

## A prevalência de deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina no ambulatório de endocrinologia do Hospital das Clínicas Gaspar Viana – Belém/Pará

*The prevalence of vitamin B12 deficiency in individuals with mellitus type 2 diabetes under metformin in the endocrinology ambulatory of the Hospital of Clinics Gaspar Viana - Belém/Pará*

Gasely Mouta de Andrade Paes<sup>1</sup>, Ebenezaide Nascimento Perdigão<sup>2</sup>, Rudival Faial de Moraes Junior.

### RESUMO

**Introdução:** No Brasil cerca de 13 milhões de pessoas têm o diagnóstico de diabetes mellitus (DM). A deficiência de vitamina B12 pode causar doenças neurológicas, disfunção cognitiva, além de doenças hematológicas. Há relação da redução da vitamina B12 e o uso da metformina. O objetivo do estudo foi analisar a prevalência de baixas concentrações séricas de vitamina B12 em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 usuários de metformina, em acompanhamento no ambulatório de endocrinologia. **Métodos:** estudo do tipo transversal descritivo retrospectivo a partir de dados obtidos por meio dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de endocrinologia entre outubro de 2019 a outubro de 2020. **Resultados:** Foram analisados um total de 61 prontuários, 38 mulheres e 23 homens, com idades variando de 43 a 86 anos. Na amostra estudada, 9,84% dos pacientes apresentaram deficiência de vitamina B12 com valor sérico menor que 200 pg/mL, enquanto que 18,03% constaram possível deficiência demonstrando valores entre 200-300pg/mL e 72,13% apresentaram suficiência desta vitamina com valores acima de 300pg/mL. **Conclusão:** aproximadamente 30% dos pacientes apresentaram valores <300pg/mL ratificando importância da dosagem desta vitamina nos pacientes diabéticos em uso de metformina.

**Palavras-chave:** Diabetes. Metformina. Vitamina B12.

### ABSTRACT

**Introduction:** In Brazil, about 13 million people are diagnosed with diabetes mellitus (DM). Vitamin B12 deficiency can cause neurological diseases, cognitive dysfunction, and hematological diseases. There is a relation between the reduction of vitamin B12 and the use of metformin. The purpose of the study was to analyze the prevalence of low serum concentrations of vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus users of metformin, being followed up at the endocrinology clinic. **Methods:** retrospective cross-sectional study based on data obtained from the medical records of patients seen at the endocrinology clinic between October 2019 and October 2020. **Results:** A total of 61 medical records were analyzed, 38 women and 23 men, with ages ranging from 43 to 86 years. In the studied sample, 9.84% of the patients had vitamin B12 deficiency with a serum value less than 200 pg/mL, while 18.03% reported a possible deficiency showing values between 200-300pg/mL and 72.13% showed sufficiency of this vitamin with values above 300pg/mL. **Conclusion:** approximately 30% of the patients presented values <300pg/mL confirming the importance of the dosage of this vitamin in diabetic patients using metformin.

**Keywords:** Diabetes. Metformin. Vitamin B12.

<sup>1</sup> Graduada em medicina pelo Centro universitário do estado do Pará. Especialista em clínica médica pelo hospital das clínicas gaspar vianna – belém/pará. Residente em endocrinologia pelo hospital universitário João de Barros Barreto Belém/Pará

E-mail:

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

Orcid: [0000-0002-4182-882x](https://orcid.org/0000-0002-4182-882x)

<sup>2</sup> Graduada em medicina pela Universidade federal do Pará. Especialista em clínica médica pelo Hospital das clínicas Gaspar Vianna – Belém Pará.

Orcid: [0000-0002-4806-1393](https://orcid.org/0000-0002-4806-1393)

<sup>3</sup> Graduado em medicina pela Universidade Federal do Pará. Especialista em endocrinologia e metabologia pela AMB/SBEM. Mestrado profissional em mestrado profissional em gestão e serviços de saúde da Amazônia. Fundação santa casa de misericórdia do Pará, FSCMP, Brasil.

