

## A RELAÇÃO DA METFORMINA COM A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12. UMA REVISÃO DE LITERATURA

*Liane Mazzer, Máira Regina Rodrigues*

Universidade do Vale do Paraíba / FCS /Av: Shishima Hifumi, 2911 – São José dos Campos - SP

[lianemazzer@hotmail.com](mailto:lianemazzer@hotmail.com)

**Resumo**—A metformina é considerada a droga de primeira escolha para o tratamento de pacientes com diabetes tipo 2, no entanto sua utilização vem sendo associada à deficiência da vitamina B12 em uma parcela desses pacientes. O presente estudo teve por objetivo apresentar uma revisão da literatura sobre o uso da metformina e sua relação com a deficiência da vitamina B12. Os mecanismos que levam à essa deficiência ainda não estão totalmente esclarecidos. A variabilidade de técnicas laboratoriais e ausência de uma padronização satisfatória para identificação da deficiência de vitamina B12 dificulta a realização de diagnósticos precisos. Nos trabalhos pesquisados confirmou-se a relação da metformina com a deficiência da vitamina B12 e aumento de seus metabólitos como a homocisteína, que poderia contribuir para o aumento do risco de neuropatias periféricas e cardiovasculopatias no diabético.

**Palavras-chave:** Metformina, deficiência vitamina B12, neuropatias, diabetes.

**Área do Conhecimento:** Ciência biológicas

### Introdução

A metformina é usada há cerca de 40 anos no tratamento do diabetes tipo 2 e atualmente é a medicação recomendada na abordagem terapêutica inicial do paciente diabético devido ao seu efeito hipoglicemiante com menor ganho de peso, redução da hemoglobina glicosidada e com menor custo em relação a outras medicações hipoglicemiantes (ADA, 2007; IDF, 2005; NATHAN et al; CAMPBELL, 2000). Sua ação hipoglicemiante dá-se principalmente, por meio da diminuição da produção hepática de glicose (YOUNG E. C. et al., 2001).

A vitamina B12 ou cianocobalamina é encontrada em alimentos de origem animal como: pescados, carne, ovos e leite. O corpo humano armazena vitamina B12 por muitos anos sendo extremamente raro encontrar deficiência nutricional desta vitamina. Tem importante atuação na síntese do DNA e em muitas reações bioquímicas. A sua deficiência pode levar a anemia megaloblástica, anemia perniciosa e neuropatias (FUTTERLEIB, 2005; SNOW, 1999; SCHOUERI, 1990; SCAFF, 1974).

A ação da metformina relacionada à deficiência de vitamina B12 vem sendo estudada há algum tempo porém o mecanismo que leva a esta deficiência ainda não está totalmente esclarecido (TING, 2006; TOMKIN, 1971).

O presente estudo teve por objetivo apresentar uma revisão da literatura sobre o uso da metformina e sua relação com a deficiência da vitamina B12.

### Metodologia

As informações e dados desse estudo foram obtidos através de pesquisa em livros e artigos publicados no período de 1971 a 2007, pesquisados na biblioteca da Universidade do Vale do Paraíba e na Internet através das bases de dados:

Medlineplus  
Medline  
PubMed  
Bireme

As seguintes palavras chaves foram utilizadas na pesquisa:

Deficiência em vitamina B12, metformina, neuropatias, consenso em diabetes, homocisteína.

### Resultados e discussão

A metformina é uma biguanida utilizada no tratamento do diabetes tipo 2, desde a sua descoberta tem sido alvo de inúmeros estudos demonstrando sua eficácia quanto ao seu efeito hipoglicemiante com menor ganho de peso, redução de picos de hipoglicemia, redução do risco cardiovascular e morte (CAMPBELL, 2000; UKPDS apud CAMPBELL, 2000) Embora possa apresentar alguns efeitos gastrointestinais, tem boa tolerância e atualmente é a medicação recomendada pelos consensos de diabetes como primeira escolha no tratamento do paciente com diabetes tipo 2 (ADA, 2007; IDF, 2005).

