

Associação entre Défice de Vitamina B12 e o Agravamento da Neuropatia em Doentes Diabéticos Tipo 2 e Pré-diabéticos Medicados com Metformina: Revisão Narrativa da Literatura

Association between Vitamin B12 Deficit and Neuropathy in Type 2 Diabetic and Pre-diabetic Patients Taking Metformin: Narrative Literature Review

R. Andrade¹, C. Soares², A. C. Spínola², S. Rei¹

1 - Centro de Saúde do Caniço, Ilha da Madeira, Portugal.

2 - Centro de Saúde do Bom Jesus, Funchal, Ilha da Madeira, Portugal.

Resumo

O uso da metformina é recomendado como primeira linha no tratamento do controlo glicémico na diabetes *mellitus*, podendo cursar com a diminuição sérica de vitamina B12. Valores diminuídos de vitamina B12 podem estar associados ao desenvolvimento ou agravamento da neuropatia periférica, diabética ou não diabética.

O objetivo deste trabalho é rever, na literatura existente, a relação entre a utilização de metformina e a diminuição dos valores séricos de vitamina B12 e a sua relação com o desenvolvimento precoce da neuropatia periférica ou agravamento da neuropatia periférica pré-existente.

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica de normas de orientação clínica, *guidelines* e artigos científicos publicados entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020.

Não foi possível identificar uma relação de causalidade entre o desenvolvimento de neuropatia periférica ou agravamento de neuropatia periférica pré-existente e a utilização de metformina, uma vez que a evidência existente é escassa.

Palavras-chave: metformina; vitamina B12; neuropatia; diabetes *mellitus*; neuropatia periférica.

Abstract

Metformin is recommended as the first-line treatment in patients with diabetes *mellitus*. However, it may lead to a decreased level of serum vitamin B12. Decreased values of vitamin B12 may be associated with the development or worsening of peripheral neuropathy in diabetic and non-diabetic patients.

The aim of this study is to review, in the existing literature, the relationship between the use of metformin and the decrease in serum B12 values and its relationship with the early development of peripheral neuropathy or worsening of pre-existing peripheral neuropathy.

A bibliographic search of clinical guidelines and scientific articles published between January 2010 and January 2020 was carried out.

It was not possible to identify a causal relationship between the development or worsening of peripheral neuropathy and the use of metformin, due to insufficient evidence, since the existing evidence is scarce.

Keywords: metformin; vitamin B12; neuropathy; diabetes *mellitus*; peripheral neuropathy.

CORRESPONDÊNCIA/CORRESPONDENCE

Ana Raquel Nóbrega Andrade
Rua Velha da Ajuda, 115 - 7B
9000-749 Funchal
Ilha da Madeira
Portugal
Móvel/Mobile: +351 968 805 235
E-mail: Raquel.n.andrade@hotmail.com

> INTRODUÇÃO

A Diabetes *Mellitus* é uma doença crónica complexa de etiologia multifatorial. Apresenta dois grandes grupos de complicações – macrovasculares e microvasculares (onde se inclui a neuropatia).⁽¹⁾

A neuropatia diabética está presente em aproximadamente 50% dos diabéticos, e é um diagnóstico de exclusão; a sua apresentação clínica pode ser variada - dor, sensação de formiguelo, queimadura, dormência, perda da sensibilidade. Associa-se a várias comorbilidades físicas (aumento do risco de ulceração, infeções, fraturas e amputações) e psicológicas com impacto negativo, quer a nível socioeconómico, quer a nível pessoal, com prejuízo da qualidade de vida e do número de anos saudáveis perdidos.^(1,2) Não é incomum a presença de neuropatia não diabética em diabéticos, pelo que é necessário considerar outras causas de neuropatia periférica nesta população - alcoolismo, deficiência de vitamina B12, hipotireoidismo, doença renal crónica, doenças malignas, infeções, doenças desmielinizantes.⁽¹⁾ Assim, quer a Direção-Geral de Saúde (DGS) quer a *American Diabetes Association (ADA)* sugerem que seja avaliada a presença de neuropatia nos diabéticos através da utilização de testes validados, baratos, de fácil realização e acessibilidade na prática clínica (como a utilização do monofilamento 10g Semmes-Weinstein na avaliação da sensibilidade à pressão, avaliação de sensibilidade térmica, vibratória, pesquisa de reflexo patelar ou aquiliano) e consideram desnecessário, na maioria das vezes, a realização de outro tipo de estudos, nomeadamente electrofisiológicos.^(1,3) Contudo, diversos estudos têm vindo a demonstrar que alterações neurofisiológicas antecedem o surgimento de alterações nos testes descritos anteriormente.⁽⁴⁾