ORCID: [0000-0002-7184-5778](https://orcid.org/0000-0002-7184-5778)

## 1. INTRODUÇÃO

No Brasil cerca de 13 milhões de pessoas tem o diagnóstico de diabetes, classificando o país no 4º lugar do ranking mundial.<sup>1</sup> São inúmeros os fatores que estão relacionados ao aumento da prevalência desta doença, podendo destacar: maior frequência do estilo de vida sedentário, maior frequência do excesso de peso, transição epidemiológica, transição nutricional e maior sobrevivência dos indivíduos com diabetes.<sup>2</sup>

O diabetes mellitus (DM) apresenta-se como um quadro de hiperglicemia persistente, e ocorre devido a um distúrbio metabólico na deficiência da produção de insulina ou na sua ação.<sup>2</sup> O DM tipo 2 corresponde a 90-95% do número total de pacientes diabéticos, acometendo-os, principalmente a partir de 40 anos de idade.<sup>3</sup>

De forma multifatorial esta comorbidade está relacionada aos fatores genéticos e ambientais do indivíduo e pode gerar sérias complicações como: insuficiência renal, amputação de membros inferiores, cegueira, doença cardiovascular e outras ocasionando prejuízo orgânico para o paciente e um elevado custo financeiro e social ao indivíduo e ao sistema de saúde.<sup>4</sup>

Para controle glicêmico desta comorbidade, o tratamento visa a realização de dieta, atividade física e uso de medicações de acordo com a avaliação de cada paciente.<sup>5</sup> Como abordagem terapêutica inicial, a metformina tem sido a primeira escolha no tratamento, tendo um efeito anti-hiperglicemiante, reduzindo a produção hepática de glicose e ação sensibilizadora periférica mais discreta, desta forma tem eficácia no efeito hipoglicemiante com menor ganho de peso, redução do risco cardiovascular e redução dos picos glicêmicos<sup>2, 6</sup>.

A vitamina B12, denominada também de cianocobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel, presente na família das cobalaminas, produzida por microrganismos. Pode ser encontrada em tecidos animais e é estocada na forma de adenosilcobalamina, no fígado. A fonte natural desta vitamina na dieta humana restringe-se a alimentos de origem animal, especialmente leite, carne e ovos.<sup>7</sup> A cianocobalamina está presente na maturação dos glóbulos vermelhos e desempenha múltiplas funções metabólicas necessárias para o funcionamento do sistema nervoso.<sup>8</sup>

Com relação aos valores, níveis séricos >300pg/ml são considerados suficiência de vitamina B12, níveis entre 200-300pg/ml são classificados como possível deficiência

e níveis <200pg/ml são classificados como deficiência de cianocobalamina.<sup>9</sup> Sabe-se que deficiência de vitamina B12 pode causar doenças neurológicas como neuropatia periférica, degeneração subaguda combinada na medula espinal, disfunção cognitiva, além de alterações hematológicas como a anemia perniciosa.<sup>8</sup>

Há relação da redução da vitamina B12 e o uso da metformina, na qual cerca de 30% da população exposta a este fármaco apresenta redução dos níveis séricos de cianocobalamina. O mecanismo de ação desta redução ainda não é bem definido, porém considera-se que a metformina altera o funcionamento do receptor/transportador do complexo fator intrínseco – vitamina B12 por mecanismos dependentes do cálcio.<sup>10</sup>

Quanto a dosagem, ainda não existe um teste considerado como padrão ouro, o que dificulta a análise estatística fidedigna sobre esta deficiência nos usuários crônicos dessa biguanida, mas ainda assim, os estudos indicam a dosagem a fim de prevenir danos graves ao paciente diabético, sejam eles pela falta ou ainda a alta e desnecessária suplementação.<sup>11</sup>

Dessa forma, pacientes que usam metformina, necessitam de triagem inicial e acompanhamento intermitente, particularmente porque a deficiência de vitamina B12 pode assemelhar-se a neuropatia diabética, na qual afeta 40-50% dos pacientes em algum estágio da doença.<sup>12</sup>

O objetivo do presente estudo buscou analisar a prevalência de baixas concentrações séricas de vitamina B12 em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 usuários de metformina, em acompanhamento no ambulatório de endocrinologia de um referido hospital. Assim como analisar as características epidemiológicas destes pacientes.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo do tipo transversal descritivo retrospectivo a partir de dados obtidos por meio dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de endocrinologia do hospital no Hospital das Clínicas Gaspar Viana, entre outubro de 2019 a outubro de 2020.

