTRACT

Long-term use of metformin, a common treatment for T2DM, is associated with vitamin B12 deficiency, requiring regular monitoring of vitamin levels in treated patients. Material and Methods: This is an integrative review of the literature on metformin-induced vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes, using PubMed articles from 2019 to 2024, with strict inclusion and exclusion criteria. Results and Discussion: Metformin is associated with vitamin B12 deficiency, impacting intestinal absorption of the vitamin, which can lead to complications such as neuropathy and anemia. Studies show that prolonged and high-dose use increases the risk of B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. Conclusion: Metformin use is related to vitamin B12 deficiency, affecting vitamin absorption and causing complications such as neuropathy and anemia in patients with type 2 diabetes, especially in high doses and prolonged treatments.

KEYWORDS: Vitamin B12. Metformin. Diabetes.

RESUMEN

El uso prolongado de metformina, un tratamiento común para la DM2, se asocia con deficiencia de vitamina B12, requiriendo un control regular de los niveles de vitamina en los pacientes tratados. Material y Métodos: Se trata de una revisión integradora de la literatura sobre la deficiencia de vitamina B12 inducida por metformina en pacientes con diabetes tipo 2, utilizando artículos de PubMed de 2019 a 2024, con estrictos criterios de inclusión y exclusión. Resultado y discusión: La metformina se asocia con la deficiencia de vitamina B12, lo que afecta la absorción intestinal de la vitamina, lo que puede provocar complicaciones como neuropatía y anemia. Estudios demuestran que el uso prolongado y en dosis altas aumenta el riesgo de deficiencia de B12 en pacientes con diabetes tipo 2. Conclusión: El uso de metformina está relacionado con la deficiencia de vitamina B12,

¹ Graduando do curso de medicina da Universidade José do Rosário Velano – UNIFENAS – Campus Alfenas.

² Universidade José do Rosário Velano - UNIFENAS.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

afectando la absorción de la vitamina y provocando complicaciones como neuropatía y anemia. pacientes con diabetes tipo 2, especialmente en dosis altas y tratamientos prolongados.

PALABRAS CLAVE: Vitamina B12. Metformina. Diabetes.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma condição metabólica que pode causar numerosos problemas macrovasculares e microvasculares sistêmicos. A DM2 pode prejudicar os sistemas cardiovascular, neurológico e renal de uma pessoa, além de ter uma alta taxa de mortalidade. A consequência mais frequente, que pode se desenvolver em até 50% das pessoas, é a neuropatia periférica diabética. A cada dia há uma tendência global para um aumento na prevalência de diabetes. A estratégia de gerenciamento da DM2 geralmente começa com um medicamento anti-glicêmico, que comumente é uma biguanida, metformina. Esse medicamento diminui a síntese de glicose do fígado enquanto aumenta a sua utilização periférica. Através de transportadores de cátions orgânicos, a metformina entra nas células e ativa a proteína quinase dependente de adenosina monofosfato. É a droga mais eficaz que além de reduzir a glicose no sangue, melhora os perfis lipídicos e causa uma leve redução de peso (Ahmed *et al.*, 2017; Tiwari *et al.*, 2023).

Algumas desvantagens do uso de metformina são observadas em diabéticos, incluindo a deficiência de vitamina B12 induzida por metformina. O mecanismo por trás desse acontecimento pode ser reduzir diretamente a absorção de vitamina B12 ou alterar a motilidade do intestino delgado. De acordo com relatos, 14% a 30% das pessoas que tomam metformina a longo prazo têm menor nível de vitamina B12 no sangue e 30% desenvolvem má absorção de vitamina B12. Após a ingestão, a vitamina B12 é liberada por degradação proteolítica de suas proteínas transportadoras presentes nos alimentos no pH ácido do estômago. No estômago, a vitamina B12 se liga à haptocorrina, uma proteína de ligação à cobalamina. A haptocorrina é produzida e liberada pelas glândulas salivares da cavidade oral. (Kakrapudi *et al.*, 2022).