Um bom controlo glicémico é fundamental para a prevenção de complicações e evolução da doença sendo notório o benefício da dieta e a prática regular de exercício físico como tratamento adjuvante.⁽¹⁾

A metformina é o fármaco indicado como primeira linha para o controlo glicémico em todo o mundo e apresenta como um efeito secundário a diminuição dos níveis de vitamina B12, pelo que a *ADA* e a Sociedade Europeia de Endocrinologia recomendam desde 2017 e 2018, respetivamente, a monitorização destes níveis em indivíduos medicados.^(1,5-7)

Consideram-se níveis adequados concentrações superiores a 201 pg/ml de vitamina B12, níveis insuficientes concentrações entre 151-200 pg/ml, e níveis deficientes concentrações inferiores a 150 pg/ml. O mecanismo pelo qual ocorre diminuição dos níveis de vitamina B12

doentes medicados com metformina não está esclarecido. Recentemente, alguns autores propuseram que o uso prolongado de metformina poderá provocar apenas redistribuição de vitamina B12 no organismo, evidenciada pela sua diminuição sérica, mas sem repercussão no metabolismo celular (ou seja, sem aumento dos biomarcadores funcionais da vitamina B12, homocisteína e ácido metilmalónico).^(6,8,9)

A neuropatia periférica resultante da deficiência de B12 é indistinguível, clinicamente, da neuropatia diabética. Pode ser assintomática, ou coexistir e agravar a neuropatia diabética. As manifestações hematológicas associadas ao défice de vitamina B12, como macrocitose, neutrófilos hipersegmentados, anisocitose e poiquilocitose são frequentemente mais tardias ao desenvolvimento das manifestações neurológicas.⁽¹⁰⁾

Face ao exposto, este trabalho tem como objetivo a revisão da literatura de modo a identificar a relação entre a utilização de metformina e a diminuição dos valores séricos de vitamina B12, assim como identificar a existência de causalidade entre o desenvolvimento precoce da neuropatia periférica, agravamento da neuropatia periférica pré-existente e a existência de recomendações acerca da monitorização dos níveis séricos de vitamina B12 durante a terapêutica com metformina.

> MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em abril de 2020, em normas de orientação clínica da Direção-Geral de Saúde, *Guidelines* da *American Diabetes Association* e artigos científicos publicados entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020, em espanhol, inglês e português, nas bases de dados *The Cochrane Database*, *MEDLINE/Pubmed*, *National Guideline Clearinghouse*, utilizando as palavras-chaves metformina, vitamina B12, neuropatia, diabetes *mellitus*, neuropatia periférica. Foram selecionados 40 artigos, e após leitura do título foram excluídos 19 artigos. Após leitura do resumo, 10 artigos foram excluídos por não incluírem o termo neuropatia/neuropatia periférica. Onze artigos foram selecionados para leitura integral.

> REVISÃO

Correlação entre o Tempo de Exposição à Metformina e a Diminuição da Concentração Sérica de Vitamina B12

Os estudos analisados foram consensuais em demonstrar que o tratamento com metformina provoca diminuição dos níveis séricos de vitamina B12.^(2,10-18)

A maioria dos estudos concluiu que a diminuição dos níveis séricos de vitamina B12 é dependente do tempo de exposição à substância, com exceção do estudo realizado por Roy e colaboradores em 2016, ⁽¹¹⁾ que concluiu que mesmo em fases iniciais de tratamento, a metformina contribui para a diminuição dos níveis séricos de vitamina B12.

