

# Avaliação da deficiência de vitamina B12 em idosos usuários e não usuários de metformina

## Assessment of B12 deficiency in older adults using metformin or not

Ana Paula Domingues Campos<sup>1</sup>, Caroline Rizzatti Marques<sup>2</sup>, Matheus Marquardt<sup>3</sup>, Guilherme Brolesi Anacleto<sup>4</sup>  
Pedro Gabriel Ambrósio<sup>5</sup>, Gabriela Serafim Keller<sup>6</sup>, Kristian Madeira<sup>7</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Sendo a metformina um dos principais tratamentos para o *Diabetes Mellitus*, torna-se necessário verificar seus efeitos colaterais. A redução nos níveis de vitamina B12 está entre os causadores de consequências importantes na população. Este estudo objetivou determinar o nível de vitamina B12 em usuários e não usuários de metformina de um ambulatório de geriatria no sul de Santa Catarina e avaliar fatores que possam interferir no nível desta vitamina. **Métodos:** Caracteriza-se como pesquisa quantitativa, observacional, retrospectiva, com coleta de dados secundários. Foram incluídos na pesquisa pacientes idosos com níveis de vitamina B12 documentados em prontuário e excluídos prontuários com ausência de dados e pacientes que fazem suplementação da vitamina. Após a seleção, foram analisados 131 prontuários de pacientes atendidos no período de 2016 e 2017 no Ambulatório de Geriatria das Clínicas Integradas de Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense. **Resultados:** Dos pacientes que possuem deficiência de vitamina B12, 26,4% fazem uso de metformina. Dos pacientes que usam metformina, 36,8% possuem deficiência de vitamina B12. No uso de IBP, 39,6% apresentaram deficiência, e naqueles em uso concomitante de metformina e IBP, 9,4% apresentaram deficiência da vitamina. **Conclusão:** Apesar dos testes estatísticos não apresentarem associação estatisticamente significativa entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12, os dados do presente estudo mostraram prevalência de deficiência da vitamina na amostra (40,4%). Sugere-se que isso é uma consequência importante da droga e mostra a necessidade de novos estudos na deficiência da vitamina e as suas consequências.

UNITERMOS: *Diabetes Mellitus*, Metformina, Vitamina B 12, Idoso, Inibidor da Bomba de Prótons

### ABSTRACT

**Introduction:** As metformin is one of the main treatment options for diabetes mellitus, it is necessary to analyze its side effects. A reduction in B12 levels is one of the causes of important consequences to the population. This study aimed to determine B12 levels in patients who used metformin and those who did not in a geriatric outpatient clinic in southern Santa Catarina, assessing factors that could interfere with the levels of this vitamin. **Methods:** This is a quantitative, observational, retrospective study, with secondary data collection. We included older patients with B12 levels registered in their medical records and excluded records with missing data and patients who did vitamin replacement. After patient selection, we analyzed 131 medical records of patients seen between 2016 and 2017 at the geriatric outpatient clinic of Clínicas Integradas de Saúde, at Universidade do Extremo Sul Catarinense. **Results:** Among patients with B12 deficiency, 26.4% used metformin. Out of those using metformin, 36.8% had vitamin B12 deficiency. Among those who used proton-pump inhibitors (PPI), 39.6% had a vitamin deficiency, and considering those who simultaneously used metformin and PPI, 9.4% had a vitamin deficiency. **Conclusion:** Although statistical tests did not identify a statistically significant association between metformin use and vitamin B12 deficiency, our data showed a prevalence of vitamin deficiency in our sample (40.4%). We suggest that this could be an important consequence of this medication and highlight the need for new studies on B12 deficiency and its consequences.

KEYWORDS: *Diabetes Mellitus*, Metformin, Vitamin B12, Older Adult, Proton-Pump Inhibitor

<sup>1</sup> Médica pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

<sup>2</sup> Médica pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

<sup>3</sup> Médico pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

<sup>4</sup> Médico pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

<sup>5</sup> Licenciado em Matemática pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

<sup>6</sup> Médica Geriatria pelo Hospital São Lucas da PUC RS, Porto Alegre/RS.

<sup>7</sup> Doutor em Ciências da Saúde pela Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma/SC.