Foi analisada uma amostra de pacientes diabéticos com pelo menos uma dosagem de vitamina B12 nos últimos 10 anos de seguimento. O método laboratorial

---

para a dosagem da vitamina B12 foi a eletroquimioluminescência (teste realizado pelo laboratório do referido hospital).

A pesquisa foi realizada em concordância com os preceitos, obtendo a aprovação da Plataforma e do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAAE 39532220.5.0000.0016).

Os critérios de inclusão foram pacientes acima de 18 anos com diagnóstico prévio de diabetes mellitus tipo 2, em uso de metformina, e que tiveram dosagem sérica de vitamina B12 documentada em prontuário. Foram excluídos da pesquisa os pacientes submetidos a gastrectomia prévia, os que realizavam suplementação de vitamina B12 e os pacientes com diagnóstico prévio de síndrome malabsortiva. Foram analisados 61 pacientes na qual realizaram acompanhamento ambulatorial no período estimado pelo estudo de acordo com o cronograma.

Os dados foram obtidos através da análise dos prontuários dos pacientes diabéticos em uso regular de metformina, armazenados no Serviços de Arquivo Médico (SAME). Não foi necessário o uso do TCLE (Termo de Consentimento livre esclarecido), por tratar-se de um estudo documental de prontuários. O manuseio destes documentos ocorreu com devidos cuidados para não os provocar nenhum dano físico ou de sua organização. Ao final da consulta os arquivos foram entregues novamente ao arquivista para acondicioná-los.

Foram coletadas informações referentes a idade, sexo, comorbidades, e valores séricos de glicemia em jejum e vitamina B12. As informações obtidas foram armazenadas e organizadas em um banco de dados eletrônico utilizando o programa Excel 2010.

A classificação do nível de vitamina B12 foi de acordo com os intervalos maiores que 300pg/ml correspondendo a suficiência de vitamina B12, entre 200-300pg/dl indicando possível deficiência e inferiores a 200pg/ml inferindo deficiência desta vitamina, sendo estes valores propostos por Nazário A.G. et al em seu estudo. Para as análises estatísticas desses dados e elaboração de tabelas e gráficos, foi utilizado o programa Linguagem de Programação de Análise de Dados R (software R)®, com auxílio dos testes de normalidade de Shapiro-Wilk, de homogeneidade das variâncias e também o teste de Kruskal-Wallis.

Em relação ao risco de exposição de seus dados, o acesso às informações ocorreu de forma exclusiva pelos pesquisadores e os mesmos estão comprometidos, de acordo com a Resolução 466/2012 – Ministério de Saúde a não permitir a divulgação das informações coletadas em estudo, além de apenas os utilizarem para esta pesquisa.

### 3. RESULTADOS

Foram analisados um total de 61 prontuários, 38 (62%) mulheres e 23 (38%) homens, com idades variando de 43 a 86 anos. Dentre as comorbidades associadas, 83,33% dos pacientes apresentaram o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS) como maior prevalência de acordo com a tabela 1.

**Tabela 1.** Descrição do sexo, idade e comorbidades de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina.

Perfil	(n)	(%)	
Sexo	Masculino	23	38,00
	Feminino	38	62,00
Idade	< 50 anos	2	3,28
	50-70 anos	38	62,30
	> 70 anos	21	34,42
Comorbidades	Hipertensão arterial sistêmica	49	83,33
	Dislipidemia	32	52,50
	Obesidade	29	47,54
	Sobrepeso	19	31,15
	DAC	9	14,75
	Hipotireoidismo	1	1,64
	IAM	8	13,11
	Nefropatia	4	6,56
	Retinopatia	1	1,64
	DPOC	2	3,28
Depressão	3	4,92	

O estudo observou também que o tempo médio de uso da metformina foi de 10 anos com o tempo mínimo de um ano e máximo de 40 anos. Quanto à dosagem de metformina utilizada pelos pacientes, 62,3% da amostra faz uso de 2000mg de metformina durante o dia, enquanto que apenas 1,64% realiza a dose mínima de 500mg por dia e 6,56% usa 2550mg da medicação.

Na amostra estudada, 9,84% dos pacientes apresentaram deficiência de vitamina B12 com valor sérico menor que 200pg/mL, enquanto que 18,03% constaram possível deficiência demonstrando valores entre 200-300pg/mL e 72,13% apresentaram suficiência desta vitamina com valores acima de 300 pg/mL como podemos observar na tabela 2. O os valores da dosagem sérica de vitamina B12 teve um intervalo entre 101pg/mL e 842pg/mL.

