



DÉFICE DE VITAMINA B12 ASSOCIADO AO USO DE METFORMINA – DEVEMO-NOS PREOCUPAR?

De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010 May 20; 340: c2181. Disponível em: http://www.bmj.com/cgi/content/full/340/may19_4/c2181 [acedido em 27/07/2010].

Introdução

A metformina é um fármaco de primeira linha no tratamento da diabetes tipo 2, sendo um dos poucos anti-diabéticos a demonstrar redução da morbimortalidade cardiovascular, uma das principais causas de morte nesta população de risco. Apesar de ser o anti-diabético oral mais prescrito, o seu uso acarreta algumas desvantagens como, por exemplo, a má absorção de vitamina B12. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do tratamento, a longo prazo, com metformina nas concentrações séricas de vitamina B12, ácido fólico e homocisteína em diabéticos tipo 2.

Métodos

Estudo multicêntrico, controlado e aleatorizado que incluiu diabéticos tipo 2 sob insulino-terapia, com idades compreendidas entre os 30-80 anos, provenientes de três hospitais da Holanda. Formaram-se, aleatoriamente, dois grupos: um que recebeu tratamento com 850 mg de metformina e outro que recebeu placebo, sob a mesma forma de apresentação e igualmente administrados 3x/dia, durante 4,3 anos. Foram efectuados estudos analíticos, para determinação das concentrações de vitamina B12, folato e homocisteína no soro, no início do estudo e, posteriormente, ao 4.º, 17.º, 30.º, 43.º e 52.º mês. O principal *endpoint* foi a variação percentual de cada uma das variáveis entre o início do estudo

e cada avaliação intercalar, bem como a média final. Foi ainda calculado o risco de desenvolvimento de 'défice de vitamina B12' (concentrações abaixo de 150 pmol/L) e de 'baixos níveis de vitamina B12' (concentrações entre 150-220 pmol/L). Foi também investigado se as alterações nas concentrações de homocisteína poderiam ser explicadas pelas alterações nas concentrações do ácido fólico, da vitamina B12, ou de ambas e se essas mesmas alterações ocorrem independentemente de outras variáveis (idade, género, duração da diabetes, hábitos tabágicos, entre outros).

Resultados

De 745 diabéticos contactados, 390 concordaram participar no estudo. Foram incluídos no grupo placebo 194 e no da metformina 196. Concluíram o estudo 277 indivíduos (72%). Comparado com o placebo, o tratamento com metformina esteve associado a um decréscimo nas concentrações de vitamina B12 de 19% e nas de ácido fólico de 5%, bem como a um aumento de 5% nas concentrações de homocisteína. Quando se tem em conta o índice de massa corporal (IMC) e os hábitos tabágicos, o efeito da metformina sobre as concentrações de folato não é significativo. O risco de desenvolvimento de 'défice de vitamina B12' foi 7,2% superior no grupo da metformina; e o risco de ter 'baixos níveis de vitamina B12' foi 11,2% superior nesse mesmo



grupo. Os níveis de homocisteína obtidos no final do estudo foram superiores nos indivíduos com défice de vitamina B12. Verificou-se ainda que o efeito da metformina na redução das concentrações da vitamina B12 aumenta com o tempo e que os níveis de vitamina B12 e ácido fólico são fortes determinantes da concentração de homocisteína.

Discussão

Este estudo revelou três achados importantes. O primeiro (e mais significativo) foi que o uso da metformina reduz significativamente as concentrações de vitamina B12 e que este não se trata de um fenómeno transitório, mas antes persistente e progressivo. Mostrou ainda que a redução dos valores de vitamina B12 pode ser tão significativa que justifique suplementação vitamínica. O segundo achado foi que a metformina reduz as concentrações de ácido fólico, embora esta não seja considerada estatisticamente significativa quando se têm em conta outras variáveis como o IMC e os hábitos tabágicos. Em terceiro lugar, a redução nas con-

centrações de vitamina B12 esteve associada a um aumento nos níveis de homocisteína, embora não estatisticamente significativo mas acredita-se que, com a continuação do tratamento com metformina e a consequente redução progressiva da vitamina B12, ocorra uma subida inevitável dos níveis de homocisteína.

Uma das limitações deste estudo foi o facto de se ter medido os níveis de vitamina B12 sem ter em conta os níveis de holotranscobalamina e do ácido metilmalónico. Outra limitação foi o facto de, ao longo das consultas de rotina, estes doentes terem recebido aconselhamento dietético que poderá ter atenuado o impacto da metformina nos défices vitamínicos.