## INTRODUÇÃO

O *diabetes mellitus* (DM) é uma doença crônica que atingiu proporções epidêmicas no mundo todo. Estima-se que em 2015 mais de 415 milhões de adultos tinham DM, e acredita-se que, em 2040, o número chegue a 642 milhões, sendo que mais de 95% desses adultos possuem DM do tipo 2 (1). Dos pacientes que fazem uso de metformina para o tratamento de DM2, é provável que 10 a 30% desenvolvam deficiência de vitamina B12 (cobalamina), a qual tem relação aumentada conforme a idade do paciente, a dose e o tempo de uso do medicamento (2). Apenas 16 semanas de uso de metformina já se relacionam com uma redução de 14% dos níveis de vitamina B12 (3).

A cobalamina é uma vitamina não sintetizada por seres humanos, sendo produzida na natureza por micro-organismos. A dose diária recomendada é de 2,4 µg para homens e mulheres não grávidas, sendo a sua principal fonte uma dieta não vegetariana associada à ingestão de proteínas animais (4).

Em idosos, acredita-se que a má absorção de proteínas seja a causa mais comum da deficiência da cobalamina, sendo normalmente associada a algum grau de gastrite atrófica (5). A diminuição da absorção por tempo prolongado leva a uma deficiência dos níveis séricos da cobalamina, o que gera diversas manifestações clínicas de intensidade variável. Entre elas, há a anemia megaloblástica, manifestações neurológicas como neuropatia periférica, déficits cognitivos, mielopatia por perda da bainha de mielina dos neurônios, o que gera parestesias, perda de sensibilidade, ataxia e incontinências. No sistema nervoso central, podem aparecer manifestações psiquiátricas como psicose e delírio. Além disso, pode haver aumento dos níveis séricos de homocisteína, que está relacionada a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (6).

Com o aumento da prevalência do DM e sendo a metformina o seu principal tratamento, tornam-se necessários estudos sobre seus efeitos colaterais e o impacto destes nessa população. Portanto, o presente estudo teve como objetivos determinar o nível de vitamina B12 em usuários de metformina de um ambulatório de geriatria no sul de Santa Catarina, Brasil, durante o período de dois anos, e avaliar outros fatores que possam interferir no nível desta vitamina.

## MÉTODOS

A pesquisa realizada é um estudo observacional, descritivo, retrospectivo, quantitativo, com coleta de dados secundários, através de revisão de prontuários. Após a aprovação do Comitê de Ética (parecer número 2.798.502), foi realizada a análise de 160 prontuários de pacientes do Ambulatório de Geriatria das Clínicas Integradas de Saúde da Universidade do Extremo Sul Catarinense, os quais foram atendidos nos anos de 2016 e 2017. O critério utilizado para a inclusão foi a presença de níveis séricos de vitamina B12 documentados em prontuário. Foram excluídos da

pesquisa prontuários de pacientes que fazem suplementação de vitamina B12 e prontuários ilegíveis. Do total de prontuários de pacientes atendidos nesse período, apenas 131 prontuários cumpriram os critérios de inclusão. No período da pesquisa foram coletados os dados importantes para o estudo: os níveis séricos de vitamina B12 e sua classificação (consideramos como insuficiência valores menores que 350pg/ml devido à falta de consenso nos valores de referência dos laboratórios e dos estudos para essa população e para aumentar a sensibilidade do estudo), gênero, idade (divididos em um grupo de 60 a 75 anos e outro dos 76 a 90 anos), presença ou ausência de comorbidades (diabetes, hipertensão arterial sistêmica – HAS –, demência, obesidade), uso e dose utilizada de metformina (dividindo os pacientes em 3 grupos: os que utilizam por dia de 0,5g até 0,99g, de 1 a 1,99g e mais de 2g de metformina por dia) e uso ou não de inibidor da bomba de prótons (IBP).

As análises dos dados foram feitas com auxílio do software IBM *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 22.0. As variáveis quantitativas (idade e dose de metformina) e qualitativas (uso de metformina, uso de IBP, demência, obesidade) foram expressas por meio de frequência e porcentagem. Os testes estatísticos foram realizados com um nível de significância  $\alpha = 0,05$  e, portanto, confiança de 95%. A distribuição dos dados quanto à normalidade foi avaliada por meio da aplicação do teste de Kolmogorov-Smirnov ( $n \geq 50$ ). A investigação da existência de associação entre as variáveis qualitativas foi feita por meio da aplicação dos testes Qui-quadrado de Pearson e Razão de Verossimilhança.