Utilização de Metformina e Desenvolvimento Precoce ou Agravamento da Neuropatia em Diabéticos

Nenhum dos estudos estabeleceu uma relação de causalidade entre o tratamento com metformina e o desenvolvimento precoce ou agravamento da neuropatia periférica em diabéticos medicados com metformina. ^(2,10-18) Quatro estudos estabeleceram uma associação entre níveis insuficientes ou deficientes de vitamina B12 em diabéticos medicados com metformina e o agravamento da neuropatia apresentada. O estudo desenvolvido por Singh e colaboradores, ⁽¹⁰⁾ em 2013, concluiu que os utilizadores de metformina apresentaram níveis de vitamina B12 inferiores e neuropatia mais grave comparativamente com grupo não medicado com esta substância. No entanto, este estudo apresenta um viés de seleção uma vez que foi realizado na população indiana, maioritariamente vegetariana e onde cerca de 33-67% da população apresenta déficit de vitamina B12, pelo que não se pode concluir que os níveis diminuídos desta vitamina seriam provocados apenas pela utilização de metformina; os investigadores não utilizaram biomarcadores funcionais da vitamina B12, como a homocisteína ou ácido metilmalónico, que são mais específicos para a determinação de deficiência tecidual de vitamina B12, o que também pode ter contribuído para sobrestimar os resultados apresentados.

Outro estudo que estabeleceu associação foi realizado por Roy e colaboradores, em 2016. ⁽¹¹⁾ Os autores concluíram que os doentes medicados com metformina, mesmo em fases iniciais de tratamento, não só eram mais propensos a níveis mais baixos de vitamina B12 e níveis aumentados de homocisteína, como também ao desenvolvimento mais precoce de neuropatia periférica sensorial; as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas, o que por sua vez, pode estar relacionado com uma reduzida dimensão da amostra.

Uma análise *post-hoc* de um ensaio clínico randomizado, realizada por Aroda e colaboradores, ⁽¹³⁾ que incluiu 3234 indivíduos que foram acompanhados durante 12 anos, ainda que tenha identificado uma maior prevalência de déficit de vitamina B12 nos participantes expostos a metformina, não identificou uma diferença significati-

va na prevalência de neuropatia entre doentes randomizados para terapêutica com metformina (13,3%) e placebo (12,0%). O elevado tamanho amostral, o longo período de seguimento, a randomização dos participantes e a comparação entre os diferentes grupos sob diferentes abordagens terapêuticas – placebo vs. programa intensivo de modificadores do estilo de vida vs. administração bidiária de 850mg de metformina – faz com que este estudo se destaque dos restantes. Contudo, e apesar dos resultados, os autores consideram que os mesmos devem ser analisados com cautela dada a reduzida dimensão deste grupo (n=13, dos 56 indivíduos sob a utilização de metformina, apresentavam déficit de vitamina B12). Em 2018, Gupta e colaboradores, ⁽¹⁶⁾ verificaram também uma associação entre a utilização de metformina, níveis diminuídos de vitamina B12 e desenvolvimento de neuropatia periférica. Mais uma vez, o reduzido tamanho da amostra foi uma limitação importante a ter em consideração pelo que não podem ser extrapoladas conclusões.

Uma revisão da narrativa realizada por Ahmed e colaboradores, ⁽²⁾ concluiu que seria necessária a realização de estudos de maior rigor científico de modo a extrair conclusões acerca da relação de causalidade entre o desenvolvimento precoce ou agravamento da neuropatia pré-existente em doentes sob terapêutica com metformina.

Por fim, uma meta-análise realizada por Yang e colaboradores (2018), não identificou diferenças estatisticamente significativas quanto à prevalência de neuropatia em doentes diabéticos sob terapêutica com metformina. ⁽¹⁸⁾

Monitorização Sérica da Concentração de Vitamina B12

Face aos resultados dos estudos relativamente à associação de causalidade entre a utilização de metformina e a diminuição dos níveis séricos de vitamina B12 e, em uniformidade com as *guidelines* propostas pela ADA e Sociedade Europeia de Endocrinologia, a monitorização dos valores séricos de vitamina B12 durante o tratamento com metformina deverá ser considerada.