Conclusões

O tratamento de longa duração com metformina aumenta o risco de défice de vitamina B12 que, por seu turno, acarreta um aumento dos níveis de homocisteína. Sendo o défice de vitamina B12 uma situação facilmente tratável, devemos considerar a realização de medições periódicas dos níveis desta vitamina nos diabéticos submetidos a tra-

Comentário

Existe actualmente uma extensa evidência que documenta a eficácia clínica da metformina no tratamento da diabetes tipo 2, sendo considerada um fármaco de primeira linha em normas de orientação clínica de diversos países. Como qualquer outro fármaco, também a metformina apresenta efeitos adversos, sendo os mais comuns os distúrbios gastrointestinais, com que frequentemente nos deparamos na nossa prática clínica diária.

Este estudo fala-nos do risco do desenvolvimento de défice de vitamina B12 com o uso da metformina, uma associação descrita anteriormente. Mas os trabalhos nesta área, além de escassos, não tinham em conta o tratamento a longo prazo. Daí a importância deste estudo que nos veio demonstrar que o uso prolongado da metformina aumenta o risco de ocorrência de défice de vitamina B12 e que esse efeito negativo sobre as concentrações deste micronutriente aumenta ao longo do tempo. Também *Ting et al*, em 2005, demonstraram a associação entre o défice de vitamina B12 e a dose e

duração do uso de metformina, mas concluíram que a dose permanecia o factor predictor independente mais significativo.¹ Assim, é de esperar que num tratamento de longa duração, mais cedo ou mais tarde, possam surgir diminuições nas concentrações da vitamina B12 e que, embora possa afectar apenas um número reduzido de diabéticos (19% neste estudo), os valores obtidos, em alguns casos, podem estar significativamente abaixo das concentrações consideradas desejáveis e implicar suplementação.

Sabe-se que baixos níveis de vitamina B12 podem estar na origem de situações clínicas sérias (como anemias perniciosas, neuropatias e alterações do estado mental) e que estas podem ser prevenidas, se detectadas atempadamente. Mas, será pertinente a realização periódica de avaliações dos níveis de vitamina B12 em todos os diabéticos a fazer tratamento, de longa duração, com metformina? O estudo mostrou a associação entre o uso deste fármaco e baixos níveis da referida vitamina mas não estabeleceu relação com possíveis consequências clínicas. Nem todos os indivíduos que apresentam níveis



reduzidos de vitamina B12 padecem de doença clínica significativa. Por outro lado, a realização de exames para detecção de défices vitamínicos pode ser demasiado dispendiosa se efectuada por rotina. Assim, a realização de estudos com *endpoints* clínicos e de custo-efectividade será necessária para podermos afirmar acerca da necessidade de monitorização dos níveis plasmáticos de vitamina B12 e determinar quais os pacientes que beneficiarão de suplementação vitamínica. O tipo de intervenção a adoptar é outro ponto que deve ser estudado. Estudos realizados anteriormente, para avaliar a associação entre o uso da metformina e o défice de vitamina B12, atribuíram esse efeito à má absorção da vitamina a nível intestinal. Assim, será a suplementação oral eficaz ou será necessário recorrer à via parentérica? Outras estratégias têm sido faladas para prevenir a má absorção da vitamina B12 nos diabéticos a fazer metformina, como por exemplo o aumento do aporte de cálcio na sua dieta. A suplementação oral com cálcio parece reverter o efeito negativo da metformina, mas não tem sido muito bem tolerada e pode acarretar outros efeitos negativos.²

Portanto, os autores do estudo demonstraram que o uso prolongado da metformina pode causar situações de défice de vitamina B12, em alguns diabéticos, e sugerem que se pondere a realização de avaliações periódicas dos níveis desse micronutriente. Contudo, ainda não estão disponíveis estudos de custo-efectividade que corroborem essa indicação. Enquanto esses novos dados não estão disponíveis, devemos ter em atenção a possível ocor-

rência desse défice vitamínico nos nossos diabéticos medicados com metformina e, nas situações de suspeita clínica, pedir o doseamento da vitamina. Só assim poderemos detectar e tratar atempadamente esses défices prevenindo a evolução para situações mais complicadas e, eventualmente, irreversíveis. Quando observamos as análises anuais dos nossos diabéticos devemos procurar estar atentos, por exemplo, a situações de anemia: nestes casos julgo ser adequado o doseamento da vitamina B12 e eventual suplementação. Outra situação que nos pode fazer pensar em défice de vitamina B12 são as queixas neurológicas: num diabético a fazer metformina, antes de atribuímos as queixas a uma possível neuropatia diabética, devemos descartar a ocorrência de um possível défice vitamínico. Penso que a importância deste artigo se prende exactamente com esta chamada de atenção para a possibilidade de estarmos perante algumas destas situações. Não se justificará fazer doseamentos vitamínicos por rotina mas estes estarão indicados nas situações de suspeita clínica e devemos tê-los em conta aquando do seguimento desta população de risco.

Cristiana Ribeiro
US Baião – Sede

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006 Oct 9; 166 (18): 1975-9.
2. Bauman WA, Shaw S, Jayatileke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000 Sep; 23 (9): 1227-31.