A vitamina B12 é protegida da degradação no ambiente ácido do estômago pelo complexo haptocorrina-vitamina B12. Depois de atingir o duodeno, o complexo sofre clivagem devido às mudanças no pH e degradação da haptocorrina pelas proteases pancreáticas, o que leva à liberação de vitamina B12 em sua forma livre. Um complexo de fator intrínseco (FI) e vitamina B12 é formado no duodeno após a liberação de fator intrínseco das células parietais do estômago e sua ligação à vitamina B12 livre. O recém-formado complexo FI-vitamina B12 é posteriormente ligado pelo receptor de cubilina na extremidade distal do íleo de maneira dependente do cálcio, resultando na absorção de vitamina B12 por endocitose. A internalização do complexo FI e vitamina B12 resulta na liberação do complexo de seu receptor e passagem para a corrente sanguínea. A transcobalamina dá o local de ligação para aproximadamente 25% da vitamina B12. Holotranscobalamina é outro nome para o complexo transcobalamina-vitamina B12, que é a forma ativa da cobalamina que permite a absorção de vitamina B12 nas células através de receptores específicos de transcobalamina. O fígado



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

armazena em média 75% da vitamina B12 ligada à haptocorrina. Uma parte da vitamina B12 é excretada na bile e circula por todo o sistema entero-hepático do fígado (Infante *et al.*, 2021; Green *et al.*, 2017).

Uma variedade de distúrbios está associada à deficiência de vitamina B12, porque a vitamina B12 serve como um importante cofator em várias reações bioquímicas. Muitos casos de deficiência de vitamina B12 são negligenciados ou diagnosticados incorretamente, especialmente em pacientes com manifestações não clássicas, como anemia leve sem macrocitose, manifestações neuropsiquiátricas e sintomas de fragilidade. Essas manifestações podem variar em gravidade, desde anemia megaloblástica assintomática ou sintomática até complicações neurológicas que incluem neuropatia periférica (Al Quran *et al.*, 2023; Wolffenbuttel *et al.*, 2019).

A medição anual de vitamina B12 no plasma é recomendada para todos os pacientes que recebem metformina porque muitos casos de deficiência de vitamina B12 são negligenciados ou às vezes até diagnosticados incorretamente devido à sua ampla gama de manifestações clínicas, incluindo distúrbios hematológicos, gastrointestinais, psiquiátricos e neurológicos. Em pessoas com níveis limítrofes de vitamina B12 (definidos por níveis plasmáticos de vitamina B12 entre 190 e 407 pg/mL), níveis elevados de ácido metilmalônico e/ou homocisteína podem ajudar a estabelecer um possível diagnóstico de deficiência (Thewjitcharoen *et al.*, 2024; Pyrgioti; Karakousis 2022)

Tendo em vista a importância da vitamina B12, as consequências de sua deficiência e o alto número de pacientes portadores de DM2 em uso de metformina, esse estudo busca analisar a incidência de deficiência de vitamina B12 associada ao uso de metformina em pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 e seus efeitos sobre a saúde do paciente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Refere-se a uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa sobre a deficiência de vitamina B12 devido ao uso de metformina em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. A revisão integrativa de literatura é um método que tem como objetivo sumarizar resultados adquiridos em consultas sobre um tema, de maneira abrangente, organizada e sistemática. É designada integrativa porque concede informações mais ampliadas sobre um assunto/problema, estabelecendo, assim, um corpo de conhecimento. Deste modo, o revisor/pesquisador pode formular uma revisão integrativa com diversas finalidades, podendo ser norteada para a designação de conceitos, revisão de teorias ou investigação metodológica dos estudos incluídos de um assunto particular. Esse esquema comporta a inclusão síncrona de pesquisa quase-experimental e experimental, combinando dados de bibliografia teórica e empírica, viabilizando compreensão mais integral do tema de interesse. A variedade na composição da amostra da revisão integrativa em soma com a diversidade de destinações desse método promove como resultado um panorama global de conceitos relevantes, de teorias ou dilemas relativos ao cuidado na saúde, relevantes para a medicina (Ercole; Melo; Alcoforado, 2014).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