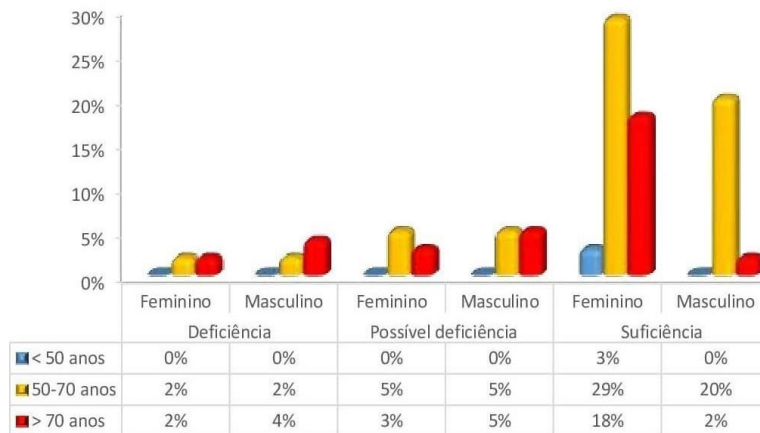
**Tabela 2.** Prevalência da deficiência de vitamina B12.

<b>Grupos</b>	<b>Níveis de vitamina B12</b>	<b>(n)</b>	<b>(%)</b>
1	Deficiência (<200pg/mL)	6	9,84
2	Possível deficiência (200-300pg/mL)	11	18,03
3	Suficiência (>300pg/mL)	44	72,13
<b>Total</b>		<b>61</b>	<b>100,00</b>

O p-value = 7,894e-09 (<0,05), do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, indicou uma diferença estatisticamente significativa entre esses três grupos do nível sérico da vitamina B12.

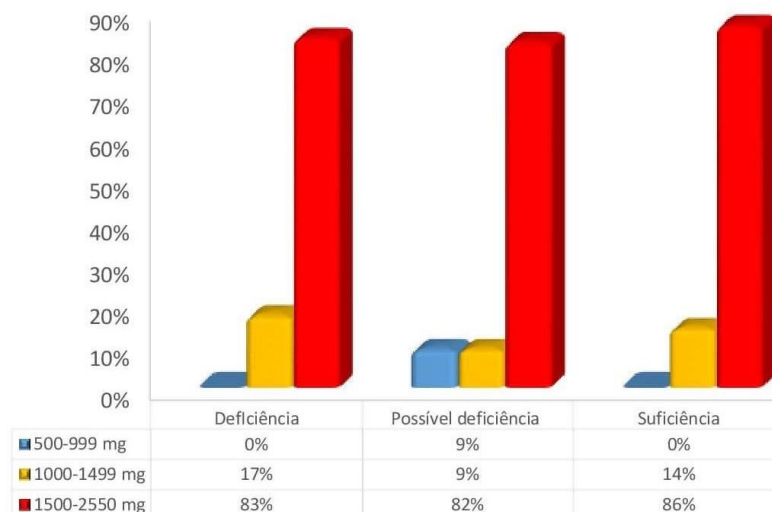
Em relação à idade, 63% da amostra encontra-se na faixa etária 50-70 anos, na qual 4% apresenta com deficiência de cianocobalamina, 10% obtém possível deficiência e 49% encontra-se em estado de suficiência da vitamina. Nessa faixa etária, 50% e 40% das mulheres e homens, respectivamente, apresentam deficiência de vitamina B12. Assim como, 50% e 60% dos pacientes com carência de vitamina B12, respetivamente de sexo feminino e masculino, têm idade superior a 70 anos. Nenhum paciente com deficiência, nem com possível deficiência, tem menos de 50 anos (figura 1).

Por outro lado, 5,2% e 13% das mulheres em geral, apresentam respectivamente, um estado de deficiência e de possível deficiência, enquanto 17,4% e 26,1% para homens. Isso mostra que os pacientes de sexo masculino estão mais expostos a deficiência em vitamina B12 do que os de sexo feminino, nesse estudo.