## RESULTADOS

A Tabela 1 representa as características gerais da amostra e traz todos os dados coletados no trabalho. Estão inclusos na tabela a idade, uso de metformina, dose de metformina por dia, uso de inibidores da bomba de prótons, uso de metformina concomitante com uso de inibidor da bomba de prótons e comorbidades, como demência e obesidade. Essas variáveis estão divididas conforme o número de pacientes com deficiência e suficiência de vitamina B12. Foi analisado um total de 131 prontuários, sendo que nem todos continham todas as variáveis analisadas por este trabalho, portanto, na coluna total pode haver valores diferentes de 131.

Em relação ao perfil dos pacientes com deficiência de vitamina B12 (N = 53), foi visto que 40 (75,5%) tinham entre 60-75 anos, e 13 (24,5%) tinham entre 76-90 anos. Em relação ao sexo, 9 (17%) pacientes com deficiência de vitamina B12 eram do sexo masculino e 44 (83%), do sexo feminino. Ao avaliar as comorbidades, 17 (32,1%) pacientes possuem *diabetes mellitus* e 36 (67,9%) não possuem. Por outro lado, a hipertensão arterial sistêmica estava presente em 43 (81,1%) desses pacientes e ausente em 10 (18,9%). Em relação à obesidade, somente 24 prontuários possuíam dados e desses, 11 (37,9%) eram obesos, e 13 (62,1%) não possuíam obesidade.

**Tabela 1.** Características gerais dos pacientes atendidos no Ambulatório de Geriatria da Universidade do Extremo Sul Catarinense (Unesc), no período de 2016 a 2017

|                        | Níveis de B12, n (%) |             |             | Valor-p |
|------------------------|----------------------|-------------|-------------|---------|
|                        | Total                | Deficiência | Suficiência |         |
| Idade (anos)           | n = 130              | n = 53      | n = 77      |         |
| 60-75                  | 98 (75,4)            | 40 (75,5)   | 58 (75,3)   | 0,985*  |
| 76-90                  | 32 (24,6)            | 13 (24,5)   | 19 (24,7)   |         |
| Uso de Metformina      | n = 130              | n = 53      | n = 77      |         |
| Sim                    | 38 (29,2)            | 14 (26,4)   | 24 (31,2)   | 0,558*  |
| Não                    | 92 (70,8)            | 39 (73,6)   | 53 (68,8)   |         |
| Dose de Metformina (g) | n = 31               | n = 13      | n = 18      |         |
| 0,5-0,999              | 9 (29,0)             | 3 (23,1)    | 6 (33,3)    | 0,795*  |
| 1-1,999                | 16 (51,6)            | 7 (53,8)    | 9 (50,0)    |         |
| >2                     | 6 (19,3)             | 3 (23,1)    | 3 (16,7)    |         |
| Uso de IBP             | n = 129              | n = 53      | n = 76      |         |
| Sim                    | 46 (35,7)            | 21 (39,6)   | 25 (32,9)   | 0,433*  |
| Não                    | 83 (64,3)            | 32 (60,4)   | 51 (67,1)   |         |
| Demência               | n = 130              | n = 52      | n = 78      |         |
| Sim                    | 8 (6,2)              | 3 (5,8)     | 5 (6,4)     | 0,881*  |
| Não                    | 122 (93,8)           | 49 (94,2)   | 73 (93,6)   |         |
| Metformina + IBP       | n = 131              | n = 53      | n = 78      |         |
| Sim                    | 13 (9,9)             | 5 (9,4)     | 8 (10,3)    | 0,877*  |
| Não                    | 118 (90,1)           | 48 (90,6)   | 70 (89,7)   |         |
| Obesidade              | n = 54               | n = 24      | n = 30      |         |
| Sim                    | 24 (44,4)            | 11 (45,8)   | 13 (43,3)   | 0,854*  |
| Não                    | 30 (55,6)            | 13 (54,2)   | 17 (56,7)   |         |

\*Valores obtidos por meio da aplicação do teste Qui-quadrado de Pearson.

\*Valores obtidos por meio da aplicação do teste Razão de verossimilhança.

Fonte: Dados da pesquisa 2019.

Dos 131 prontuários analisados, 130 tinham a variável de idade, sendo que 98 (75,4%) pacientes tinham entre 60-75 anos e 32 (24,6%) tinham entre 76-90 anos. Quando analisada a prevalência de deficiência de vitamina B12 em cada um dos grupos, no grupo dos 60-75 anos 40 (40,8%) pacientes possuíam deficiência de vitamina B12, e no grupo de 76-90 anos, 13 (40,6%) pacientes possuíam deficiência de vitamina B12 ( $p = 0,985$ ).