Para a construção da revisão integrativa foram seguidos os seis passos preconizados por Mendes, Silveira e Galvão: 1) identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) avaliação dos artigos incluídos; 5) interpretação dos resultados; e 6) apresentação da revisão/síntese do conhecimento. (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

A questão norteadora foi definida seguindo a estratégia PICO, cujo significado, segundo Sousa, Marques Vieira *et al.*, 2017, é: *Patient*, referente à pessoa e/ou problema, *Intervention*, relacionada à intervenção, *Comparison*, comparação e *Outcomes* referente aos resultados. Assim, na pesquisa, foi da seguinte maneira: P: XX; I: XX; C: XX; O: XX. Com base em todos os passos adotados, a pergunta norteadora definida foi: "XX" (De Sousa *et al.*, 2017).

Com a finalidade de responder à pergunta definida, a coleta de dados ocorreu nos meses de junho e julho de 2024 por dois juízes independentes, sendo as discordâncias resolvidas por um terceiro avaliador, na base de dados PubMed. Para a busca dos artigos utilizaram-se os termos "metformin", "vitamin B12 deficiency", "type 2 diabetes", combinadas entre si pelo operador booleano AND. A delimitação do recorte temporal da pesquisa teve início no ano de 2019. Por se tratar de um estudo com limite temporal definido, optou-se por restringir a busca até julho de 2024. Como critérios de inclusão para o estudo delimitaram-se apenas estudos que respondam à questão norteadora, textos disponíveis na íntegra nos idiomas português e inglês. Para critérios de exclusão definiram-se: estudos sem desfecho clínico ou incompletos, artigos de opinião, editoriais, documentos ministeriais, monografias, relatos técnicos, capítulos de livro, teses, dissertações e artigos duplicados. Foram desconsiderados artigos que associavam a deficiência de vitamina B12 a outros medicamentos. Eliminados estudos com resultados inconclusivos e também relatos de caso.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A importância de uma descrição precisa da associação entre o uso de metformina e vitamina B12 vem do significado das manifestações clínicas da deficiência de vitamina B12 e seu impacto na qualidade de vida dos pacientes diabéticos.

Tabela 1. Artigos selecionados para compor a revisão integrativa após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão

Autor	Ano	Título	Pontos-chave
SAYEDALI, Ehsan; YALIN, Ali Erdinç; YALIN, Serap.	2023	<i>Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes</i>	A metformina pode causar deficiência de vitamina B12, o que pode ocasionar neuropatia periférica, neuropatia autonômica cardíaca, sintomas neuropsiquiátricos ou distúrbios hematológicos. O efeito colateral mais