**Figura 1.** Prevalência da deficiência de vitamina B12 conforme idade e sexo.

No referido estudo constatou-se que 82% dos pacientes com quadro de deficiência de vitamina B12 e 83% dos pacientes que apresentaram possível deficiência desta vitamina, fizeram uso de 1500-2550mg de metformina diariamente, correspondendo a maior faixa da amostra – 84,24%. Dos pacientes que utilizam a metformina na dosagem menor que 1000mg apenas 9% apresentam quadro de possível deficiência da vitamina B12, enquanto que os demais pacientes em uso dessa dosagem não apresentaram quadro de deficiência ou mesmo suficiência de vitamina B12 como pode ser observado na Figura 2.



**Figura 2.** Prevalência de deficiência de vitamina B12 conforma dosagem de metformina

Em relação ao tempo de uso da metformina, dos pacientes que apresentaram deficiência de vitaminam B12, 83% utilizaram esta medicação durante o período de 5 a 15

anos, e 17% no período maior que 15 anos. Em relação aos pacientes que demonstram possível deficiência, constatou-se que 73% utilizaram a metformina no período de 5-15 anos. Na faixa de tempo de menor que 5 anos de uso da medicação constatou-se que 9% apresentam possível deficiência enquanto que 27% apresentam suficiência da cianocobalamina como podemos observar na figura 3.

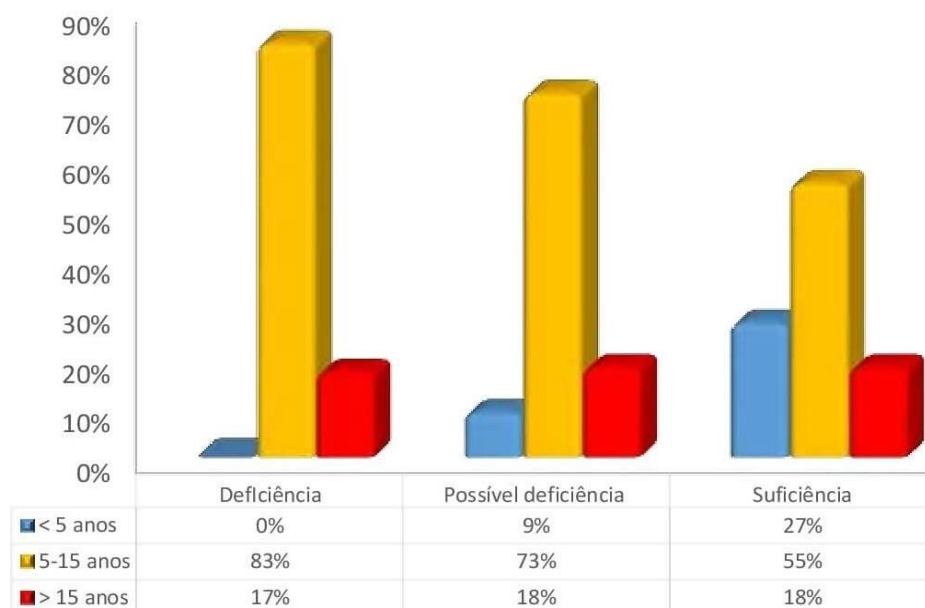


Figura 3. Prevalência de deficiência de vitamina B12 conforme tempo de uso da metformina.

#### 4. DISCUSSÃO

A deficiência de vitamina B12 é estudada desde 1849, cuja prevalência apresenta variação importante devido as metodologias utilizadas em cada estudo. Já as pesquisas sobre a relação da vitamina B12 com o uso de metformina está sendo estudada desde meados de 1970. Tais estudos realizados ao longo do tempo evidenciaram uma prevalência quanto a carência da vitamina B12 entre 5,8 a 31% da amostra.<sup>13</sup>

Ao analisar a deficiência de vitamina B12 neste estudo, observou-se que o resultado foi superior a análise obtida por Longo e colaboradores que encontraram 1,2% da amostra com níveis de insuficiência<sup>15</sup>, assim como, superior também ao resultado encontrado por Nervo et al na qual constaram o resultado de 6,9% de pacientes com deficiência.<sup>16</sup> Em nosso estudo, 9,8% dos pacientes apresentaram hipossuficiência e 18% possível deficiência.