Dos pacientes que usam metformina ( $N = 38$ ), apenas 31 prontuários continham a dose utilizada por dia do medicamento, 9 (29%) usavam entre 0,5-0,99g de metformina por dia, 16 (51,6%) usavam 1-1,999g e 6 (19,3%) usavam

mais de 2g de metformina por dia. Se analisarmos a prevalência de deficiência de vitamina B12 conforme a dose utilizada, percebemos que do grupo que usa 0,5-0,99g de metformina por dia, 3 (33,3%) pacientes possuíam deficiência de vitamina B12. Do segundo grupo, que usava 1-1,99g de metformina por dia, 7 (43,7%) pacientes possuíam deficiência de vitamina B12 e que do grupo que usava mais de 2g de metformina por dia, 3 (50%) pacientes possuíam deficiência de vitamina B12.

Na relação sobre o uso de inibidores da bomba de prótons (IBP), no total de pacientes ( $N = 129$ ) a maioria, 83 (64,3%), não faz uso da medicação, sendo que 32 (38,5%) pacientes

possuíam níveis deficientes de vitamina B12 e 51 (61,4%), níveis suficientes ( $p = 0,433$ ). Quanto ao uso concomitante de metformina e IBP e a sua relação com os níveis séricos da vitamina, a maioria da amostra estudada (90,1%) não fazia uso das duas medicações concomitantemente, dos 13 (9,9%) pacientes que faziam uso conjunto, 5 (38,4%) possuíam níveis deficientes e 8 (61,5%), níveis suficientes ( $p = 0,877$ ).

Quando as comorbidades foram analisadas, na variável demência, 122 (93,8%) pacientes não possuíam esse diagnóstico e, destes, 49 (40,1%) apresentavam carência de cobalamina, enquanto 73 (59,8%) possuíam níveis adequados ( $p = 0,881$ ). Quando a obesidade foi analisada para possíveis relações com os valores da cobalamina, a minoria (44,4%) foi considerada obesa, e, destes pacientes, 11 (45,8%) possuíam níveis deficientes da vitamina e 13 (54,1%), níveis suficientes ( $p = 0,854$ ).

## DISCUSSÃO

A prevalência de deficiência de vitamina B12 em pacientes com mais de 60 anos varia de 16-30%, podendo chegar até a 40%, mesmo em pacientes saudáveis, conforme diversos estudos (7, 8). Corroborando com esses dados, este estudo mostrou valor concordante: dos 130 pacientes, 53 pacientes (40,4% da amostra) foram classificados como deficientes em vitamina B12. Foi avaliada, também, a relação entre a deficiência de cobalamina e a idade dos pacientes, sem achar correlação entre o grupo com idade mais avançada e uma maior prevalência de níveis séricos reduzidos de vitamina B12. Consequentemente, esse resultado vai de encontro a alguns artigos publicados, os quais mostram que quanto maior a idade do paciente, menores os valores séricos médios de vitamina B12 (9,10). Uma das causas para essa diferença pode ter sido o número de pacientes do grupo 60-75 anos ser mais que três vezes maior que o grupo de pacientes que tinham de 76-90 anos. Além disso, no estudo de Shamon e colaboradores (10), os pacientes foram divididos conforme a idade por décadas (a partir dos 40 anos) para avaliar a deficiência de vitamina B12, e no trabalho de Nervo e colaboradores (9), apenas pacientes diabéticos foram incluídos no estudo. No presente estudo, todos os pacientes eram idosos (com 60 ou mais anos) e foram divididos em apenas dois grupos com faixas etárias diferentes com 15 anos de diferença entre eles.

Analisando-se os pacientes que usavam metformina e comparando com os que não usavam, não foi visto maior número de pacientes com deficiência de vitamina B12, nem diferença estatística ou maior risco entre os pacientes que usavam metformina em comparação com os que não usavam. Por outro lado, os estudos de Jayashri (7), Alharbi (11) e seus colaboradores, ambos publicados em 2018, compararam grupos de pacientes que usavam metformina e que não usavam, mostraram sim uma diferença estatística entre os dois grupos. Como exemplo, em (7) pacientes que usavam metformina tiveram uma prevalência de 21,2% de deficiência de B12, enquanto que os pacientes que não usa-

vam tinham prevalência de 10,8%, o que difere do presente estudo em que a prevalência de deficiência de cobalamina de ambos os grupos é próxima (diferença de 6%). Além disso, uma meta-análise de 2016 mostrou que usar metformina diminuiu em cerca de 77pg/ml os níveis de vitamina B12, considerando um uso de apenas 6 semanas a 3 meses (12). No presente estudo, essa diferença pode não ter sido observada pelo N reduzido e, também, por não conter a duração do uso de metformina.