A vitamina B12 contém um microelemento, o cobalto que na B12 purificada, está ligado a um grupo cianeto o que lhe confere a denominação de

cianocobalamina (FUTTERLEIB, 2005). Constitui um cofator e uma coenzima em muitas reações bioquímicas como síntese de DNA, síntese da metionina a partir da homocisteína e na passagem de metilmalonil coenzima A em succinil coenzima A (FUTTERLEIB, 2005; SNOW, 1999; SCAFF, 1974).

Na deficiência da vitamina B12, ocorre a deficiência do cofator metilcobalamina impedindo a síntese da metionina e resultando em um aumento dos níveis séricos da homocisteína, metabólico importante no aumento do risco cardiovascular (SNOW, 1999).

A relação da metformina com a deficiência da vitamina B12 vem sendo investigada há algum tempo, porém a literatura a respeito ainda revela-se escassa e somente nos últimos anos, novos estudos foram realizados buscando um aprofundamento no entendimento dos mecanismos que poderiam estar envolvidos nessa deficiência.

Um dos primeiros estudos realizados a esse respeito encontrou deficiência da vitamina B12 em 30% dos pacientes que utilizaram metformina por longo período (TONKIN et al, 1971). Dois outros relatos de casos de pacientes diabéticos tipo 2 observaram redução dos níveis séricos de vitamina B12 em uso de metformina durante um longo período (LIU et al, 2006; GILLIGAN, 2002). Esses três estudos embora com características diversas, utilizaram mais de um parâmetro laboratorial, além do nível de vitamina B12 sérico, para determinar a deficiência da vitamina B12, porém sem mensuração de seus metabólitos segundo preconiza Snow (SNOW, 1999). Os autores dos três estudos observaram que ao interromper a metformina os parâmetros utilizados para diagnosticar a deficiência de vitamina B12 voltaram ao normal, no entanto nos dois relatos de caso (LIU et al, 2006; GILLIGAN, 2002) foi administrado vitamina B12 nos pacientes após a interrupção da metformina, não ficando claro se houve a normalização da deficiência de vitamina B12 antes ou após a administração desta.

Utilizando os critérios laboratoriais preconizados por Snow, em um estudo com 162 casos de pacientes usuários de metformina por período menor que nove anos, 6% dos pacientes apresentaram redução dos níveis séricos de vitamina B12 e folato e da absorção intestinal identificada através do teste de Schilling. Após a administração de vitamina B12, os pacientes foram novamente submetidos ao teste de Schilling resultando em uma absorção normal da vitamina B12 (ANDRÉS et al 2002; SNOW 1999).

Em um estudo retrospectivo realizado com dados laboratoriais foram identificados 155 pacientes em uso de metformina e com deficiência de vitamina B12, após ajustes na análise de dados os autores concluíram haver forte relação entre

aumento da deficiência de vitamina B12, a dose e o tempo de utilização da metformina. Devido a limitações da pesquisa não foi possível determinar a incidência da deficiência de vitamina B12 em uso de metformina. Vale salientar que os pesquisadores utilizaram apenas a dosagem de vitamina B12 sérica como critério para a definição dos casos com deficiência de vitamina B12 (TING, 2006).

Apesar dos estudos anteriores relacionarem a deficiência da vitamina B12 ao uso prolongado da metformina, um estudo randomizado com 400 pacientes com diabetes tipo 2, concluiu que em apenas 16 semanas de uso de metformina, os pacientes tiveram seus níveis de folato e vitamina B12 séricos diminuídos em 7% e 14% respectivamente e um aumento de 4% dos níveis séricos de homocisteína (WULFFELÉ, 2003).