Em se tratando da relação entre idade e pacientes com deficiência e possível deficiência, houve maior quantitativo entre indivíduos na faixa etária de 50-70 anos, totalizando 14% desta amostra, concomitante a outros estudos que demonstraram maior percentual entre os mais idosos. Ademais, é importante destacar que a idade atua como fator de predisposição para a deficiência.<sup>9</sup>

Dados apresentados por um dos maiores estudos sobre diabetes do mundo (*Diabetes Prevention Program Outcomes Study, DPPOS*), acompanhou mais de 2.000 pacientes em uma média de 22 anos, divididos em dois grupos: usuários de metformina e usuários de placebo.<sup>17,18</sup> Nesse grupo, os níveis de deficiência foram gradualmente baixos de acordo com a idade (60 anos, 60 a 69 anos e 70 anos ou mais) no decorrer do tempo estudado, evidenciando a idade como fator isolado para redução desta. Inesperadamente, no 13º ano, não fora observado diferença estatística entre os dois grupos.<sup>18</sup>

No que concerne o tempo de uso e deficiência, foi encontrado divergência na literatura disponível, pois para Kos e colaboradores há relação direta entre níveis de vitamina B12 e tempo,<sup>19</sup> já a pesquisa realizada por Nervo et al mostrou que em apenas 16 semanas já era possível observar um grupo de 14% de deficientes em um estudo realizado com 400 pacientes.<sup>16</sup> Em nosso estudo, 67% dos pacientes com deficiência faziam uso de 7 a 11 anos e 33% entre 12 e 23 anos. Já aqueles com uso em um menor tempo, de 1 a 6 anos, só foi observado possível deficiência em 27% do grupo.

Em relação a dose da metformina e a deficiência da vitamina B12, um estudo realizado em um ambulatório de Curitiba (PR) no ano de 2016 com prontuários de pacientes diabéticos usuários de metformina por pelo menos 12 meses, observou-se que quanto maior a dose, maior a deficiência apresentada. Dentre os usuários de 500 a 999mg diária foi observado 5,1% de deficiência e 10,3% de possível deficiência, já com doses mais altas, de 1500 a 2550mg mostrou 22,4% e 22% de possível deficiência, concordando com nosso estudo, no qual observou-se que 66% dos pacientes com deficiência e 73% com possível deficiência utilizavam diariamente de 1700 a 2000mg da biguanida.<sup>11</sup>

Outro estudo que também demonstrou relação direta da redução da vitamina B12 e altas doses foi um estudo realizado na Arábia Saudita, no qual usuários de doses maiores do que 2.000 gramas apresentaram quatro vezes mais deficiência do que

---

diabéticos não usuários da biguanida.<sup>12</sup> Neste mesmo sentido, Longo et al relata um estudo de 2006 com a descoberta de que a cada um grama por dia de metformina, aumentou o risco em duas vezes maior de causar deficiência.<sup>15</sup>

Este estudo apresentou algumas limitações principalmente no que diz respeito a coleta da amostra. Uma parte ocasionada por prontuários preenchidos de forma incompleta pela equipe e a outro bem relevante foi o fato de o mundo estar vivenciando uma pandemia causada pelo novo coronavírus em 2020, ano cujo pacientes foram menos atendidos no consultório de endocrinologia do hospital pesquisado, reduzindo sobremaneira nossa amostra. Desta forma, fora possível coletar, após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, apenas 61 prontuários. Assim, a baixa prevalência de indivíduos com hipossuficiência ou possível deficiência quando comparada ao com níveis adequados foi bastante prejudicada.

Foi encontrada também como limitação do estudo, observada também em outras pesquisas, diz respeito a ausência de um método padrão ouro para a dosagem da vitamina B12, na qual vários métodos são utilizados atualmente.<sup>14</sup> Além disto, a necessidade de se dosar também o ácido metilmalônico e a homocisteína, ambos produtos que necessitam da vitamina B12 para conversão de seus subprodutos, funcionando como melhores marcadores para confirmação de tal deficiência. Uma vez que há hipovitaminose, os valores dos referidos produtos sofrem alterações importantes. Assim, falsos negativos seriam menos prevalentes nas amostras analisadas.