Além do uso ou não de metformina, foi avaliado se a dosagem de metformina utilizada por dia interferia na deficiência ou não de vitamina B12. A maior parte da amostra (53,8%) com deficiência de cobalamina usava de 1-1,99g de metformina. Esse resultado se assemelha com o resultado obtido por Alharbi e colaboradores (11), em que na maior parte da amostra (78%) com carência de vitamina B12, os pacientes usavam de 1-1,99g de metformina por dia. Ahmed, Muntingh e Rheeder publicaram, em 2016, um estudo em que o risco relativo de deficiência de vitamina B12 está aumentado para doses maiores de metformina, porém o valor de  $p$  era 0,053, limítrofe (13). Em outro artigo, com  $p = 0,004$ , foi visto que pacientes que usam mais de 1g de metformina por dia possuem realmente níveis menores de vitamina B12 (14). De forma contrária, Sánchez e colaboradores (15) citam que não foi possível correlacionar doses maiores que 2,5g de metformina por dia com maior risco de deficiência de vitamina B12, mas doses menores que 0,85g por dia mostraram ser inversamente proporcionais à deficiência de B12. Percebe-se, portanto, que a literatura tem dados heterogêneos sobre a relação de dose diária de metformina e risco de deficiência de vitamina B12. Inúmeros fatores estão sendo levantados para justificar as discrepâncias entre os artigos, como a idade da amostra que é diferente para cada artigo, além do tempo de uso da droga e a raça do paciente, dados que não foram coletados neste estudo.

Na amostra estudada, não foi possível encontrar relação entre o uso de IBP e uma redução nos níveis de vitamina B12, o que vai contra uma revisão de 2017, a qual mostra que um uso maior ou igual a 2 anos de IBP estaria associado a um aumento do risco de deficiência da vitamina (16). Na população em questão, não foi possível identificar o tempo de uso do medicamento por falta de dados nos prontuários. Nosso estudo também não corrobora com informações de um estudo transversal feito no Brasil, em 2016, o qual mostra que os níveis de B12 foram significativamente menores em pacientes que fazem o uso de IBP ou antagonistas de receptor H2 (17).

Para aqueles pacientes em uso concomitante de metformina e IBP, a nossa população não gerou resultados relevantes quando em relação à dosagem da vitamina avaliada, o que não vai ao encontro de um estudo transversal, que mostrou que aqueles em tratamento para DM com metformina tiveram resultados menores dos níveis séricos de B12 quando a terapia era associada ao IBP (17).

Conforme Morris (2012), existe uma associação entre baixos níveis de vitamina B12 com uma deficiência cognitiva

global e um aceleração do declínio cognitivo generalizado (18). Uma revisão de 2017 mostrou essa mesma associação ocorrendo principalmente nos idosos, nos quais baixos níveis de B12 antecipam atrofia cerebral acelerada e comprometimento cognitivo (19). No nosso estudo, a demência não estava entre um dos principais achados da população e não foram obtidos resultados relevantes em relação à deficiência de vitamina B12, sendo que apenas 49 pacientes da amostra possuíam os níveis deficientes da vitamina e 3, um diagnóstico de demência, não concordando com outros estudos.

Como descrito em uma revisão de 2016, a vitamina B12 é um cofator na síntese de metionina pela homocisteína, e a sua deficiência pode causar hiper-homocisteinemia, a qual está relacionada com resistência insulínica e desenvolvimento de doença cardiovascular, o que torna essencial avaliar o estado nutricional de indivíduos obesos para evitar possíveis complicações (20). Nos dados obtidos, a maioria da amostra não possuía obesidade; na nossa população, este número foi gerado pelo cálculo de IMC, conforme dados estabelecidos nos prontuários, e os valores referenciais para determinar a presença ou não da obesidade foram baseados nos dados da OMS (21) para melhor relação das informações encontradas com artigos existentes. Porém, concordamos que, para a população idosa, a melhor classificação seria baseada nos dados de Lipchitz, em que não há a categoria obesidade, apenas o sobrepeso (22). Os dados coletados tinham como limite a falta de dados necessários para o cálculo do IMC e daqueles que tinham o diagnóstico de obesidade, os valores altos de IMC em relação aos níveis de vitamina B12 não mostraram relação significativa com a deficiência da vitamina. Uma revisão de 2018 não estabeleceu definitivamente uma associação inversa entre as concentrações séricas de vitamina B12 e o IMC, mas a heterogeneidade da amostra é um viés considerável e conclui que mais estudos devem ser atribuídos a estes parâmetros (23).