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR

ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

			grave da deficiência de vitamina B12 induzida pela metformina pode ser o desenvolvimento ou aceleração da neuropatia autonômica cardíaca, que está associada a um aumento de arritmias cardíacas, eventos cardíacos e mortalidade.
ALHAJI, Jwahr Haji.	2022	<i>Vitamin B12 deficiency in patients with diabetes on metformin: Arab countries</i>	A terapia com metformina está associada à deficiência de B12 entre pessoas com DM2.
MIYAN, Zahid; WARIS, Nazish.	2020	<i>Association of vitamin B12 deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: a multicenter study, Karachi, Pakistan</i>	A deficiência de B12 foi significativamente maior em usuários de metformina em comparação com os pacientes que não faziam o uso da medicação.
GAO, Leili et al.	2023	<i>The effects of daily dose and treatment duration of metformin on the prevalence of vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter cross-sectional study</i>	A alta dose diária de metformina (≥ 1500 mg/dia) desempenhou um papel importante na deficiência de vitamina B12.
SUGAWARA, Kenji et al.	2020	<i>Relationship between metformin use and vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes in Japan</i>	O risco de deficiência de vitamina B12 durante o tratamento com metformina parece ser baixo em pacientes japoneses com diabetes mellitus tipo 2. No entanto, altas doses de metformina podem resultar em uma diminuição moderada no nível circulante de vitamina B12, bem como em anemia em idosos.
YADAV, Anil et al.	2023	<i>Vitamin B12 Deficiency among Metformin Treated Type 2 Diabetic Mellitus Patients Visiting the Department of Medicine of a Tertiary Care Centre</i>	Entre os pacientes com DM tipo 2 no Departamento de Medicina de um Centro de Cuidados Terciários em tratamento com metformina, a deficiência de vitamina B12 foi observada em 10%.
AL SAEED, Roqaih R.; BARAJA, Muneera A.	2021	<i>Vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin and the associated factors in Saudi Arabia</i>	Nossas descobertas mostram uma baixa prevalência de deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes tipo 2 que tomam metformina. A maioria da amostra teve deficiência limítrofe.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
 Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

HURLEY-KIM, Keri <i>et al.</i>	2023	<i>Effect of metformin use on vitamin B12 deficiency over time (EMBER): a real-world evidence database study</i>	O uso a longo prazo de metformina foi associado a um risco aumentado de deficiência de B12 em pacientes com DM2.
HUYNH, Dat Tan; NGUYEN, Ngoc Thi; DO, Minh Duc.	2024	<i>Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A cross-sectional study</i>	A deficiência de vitamina B12 em pacientes tratados com metformina é bastante prevalente no Vietnã e aqueles com uso prolongado de metformina (48 meses ou mais) e alta dose de metformina (1000 mg/dia ou mais) correm alto risco de experimentar esse efeito adverso e, portanto, requerem triagem.
ROJBI, Imen <i>et al.</i>	2023	<i>Vitamin B12 levels in type 2 diabetic patients on metformin compared to those never on metformin: a cross-sectional study in tunisia</i>	A análise multivariada conduzida no estudo confirmou que a deficiência de vitamina B12 estava significativamente associada a fatores como a duração do uso de metformina, dose cumulativa, neuropatia clínica, anemia e macrocitose. Isso reforça a necessidade de monitoramento cuidadoso dos níveis de vitamina B12 nessa população de pacientes.
AL-HAMDI, Ahmed <i>et al.</i>	2020	<i>Vitamin B12 Deficiency in Diabetic Patients on Metformin Therapy. A cross-sectional study from Oman</i>	O estudo encontrou uma prevalência significativa de deficiência de vitamina B12 entre adultos diabéticos de Omã que estão passando por terapia com metformina. Isso indica que pacientes em metformina podem ter um risco maior para essa deficiência, particularmente aqueles que tomam doses mais altas do medicamento.
AL QURAN, Thekraiat <i>et al.</i>	2023	<i>Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients taking metformin, a cross-sectional study in primary healthcare</i>	O estudo conclui que o uso de metformina em pacientes com DM2 não leva a diferenças significativas nos níveis séricos de vitamina B12 ou taxas de deficiência em comparação com controles não diabéticos.
BAIG, Fraz Ahmed <i>et al.</i>	2022	<i>Frequency of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetic Patients Taking Metformin</i>	O estudo destacou que os níveis séricos de vitamina B12 diminuíram com o aumento da duração do uso de metformina, com um valor de $p < 0,0001$. Isso indica uma forte correlação entre o tempo em que os pacientes estavam em uso de metformina e seus níveis de vitamina B12.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