Outras limitações estão em pontos de corte; técnicas mais fiéis de análises laboratoriais; questionamento sobre outras variáveis que possam implicar na redução da vitamina B 12 como hipotireoidismo, outros fármacos como inibidores da bomba de prótons e antagonistas H2, antiagregantes e antagonistas do cálcio; o próprio envelhecimento celular que induz a mal absorção a nível intestinal ou a simples falta na alimentação.<sup>10</sup>

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da associação entre o uso da metformina e a deficiência de vitamina B12, no nosso estudo apenas 9,84% dos pacientes demonstraram deficiência. Porém como há discordância ainda entre os valores para diagnóstico dessa vitamina, aproximadamente 30% dos pacientes apresentaram valores <300pg/mL ratificando importância da dosagem desta vitamina nos pacientes diabéticos em uso de metformina.

## REFERÊNCIAS

- 1 Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento conduta terapêutica no diabetes tipo 2: Algoritmo SBD; 2019.
- 2 Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes, parte 1, pag 13. Editora Clannad; 2019-2020.
- 3 Satler L.D., Souza J.P.A., Oliveira G.C, Nunes J.F., Fagundes D.C., Mendes R.F. Fatores associados à prevalência de diabetes mellitus tipo 2: uma revisão de literatura; 2021
- 4 Costa A.F., Flor L.S., Campos M.R., Oliveira A.F., Costa M. F. S., Silva R. S., et al. Carga do diabetes mellitus tipo 2 no Brasil. Cad. Saúde Pública, 2017;33 (2).
- 5 Araújo L. M. B., Britto M. M. S., Porto da Cruz T. R., Tratamento do Diabetes Mellitus do Tipo 2: Novas Opções. Disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA. Arq. Bras Endocrinol Metab, 2000;44(6).
- 6 Mazzer L., Rodrigues M. R. A relação da metformina com a deficiência de vitamina B12. Uma revisão de literatura. Universidade do Vale do Paraíba. São José dos Campos – SP; 2004.
- 7 Dosagem de vitamina B12. Atualizações clínicas. Sessões Clínicas. Agosto; 2018.
- 8 Martins J. T., Silva M. C., Streck E.L. Efeitos da deficiência de vitamina B12 no cérebro. Artigo de Revisão Neurociências. Revista Inova Saúde, Criciúma,2017; 6(1).
- 9 Nazário A.G., Brittes K. U., Haliski L.B., Mizobuchi L. S., Polonio R.R. Prevalência da deficiência de vitamina B12 em indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2 em uso de metformina. Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil. Rev Soc Bras Clin Med. Abr-jun;16(2):99-103. 2018.
- 10 Bello C. T., Capitão R.M., Duarte J.S., Azinheira J., Vasconcelos C. Défice de Vitamina B12 na Diabetes Mellitus Tipo 2. Acta Med Port, 2017;30(10):719-726.

- 
- 11 Pereira A.C.C.; Cruz M.A.C.; Barbosa C.C.; Teixeira G.T.; Perez G.S.; Machado I.L. et al. Relação entre o uso de metformina e a deficiência de vitamina B12 em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. REAS/EJCH; 2020;12(10): e4469.
- 12 Wakeman, M.; Archer T.D. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? Dove Press journal: Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy; 2020.
- 13 Damião, C. P. Avaliação da frequência da deficiência de vitamina B12 nos pacientes diabéticos do tipo 2 em uso de metformina acompanhados no ambulatório de endocrinologia do HUAP-UFF / Charbel Pereira Damião. - Niterói;2015. 56 f.
- 14 Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*; 2019;98(46):e17918.
- 15 Longo SL, Ryan JM, Sheehan KB, Reid DJ, Conley MP, Bouwmeester CJ. Avaliação do monitoramento de vitamina B12 em pacientes em tratamento ambulatorial urbano com metformina. *Pharm Pract (Granada)*. 2019; 17 (3): 1499.
- 16 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.
- 17 Estudo sobre diabetes mostra benefícios de prevenção duas décadas depois. NEWS.MED.BR, Disponível em: <<https://www.news.med.br/p/saude/1371763/estudo-sobre-diabetes-mostra-beneficios-de-prevencao-duas-decadas-depois.htm>>. 2020.
- 18 Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Temprosa MG, White NH, Crandall JP; 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;101(4):1754-61.
- 19 Kos E, Liszek MJ.; Emanuele M. A., Arvizu RD, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2012;18(2):179-84.