## CONCLUSÃO

O presente estudo não encontrou relação estatisticamente significativa entre a insuficiência de vitamina B12 e o uso de metformina. Entre os resultados encontrados, algumas limitações devem ser levadas em consideração, como o número pequeno da amostra e a forma de coleta que foi realizada por meio de prontuários, muitas vezes heterogêneos e com ausência de dados. O tema necessita de mais estudos, os quais englobem características de diferentes populações para avaliar melhor os diversos fatores que podem interferir na absorção e nos níveis séricos da vitamina B12.

## REFERÊNCIAS

- Unnikrishnan R, Anjana R, Viswanathan M. Diabetes mellitus and its complications in India. *Nat. Rev. Endocrinol*, 2016, 12:357-370.
- Munganda H, Kharb S, Kumar J, Pruthi P, Amle D. A cross sectional study of metformin induced vitamin b12 deficiency in metabolic syndrome patients among north indian rural population. *IJIR*, 2017, 3 (6): 1302-1308.

- Cassinadane AV, Ramaswamy R, Hussain SA, Govindarajan R, Srinivasan AR. Evaluation of Vitamin B12 status in type 2 Diabetes Mellitus Patients on Metformin therapy. *Asian Journal Of Medical Sciences*, 2018, 9 (2):9-12.
- Romain M, Sviri S, Linton DM, Stav I, van Heerden PV. The role of Vitamin B12 in the critically ill-a review. *Anaesth Intensive Care*, 2016, 44 (4): 447-452.
- Oleary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*, 2 (3):299-316.
- Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH et al. Folatos y vitamina B12 en la salud humana. *Rev. méd. Chile*, 2012, 140(11):1464-1475.
- Jayashri R, Venkatesan U, Rohan M, Gokulakrishnan K, Shanthi Rani CS, Deepa M et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in South Indians with different grades of glucose tolerance. *Acta Diabetol*, 2018, 55(12):1283-1293.
- Sivaprasad M, Shalini T, Reddy PY, Seshacharyulu M, Madhavi G, Kumar BN et al. Prevalence of vitamin deficiencies in the apparently healthy urban adult population: assessed by sub-clinical status and dietary intakes. *Nutrition*, 2019, 63-64:106-113.
- Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, Faulhaber GAM, Leite C, Fischer LM et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 2011, 57(1):46-49.
- Ahmed S, Bogiatzi C, Hackam DG, Rutledge AC, Sposato LA, Khaw A, Mandzia J et al. Vitamin B deficiency and hyperhomocysteinemia in outpatients with stroke or transient ischaemic attack: a cohort study at an academic medical centre. *BMJ Open*, 2019, 9(1).
- Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rashed AM et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2018, 13(10).
- Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab*, 2016, 42(5):316-327.
- 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, 17(44).
- Akinlode KS, Agbebaku SO, Rahamon SK, Balogun WO. Vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Ann Ib Postgrad Med*, 2015, 13(2):79-83.
- Sánchez H, Masferrer D, Lera L, Arancibia E, Ángel B, Albala C. Déficit de vitamina B12 asociado con altas dosis de metformina en adultos mayores diabéticos. *Nutr. Hosp.*, 2014, 29(6).
- Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton-pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, 14(12):697-710.
- Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, Cruz RA, Cardoso GP, Taboada GF et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.*, 2016, 134(6):473-479.
- Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv. Nutr.*, 2012, 1(3):801-12.
- Green R, Allen LH, Björke-Monsen AE, Brito A, Guéant JL, Miller JW et al. Vitamin B12 deficiency. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, 3:1-20.
- Thomas-Valdés S, Tostes MDGV, Anunciação PC, da Silva BP, Santa Ana HMP. Association between Vitamin Deficiency and Metabolic Disorders Related to Obesity. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2017, 57(15):3332-3343.
- World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry, Technical Report Series, 854, 1995.
- Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care*, 1994, 21(1):55-67.
- Wiebe N, Field CJ, Tonelli M. A systematic review of the vitamin B12, folate and homocysteine triad across body mass index. *Obesity Reviews*, 2019, 19(11):1608-1618.

✉ Endereço para correspondência

**Kristian Madeira**

Avenida Universitária, 1105

88.806-000 – Criciúma/SC – Brasil

☎ (48) 3431-2500

✉ kristian@unesc.net

Recebido: 23/9/2019 – Aprovado: 16/12/2019