

Déficite de Vitamina B12 na Diabetes *Mellitus* Tipo 2

Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus



Carlos Tavares BELLO¹, Ricardo Miguel CAPITÃO¹, João Sequeira DUARTE¹, Jorge AZINHEIRA², Carlos VASCONCELOS¹

Acta Med Port 2017 Oct;30(10):719-726 • <https://doi.org/10.20344/amp.8860>

RESUMO

Introdução: A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma entidade comum, afetando até 13,1% da população portuguesa. Para além das conhecidas complicações micro e macrovasculares, as iatrogenias medicamentosas tornaram-se uma crescente preocupação contribuindo para as observadas alterações das recomendações terapêuticas, que cada vez mais privilegiam a segurança em detrimento da eficácia. A metformina é o agente farmacológico de primeira linha na maioria dos doentes com diabetes *mellitus* tipo 2, contudo, está descrita a associação com défice de vitamina B12 em até 30% dos doentes. Os autores descrevem a prevalência de défice de vitamina B12 numa população diabética e os possíveis fatores associados à mesma.

Material e Métodos: Foi efectuado um estudo retrospectivo, observacional no qual foram registados os dados clínico-laboratoriais de doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 com doseamentos de B12 na última década (2005 - 2016). Foram excluídos doentes submetidos a cirurgia bariátrica e com síndromes malabsorptivas conhecidas. Foi efectuada análise estatística dos dados e os resultados foram considerados estatisticamente significativos para $p < 0,05$.

Resultados: Foram estudados 1007 doentes com uma idade média de $66,4 \pm 12,2$ anos e $11 \pm 10,4$ anos de evolução da diabetes *mellitus* tipo 2, das quais 58% eram mulheres. Apresentavam uma elevada prevalência de complicações: doença renal diabética 47,7%, neuropatia 9,2%, retinopatia 14,9%, doença coronária 8,4%, doença vascular cerebral 10,9% e doença arterial periférica 5,5%. O défice de B12 (< 174 ng/dL) foi documentado em 21,4% da população e neste subgrupo constatou-se uma idade mais avançada ($68,4$ vs $65,8$ anos; $p = 0,006$), maior duração da diabetes ($13,35$ vs $10,36$ anos; $p = 0,001$), maior prevalência de retinopatia ($20,9\%$ vs $13,3\%$; $p = 0,005$) e disfunção tiroideia (34% vs $23,7\%$; $p = 0,002$). O défice de B12 foi mais frequente nos doentes expostos à metformina ($24,7\%$ vs $15,8\%$; $p = 0,017$), antiagregantes ($25,4\%$ vs $16,2\%$; $p < 0,001$) e bloqueadores dos canais de cálcio ($26,8\%$ vs $18,2\%$; $p = 0,001$). Após ajuste para factores de confundimento, a metformina, hipotiroidismo, idade e anos de evolução da diabetes *mellitus* tipo 2 mantiveram uma associação estatisticamente significativa, o que não se verificou com a retinopatia e os bloqueadores dos canais de cálcio.

Discussão: Apesar do desenho retrospectivo, os resultados alertam para a elevada prevalência do défice de vitamina B12 na população com diabetes *mellitus* tipo 2. O presente estudo demonstra que o risco parece ser maior em populações com idades mais avançadas, com maior tempo de evolução da diabetes *mellitus*, com hipotiroidismo e sob metformina.

Conclusão: São necessários mais estudos para que se possam identificar os factores de risco para o défice de B12. O reconhecimento dessas variáveis contribuirá para otimizar o rastreio e prevenção do défice de B12 na diabetes *mellitus* tipo 2.

Palavras-chave: Deficiência de Vitamina B 12; Diabetes Mellitus Tipo 2; Metformina; Portugal; Vitamina B 12

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus is a common disease, affecting up to 13.1% of the Portuguese population. In addition to the known micro and macrovascular complications, drug side effects constitute a major concern, leading to changes in the treatment guidelines, which favor safety over efficacy. Metformin is the first-line pharmacological treatment for most patients with type 2 diabetes mellitus; however, it has been associated with vitamin B12 deficiency in up to 30% of treated patients. The authors describe the prevalence of vitamin B12 deficiency in a diabetic population and explore the possible underlying factors.