> CONCLUSÕES

A metformina causa diminuição sérica da vitamina B12, que na maioria dos estudos surge como um efeito secundário dependente do tempo de exposição. Não foi identificada nenhuma relação de causalidade entre a utilização de metformina e o desenvolvimento precoce ou agravamento de neuropatia diabética periférica, pe-

lo que atualmente não existe evidência científica que suporte esta hipótese. Entre os estudos analisados, a monitorização dos níveis de vitamina B12 nos indivíduos medicados com metformina foi consensual, contudo a fundamentação inerente a esta prática bem como relativamente ao seu benefício e periodicidade não se encontra disponível em nenhum dos estudos ou *guidelines* consultados.

Os autores consideram que serão necessários mais estudos nesta área. Ensaio clínico e estudos observacionais prospetivos poderão ser métodos a considerar para estudar a relação entre a utilização de metformina e o desenvolvimento precoce de neuropatia periférica ou agravamento da neuropatia periférica pré-existente em indivíduos diabéticos. <

Conflitos de interesse/Conflicts of interest:

Os autores declaram não ter conflitos de interesse/*The authors declare that they have no conflicts of interest.*

Patrocínios/Sponsorships:

O trabalho relatado neste manuscrito não foi objeto de qualquer tipo de financiamento externo (incluindo bolsas de investigação)/*The work reported in this manuscript was not subject to any type of external funding (including research grants).*

BIBLIOGRAFIA

- American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan; 43(Suppl 1): S14-S31.
- Ahmed MA, Muntingh GL, Rheeder P. Perspectives on Peripheral Neuropathy as a Consequence of Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in T2DM. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 2452853.
- Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico sistemático do Pé Diabético. Norma da Direção Geral da Saúde, nº 005/2011.
- Fateh HR, Madani SP, Heshmat R, Larjani B. Correlation of Michigan neuropathy screening instrument, United Kingdom screening test and electrodiagnosis for early detection of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Metab Disord*. 2016 Mar 25; 15: 8.
- Hendrawati YD, Andrajati R, Supardi S, Ariyani A. The risk of Cobalamin Deficiency Symptoms Related to Long-term Metformin Use in T2DM patients. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018 Jan-Mar; 14(1): 49-54.
- Obeid R. Metformin causing vitamin B12 deficiency: a guilty verdict without sufficient evidence. *Diabetes Care*. 2014 Feb; 37(2): e22-3.
- Society For Endocrinology. Routine Vitamin B12 Screening May Prevent Irreversible Nerve Damage In Type-2 Diabetes. Available at: <https://www.sciencedaily.com/releases/2018/11/181120211642.htm>. Accessed: April 2020.
- Greibe E, Trolle B, Bor MV, Lauszus FF, Nexø E. Metformin lowers serum cobalamin without changing other markers of cobalamin status: a study on women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*. 2013 Jul 5; 5(7): 2475-82.
- Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP Jr. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care*. 2012 Feb; 35(2): 327-33.
- Singh AK, Kumar A, Karmakar D, Jha RK. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgrad Med*. 2013 Oct-Dec; 59(4): 253-7.
- Roy RP, Ghosh K, Ghosh M, Acharyya A, Bhattacharya A, Pal M, Chakraborty S, Sengupta N. Study of Vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated early Type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Sep-Oct; 20(5): 631-637.
- Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2016 Oct 7; 17(1): 44.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr; 101(4): 1754-61.
- Raizada N, Jyotsna VP, Sreenivas V, Tandon N. Serum Vitamin B12 Levels in Type 2 Diabetes Patients on Metformin Compared to those Never on Metformin: A Cross-sectional Study. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017 May-Jun; 21(3): 424-428.
- Olt S, Oznas O. Investigation of the vitamin B12 deficiency with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus treated using metformin. *North Clin Istanbul*. 2017 Oct 19; 4(3): 233-236.
- Gupta K, Jain A, Rohatgi A. An observational study of vitamin b12 levels and peripheral neuropathy profile in patients of diabetes mellitus on metformin therapy. *Diabetes Metab Syndr*. 2018 Jan-Mar; 12(1): 51-58.
- Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr Connect*. 2019 Oct 1; 8(10): 1324-1329.
- Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. 2019 Sep; 11(9): 729-743.