Um dos mecanismos referidos para explicar a atuação da metformina na deficiência da vitamina B12 foi a possível redução do trânsito intestinal e/ou crescimento bacteriano, no entanto a motilidade intestinal não é alterada pela metformina (SCARPELLO apud TING, 2006) e a deficiência da vitamina B12 pode ocorrer mesmo na ausência de crescimento bacteriano (BAUMAN 2000; TONKIN 1971). O outro mecanismo seria o efeito da metformina que ao liberar uma carga positiva na superfície da membrana alteraria o seu potencial agindo nos canais de cálcio. Os receptores transcobalamina II na superfície das células de síntese de DNA são cálcio dependentes e a metformina poderia interferir na oferta de vitamina B12 para essas células, porém no estudo realizado com suplementação de cálcio aos pacientes com deficiência de vitamina B12, não houve alteração dos níveis séricos dessa vitamina (BAUMAN W. A. et al., 2000).

Embora todos estudos indiquem para uma relação positiva entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12 e aumento de seus metabólitos, eles apresentam muitas limitações em relação às metodologias utilizadas, dificultando uma avaliação. Um dos fatores que contribuiu para isso foi a dificuldade de se realizar o diagnóstico laboratorial da deficiência de vitamina B12. Dependendo da técnica usada, o limite normal de cobalamina sérica é bastante variável, em parte devido a falta de definição de um padrão ouro de diagnóstico e em parte devido a variabilidade das metodologias laboratoriais utilizadas (SNOW; 1999).

## Conclusão

A análise dos estudos discutidos permite concluir que existe relação entre a metformina, em uso que pode variar de meses a anos, com a deficiência de vitamina B12, essa relação também se verifica no aumento dos níveis séricos dos seus

metabólicos como a homocisteína., podendo contribuir positivamente para o risco de neuropatias periféricas e doenças cardiovasculares no diabético.

## Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Standard of Medical Care in Diabetes (Position Statement). **Diabetes Care**, v.30, (Supplement 1):S4-S41, 2007.

ANDRÉS E. et al.. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. **Archives of Internal of Medicine**. V.162, p.2251-2252, 2002.

BAUMAN W.A. et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformina. **Diabetes Care**. v.23:p.1227-1231, 2000.

BOULTON A.J.M. et ali .Diabetic Neuropathies. A statement by the American Diabetes Association. **Diabetes Care**. v.28, n.4, p.956-962, 2005.

CAMPBELL I. W..Metformin and The United Kingdom Prospective Diabetes Study :A Commentary. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**. v.44, n.2, p.121-124, 2000.

FUTTERLEIB A.et al.. Importância da vitamina B12 na avaliação do idoso. **Scientia Medica**. Porto Alegre:PUCRS.v.15,n.1,jan/mar. P.74-78, 2005.

GILLIGAN M.A.. Metformin and vitamin B12 deficiency. **Archives of Internal Medicine**. v.162, p.484-485, 2002.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. Global guidelines for type 2 diabetes. Chapter 9: Glucose control: oral therapy. 2005.

LIU K. W. et al.. Metformin-related vitamin B12 deficiency. **Age and A geing**. v.35, p.200-201, 2006.

NATHAN D. M. et al.. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus algorithm for the iniation and adjustament of therapy. **Diabetes Care**. v.29, n.8, p.2006.1963, 1972.

SCAFF M.. Neuropatias por deficiência de vitamina B12. **Revi.Hosp.Clín.Med**. S. Paulo, v.29(4), p.210-218,1974.

SCHOUERY R. J. et al.. Anemia megaloblástica em idosos. **Rev. Paul. Med..** v.108(4), p.148-152, 1990.

SNOW C.F.. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency :a guide for the primary care phisician. **Archives of the Internal Medicine**. v.159, p.1289-1298, 1999.

TING R.Z. et al.. Risk Factors of vitamin B12 deficiency in patients receiveing metformin. **Archives Internal Medicine**. Oct 9, v.166(18), p.1975-1979, 2006.

TONKIN G.H. et al ..Vitamin B12 status of patients on long-term metformin therapy. **BMJ**. v.2, p.685-687, 1971.

WULFFELÉ M.G et al. .Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. **Journal of Internal Medicine**. v.254, p.455-463, 2003.

YOUNG E. C. et al., Abordagem terapêutica no diabetes mellitus tipo 2. **Cadernos Brasileiros de Medicina** . v. 14, n.1-4, 2001.