AL-FAWAEIR, Saad e IBRAHIM Al-Odat.	2022	<i>Influence of metformin intake on serum vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus</i>	O estudo relatou uma prevalência maior de deficiência de vitamina B12 entre pacientes tratados com metformina em comparação com aqueles que não foram. Especificamente, 32% do grupo metformina teve deficiência definida, enquanto apenas 9% no grupo sem metformina teve.
FITURI, Sundus, AKBAR, Zoha e GANJI, Vijay.	2024	<i>Impact of metformin treatment on cobalamin status in persons with type 2 diabetes</i>	A pesquisa indica uma forte relação entre o uso de metformina e baixas concentrações séricas de vitamina B12. Essa associação é particularmente evidente à medida que a dose e a duração da terapia com metformina aumentam, sugerindo uma relação inversa entre esses fatores e os níveis de vitamina B12.

Nas últimas duas décadas, tem havido um interesse crescente na relação entre metformina e deficiência de vitamina B12. O primeiro relato de má absorção de vitamina B12 associada à metformina foi feito em 1971 por Tomkin (Tomkin *et al.*, 1971.) Até agora, várias teorias descrevem como a metformina impede a absorção da vitamina B12. Estes incluem circulação entero-hepática de B12 comprometida, aumento do armazenamento hepático de vitamina B12, diminuição da produção de fator intrínseco e diminuição da motilidade intestinal com crescimento excessivo bacteriano. A teoria mais aceita é que a metformina antagoniza o cátion de cálcio e impede que o complexo fator intrínseco-vitamina B12 dependente de cálcio se ligue ao receptor de cubilina ileal e, conseqüentemente, reduzirá o processo de endocitose da vitamina B12. (Sayedali; Yalin, E.; Yalin, S., 2023).

A neuropatia é uma complicação primária da DM2 é uma manifestação direta da deficiência de vitamina B12. Fraqueza, dormência e dor são sintomas comuns da neuropatia periférica, que se desenvolvem quando os nervos periféricos fora do cérebro e da medula espinhal são danificados. As complicações não se limitaram à neuropatia periférica, mas também incluíram neuropatia cardíaca autonômica. (Sayedali; Yalin, E.; Yalin, S., 2023.; Alvarez *et al.*, 2019).

A diminuição da absorção de vitamina B12 devido à metformina pode afetar a função cognitiva dos pacientes tratados, uma vez que vários estudos conectaram o declínio das funções cognitivas e alguns sintomas depressivos a baixos níveis de vitamina B12. Como a metformina pode causar deficiência de vitamina B12, pode causar anemia. A deficiência de vitamina B12 pode causar um atraso na maturação dos glóbulos vermelhos e muitas mudanças em sua forma, levando à anemia megaloblástica (Sayedali; Yalin, E.; Yalin, S., 2023.; Torrez *et al.*, 2022.)

O estudo de ALHAJI, realizado no Oriente Médio, chegou à conclusão de que os níveis gerais mais baixos de vitamina B12 sérica em pacientes com DM2 estão associados a uma duração



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

mais longa e maior dose de uso de metformina nos países árabes. Além disso, uso de metformina está associado também ao agravamento da neuropatia clínica de maneira dependente da dose (Alhaji, 2022).

O artigo de MIYAN é o maior estudo multicêntrico que avaliou a relação entre o uso de metformina e a deficiência de B12, e sua associação com a neuropatia diabética. Neste estudo, um aumento significativo na prevalência de deficiência de B12 foi observado em pessoas com DM2 tratadas com metformina em comparação com usuários não metformina. A deficiência de vitamina B12 é uma condição multifatorial causada por ingestão insuficiente, bem como defeitos adquiridos ou hereditários que interrompem as vias de absorção e processamento de B12. Da mesma forma, acredita-se que a deficiência de B12 induzida pela metformina também ocorra devido à má absorção de vitamina B12, como alteração do metabolismo de ácidos biliares, supercrescimento bacteriano intestinal delgado ou efeitos na secreção de fatores intrínsecos, mas uma explicação mais aceita atualmente é a interferência da metformina na ação da membrana dependente do cálcio responsável pela absorção do fator intrínseco da vitamina B12 no íleo terminal (Miyani; Waris, 2020).