Material and Methods: Retrospective, observational study. Clinical and laboratory data of type 2 diabetes mellitus patients whose vitamin B12 status was evaluated in the last decade (2005 - 2016) were analyzed. Patients with known malabsorptive syndromes or having undergone bariatric surgery were excluded from the study. Statistical analysis of the data was done and the results were considered statistically significant at p values < 0.05 .

Results: The study included a total of 1007 patients (58% women) with a mean age of 66.4 ± 12.2 years and 11 ± 10.4 years of type 2 diabetes mellitus duration. These patients had a high prevalence of complications: diabetic renal disease 47.7%, neuropathy 9.2%, retinopathy 14.9%, coronary artery disease 8.4%, cerebrovascular disease 10.9%, and peripheral arterial disease 5.5%. Vitamin B12 deficiency (< 174 ng / dL) was present in 21.4% of the population and this subgroup was older (68.4 vs 65.8 years, $p = 0.006$), had a longer type 2 diabetes mellitus duration (13.35 vs 10.36 years; $p = 0.001$), higher prevalence of retinopathy (20.9% vs 13.3% ; $p = 0.005$) and thyroid dysfunction (34% vs 23.7% ; $p = 0.002$). Vitamin B12 deficiency was also more frequent in patients treated with metformin (24.7% vs 15.8% ; $p = 0.017$), antiplatelet agents (25.4% vs 16.2% , $p < 0.001$), and calcium channel blockers (26.8% vs 18.2% ; $p = 0.001$). After adjustment for possible confounders, the variables associated with B12 deficiency were: metformin, hypothyroidism, age and type 2 diabetes mellitus duration.

Discussion: Despite the retrospective design, the results report a high prevalence of vitamin B12 deficiency in the type 2 diabetic population. This study also demonstrates that the B12 deficiency risk is higher in older people, with longer diabetes mellitus duration, hypothyroidism and treated with metformin.

Conclusion: Further studies are needed to identify the risk factors for the B12 deficit. The recognition of these variables will contribute

1. Serviço de Endocrinologia. Hospital de Egas Moniz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

2. Serviço de Patologia Clínica. Hospital de Egas Moniz. Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. Lisboa. Portugal.

✉ Autor correspondente: Carlos Tavares Bello. bello.carlos04@gmail.com

Recebido: 17 de fevereiro de 2016 - Aceite: 09 de maio de 2017 | Copyright © Ordem dos Médicos 2017



to optimize the screening and prevention of the B12 deficiency in type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Diabetes Mellitus, Type 2; Metformin; Portugal; Vitamin B 12; Vitamin B 12 Deficiency

INTRODUÇÃO

A diabetes *mellitus* (DM) é uma entidade clínica frequente que afecta 8,3% da população mundial (415 milhões de pessoas), 13,1% da população portuguesa e que, apesar da implementação de programas de rastreio, continua a ser francamente subdiagnosticada.^{1,2} A DM associa-se a complicações agudas (crises hiperglicémicas – cetoacidose e coma hiperosmolar) e crónicas (micro e macrovasculares). Apesar de polimorfismos genéticos poderem até certo ponto justificar as assimetrias no aparecimento das complicações supracitadas, o controlo glicémico e dos restantes factores de risco cardiovasculares continuam a ser os alvos terapêuticos recomendados.³ O tratamento da DM pode estar associado a iatrogenia e até mesmo a um aumento da mortalidade⁴ pelo que as mais recentes linhas de orientação clínica sofreram alterações importantes e actualmente privilegiam a segurança em detrimento da eficácia/efetividade. A metformina é a terapêutica farmacológica de escolha na maioria dos doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2). Desde o UK *Prospective Diabetes Study* (UKPDS) que é considerado o agente de primeira linha na ausência de contra-indicações para o seu uso (compromisso da função renal, hepática, intercorrências medico-cirúrgicas e hipoperfusão tecidual).⁵ Para além da temida acidose láctica, está descrita uma elevada prevalência de défice de vitamina B12 na população exposta à metformina (até 30%).⁶ Esta problemática é proporcional ao tempo de exposição e dose cumulativa de metformina. Os mecanismos são complexos e as opções terapêuticas variadas (desde a suplementação com vitamina B12 até aos suplementos de cálcio). Para além da metformina, o hipotireoidismo e terapêutica com inibidores da bomba de prótons também são reconhecidas causas de défice de vitamina B12 na população. Os autores descrevem uma população com DM2 e exploram a prevalência de défice de vitamina B12 e as variáveis associadas.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi efectuado um estudo retrospectivo, observacional. A amostra incluiu todos os doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 com seguimento na consulta de Endocrinologia/Diabetologia de um hospital universitário central, de janeiro de 2005 a dezembro de 2016 que tivessem doseamentos de vitamina B12. História de cirurgia bariátrica e o diagnóstico prévio de síndrome malabsortivo foram considerados critérios de exclusão.