No estudo de GAO, cerca de um em cada cinco pacientes com DM2 recebendo metformina ≥ 1500 mg/dia desenvolveu deficiência de vitamina B12 ou deficiência limítrofe, concluindo que é razoável considerar a medição periódica de vitamina B12 em pacientes tratados com metformina. Esse estudo concluiu também que a neuropatia periférica não estava associada à dose diária de metformina nem à duração do tratamento (Gao *et al.*, 2023).

O estudo de Sugawara concluiu que a dose, mas não a duração, do tratamento com metformina estava significativamente correlacionada com os níveis séricos de homocisteína e vitamina B12, indicando que não apenas o nível circulante, mas também a atividade biológica da vitamina B12, foi afetada por altas doses da droga. Os idosos correm maior risco de deficiência de vitamina B12 (Sugawara *et al.*, 2020). A descoberta deste estudo mostrou níveis mais baixos de vitamina B12 entre 20,6% dos pacientes e um risco aumentado de deficiência de B12 limítrofe ou franca com o uso de metformina. Essas descobertas também revelaram que o uso a longo prazo da metformina estava associado à deficiência bioquímica de B12 e anemia (Yadav *et al.*, 2023).

No estudo de Al Saeed, a prevalência de deficiência de vitamina B12 em pacientes diabéticos que tomam metformina foi de 3,6%, bem abaixo dos outros estudos encontrados, porém, 66,1% da amostra neste estudo teve níveis limítrofes de B12. A deficiência de vitamina B12 e os níveis limítrofes não foram afetados pela duração do uso de metformina, mas estavam fortemente associados à dose de metformina (Al Saeed; Baraja, 2021).

Hurley-Kim, em seu estudo, concluiu que a relação entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12 ficou evidente quando comparados os níveis de vitamina B12 dos participantes do grupo que fazia uso de metformina com os dos participantes do grupo que não a utilizavam, onde aqueles do grupo em tratamento com metformina demonstraram proporções consistentemente mais altas de níveis limítrofes ou deficientes de vitamina B12 (Hurley-Kim *et al.*, 2023). Já o estudo de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

Huynh identificou que 18,6% dos pacientes tratados com metformina por pelo menos 6 meses tinham deficiência de vitamina B12. (Huynh; Nguyen; Do, 2024).

CONSIDERAÇÕES

Em conclusão, os níveis séricos mais baixos de vitamina B12 em pacientes com diabetes mellitus estão associados a uma duração mais longa e uma dose mais alta de uso de metformina. Sendo assim, podemos concluir que o monitoramento periódico da vitamina B12 é recomendado em todos os pacientes que utilizam metformina, particularmente se a metformina for usada por mais de 5 anos. Portanto, estudos adicionais devem ser conduzidos para identificar pacientes que possam se beneficiar da suplementação de vitamina B12.

REFERÊNCIAS

- AHMED, Marwan A. et al. Perspectives on peripheral neuropathy as a consequence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in T2DM. **International Journal of Endocrinology**, v. 2017, 2017.
- AL QURAN, Thekraiat et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients taking metformin, a cross-sectional study in primary healthcare. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, p. 1226798, 2023.
- AL SAEED, Roqaih R.; BARAJA, Muneera A. Vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin and the associated factors in Saudi Arabia. **Saudi medical journal**, v. 42, n. 2, p. 161, 2021.
- AL-FAWAEIR, Saad; AL-ODAT, Ibrahim. Influence of metformin intake on serum vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. **Plos one**, v. 17, n. 12, p. e0279740, 2022.
- ALHAJI, Jwahr Haji. Vitamin B12 deficiency in patients with diabetes on metformin: Arab countries. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2046, 2022.
- 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.
- ALVAREZ, Mauricio et al. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. **Endocrine connections**, v. 8, n. 10, p. 1324-1329, 2019.
- BAIG, Fraz Ahmed; KHAN, Saad; RIZWAN, Amber. Frequency of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients taking metformin. **Cureus**, v. 14, n. 3, 2022.
- DE SOUSA, Luís Manuel Mota et al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. **Revista investigação em enfermagem**, v. 21, n. 2, p. 17-26, 2017.
- ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 09-11, 2014.
- FITURI, Sundus; AKBAR, Zoha; GANJI, Vijay. Impact of metformin treatment on cobalamin status in persons with type 2 diabetes. **Nutrition Reviews**, v. 82, n. 4, p. 553-560, 2024.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