Foi utilizada uma amostra de conveniência, na qual foram seleccionados os doentes com pelo menos um doseamento de vitamina B12 nos últimos 10 anos de seguimento. O método laboratorial para o doseamento da vitamina B12 foi a quimioluminescência (Immulite®, Siemens, 2000) e o intervalo de referência foi considerado para valores entre 174 a 600 ng/L. Os doentes com défice de vitamina B12 foram os que tinham doseamentos inferiores a 174 ng/L ou

que se encontravam sob suplementos de vitamina B12.

O diagnóstico de diabetes *mellitus* foi efectuado em consulta especializada de Endocrinologia de acordo com os critérios glicémicos e clínicos descritos nas recomendações internacionais da ADA 2016.³

Foram avaliados dados demográficos, comorbilidades, lesão de órgão alvo e terapêutica e comparadas as populações de acordo com os níveis circulantes de vitamina B12 com recurso aos registos clínicos informatizados da consulta e *software* laboratorial.

Os critérios para o diagnóstico das diferentes comorbilidades, para além da codificação pelo ICD-9, foram obtidos pela consulta do processo clínico e incluíram:

- Dislipidemia: doentes medicados com fármacos hipolipemiantes, ou com valores de colesterol LDL ou não-HDL acima dos alvos recomendados de acordo com as recomendações internacionais da ESC 2016,⁶ ou critérios lipídicos para síndrome metabólica (triglicéridos superiores a 150 mg/dL e colesterol HDL inferior a 40 e 50 mg/dL nos homens e mulheres respectivamente);
- Hipertensão arterial: doentes sob antihipertensores (excepto beta-bloqueantes) ou com valores médios de pelo menos dois registos de tensão arterial de pelo menos duas consultas diferentes superiores a 140 / 90 mmHg;
- Doença renal diabética: doentes com pelo menos dois registos de taxas de filtração glomerular estimadas pela fórmula do CKD-EPI inferiores a 60 mL / min / 1,73 m² ou com albuminúrias detectáveis em pelo menos duas ocasiões;
- Doença coronária: doentes com eventos coronários agudos prévios, quadro clínico de angor estável ou com métodos complementares de diagnóstico compatíveis com o diagnóstico (prova de esforço, ecocardiograma de sobrecarga ou coronariografia);
- Doença vascular cerebral: doentes com eventos cerebrovasculares agudos prévios (AVC ou AIT);
- Doença arterial periférica: doentes com claudicação intermitente e achados imagiológicos compatíveis com o diagnóstico (doppler arterial dos membros inferiores ou angiografia);
- Retinopatia diabética: diagnóstico estabelecido pelo oftalmologista;
- Neuropatia: se anomalias em pelo menos dois exames na avaliação clínica (tais como a sensibilidade térmica, monofilamento, reflexo aquiliano ou percepção vibratória), sintomatologia sugestiva (hipo/parestesias, dor sem outra causa identificável) ou exames dirigidos se suspeita de neuropatia autonómica;
- Tabagismo: considerado como tabagismo activo na altura e até um ano antes da data do doseamento

de vitamina B12;

- Obesidade: índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m²;
- Hipotireoidismo: doentes com hipotireoidismo primário e secundário foram incluídos (TSH elevada e normal-baixa respectivamente e reduções dos níveis de T4 livre);
- Psoríase: diagnóstico estabelecido pelo dermatologista;
- Depressão: diagnóstico estabelecido pelo médico de família ou psiquiatra.