GAO, Leili et al. The effects of daily dose and treatment duration of metformin on the prevalence of vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter cross-sectional study. **Journal of diabetes**, v. 15, n. 9, p. 765-776, 2023.

GREEN, Ralph et al. Vitamin B12 deficiency. **Nature reviews Disease primers**, v. 3, n. 1, p. 1-20, 2017.

HURLEY-KIM, Keri et al. Effect of metformin use on vitamin B12 deficiency over time (EMBER): a real-world evidence database study. **Endocrine Practice**, v. 29, n. 11, p. 862-867, 2023.

HUYNH, Dat Tan; NGUYEN, Ngoc Thi; DO, Minh Duc. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A cross-sectional study. **Plos one**, v. 19, n. 4, 2024.

INFANTE, Marco et al. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. **World journal of diabetes**, v. 12, n. 7, p. 916, 2021.

KAKARLAPUDI, Yasitha et al. Effect of metformin on vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and factors associated with it: a meta-analysis. **Cureus**, v. 14, n. 12, 2022.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

MIYAN, Zahid; WARIS, Nazish. Association of vitamin B12 deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: a multicenter study, Karachi, Pakistan. **BMJ Open Diabetes Research and Care**, v. 8, n. 1, p. e001151, 2020.

PYRGIOTI, Elisavet E.; KARAKOUSIS, Nikolaos D. B12 levels and frailty syndrome. **Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls**, v. 7, n. 1, p. 32, 2022.

ROJBI, Imen et al. Vitamin B12 levels in type 2 diabetic patients on Metformin compared to those never on Metformin: a cross sectional study in Tunisia. **La Tunisie Medicale**, v. 101, n. 4, p. 433-439, 2023.

SAYEDALI, Ehsan; YALIN, Ali Erdinç; YALIN, Serap. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. **World journal of diabetes**, v. 14, n. 5, p. 585, 2023.

SUGAWARA, Kenji et al. Relationship between metformin use and vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes in Japan. **Journal of diabetes investigation**, v. 11, n. 4, p. 917-922, 2020.

THEWJITCHAROEN, Yotsapon et al. Metformin-Associated Vitamin B12 Deficiency: An Underrecognized Complication. **JCEM Case Reports**, v. 2, n. 4, p. luae029, 2024.

TIWARI, Aakriti et al. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. **Cureus**, v. 15, n. 10, 2023.

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.

TORREZ, Mary et al. How I investigate acquired megaloblastic anemia. **International journal of laboratory hematology**, v. 44, n. 2, p. 236-247, 2022.

WOLFFENBUTTEL, Bruce HR et al. The many faces of cobalamin (vitamin B12) deficiency. **Mayo clinic proceedings: innovations, quality & outcomes**, v. 3, n. 2, p. 200-214, 2019.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 DEVIDO AO USO DE METFORMINA EM PACIENTES PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Jonas Aguiar de Lima, Vitor Fernando Silva, Beatriz Vieira de Castilho, Ana Gabriela Bonfim Lopes

YADAV, Anil et al. Vitamin B12 Deficiency among Metformin Treated Type 2 Diabetic Mellitus Patients Visiting the Department of Medicine of a Tertiary Care Centre. **JNMA: Journal of the Nepal Medical Association**, v. 61, n. 267, p. 861, 2023.