Os valores analíticos descritos correspondem à média da totalidade dos valores doseados nas avaliações da última década, à exceção da vitamina B12, em que foi valorizada a determinação com o valor mais baixo. Os dados relativos à terapêutica farmacológica foram obtidos através da consulta dos diários clínicos dos doentes referentes à data do doseamento de vitamina B12. Foram utilizados métodos estatísticos descritivos e os resultados são apresentados em média e desvio padrão. Recorreu-se ao teste *t* de Student na análise de variáveis contínuas e ao qui-quadrado nas variáveis categoriais. Para a comparação das variáveis categoriais ajustadas para factores de confundi-

mento (terapêutica com metformina, inibidores da bomba de protões (IBP), diagnóstico de hipotireoidismo, idade do doente e anos de evolução da DM) recorreu-se a modelos lineares univariados. Foram considerados significativos os valores *p* inferiores a 0,05. O *software* informático usado foi a IBM *Statistics SPSS*® (20ª versão).

RESULTADOS

Com base nos critérios apresentados obteve-se uma amostra constituída por 1007 doentes, 58% do género feminino e com uma idade média de 66,4 ± 12,2 anos. O tempo médio de evolução da DM era de 11 ± 10,4 anos. A prevalência de complicações estabelecidas foi: doença renal diabética (DRC) 47,7%, neuropatia 9,2%, retinopatia 14,9%, doença coronária (DAC) 8,4%, doença vascular cerebral (DVC) 10,9% e doença arterial periférica (DAP) 5,5%. A HbA1c média foi de 7,39% ± 1,53% e 45,3% dos doentes apresentava valores de hemoglobina A1c inferiores a 7%. Os níveis médios de vitamina B12 eram de 337 ± 191,2 ng/L e em 21,4% verificou-se déficit (< 174 ng/L ou sob suplementos de vitamina B12). Quando comparados os grupos de doentes com e sem déficit de vitamina B12 verificou-se que a população com déficit apresentava uma

Tabela 1 - Caracterização das variáveis estudadas em função dos níveis de vitamina B12

| | População total (n = 1007) | Déficit vitamina B12 (n = 215) | Sem déficit (n = 792) | <i>p</i> |
|------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------|
| Idade | 66,36 ± 12,2 | 68,4 ± 12,3 | 65,8 ± 12,1 | 0,006 |
| Anos de DM | 11,0 ± 10,4 | 13,35 ± 11,2 | 10,36 ± 10,1 | 0,001 |
| A1c (%) | 7,39 ± 1,53 | 7,27 ± 1,4 | 7,43 ± 1,6 | 0,187 |
| VGM (fL) | 88,58 ± 7,2 | 88,35 ± 8,4 | 88,64 ± 6,8 | 0,68 |

Valores em média e desvio padrão. DM: diabetes *mellitus*; VGM: volume globular médio

Tabela 2 - Prevalência das comorbilidades e terapêuticas realizadas na amostra estudada em função dos níveis de vitamina B12

| | População total (n = 1007) | Déficit vitamina B12 (n = 215) | Sem déficit (n = 792) | <i>p</i> |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|----------|
| Doença coronária | 8,4% | 7,4% | 8,7% | 0,55 |
| Doença arterial periférica | 5,5% | 5,6% | 5,4% | 0,93 |
| Doença vascular cerebral | 10,9% | 12,6% | 10,5% | 0,39 |
| Neuropatia diabética | 9,2% | 7,9% | 9,6% | 0,45 |
| Doença renal diabética | 47,0% | 52,6% | 46,3% | 0,105 |
| Retinopatia diabética | 14,9% | 20,9% | 13,3% | 0,005 |
| Obesidade | 36,7% | 40,0% | 35,9% | 0,264 |
| Dislipidemia | 90,3% | 92,6% | 89,6% | 0,082 |
| Hipertensão arterial | 85,4% | 86,0% | 85,2% | 0,76 |
| Tabagismo | 4,2% | 3,3% | 4,4% | 0,45 |
| Depressão | 24,3% | 27,9% | 23,4% | 0,17 |
| Hipotireoidismo | 25,9% | 34,0% | 23,7% | 0,002 |
| Psoríase | 1,5% | 1,4% | 1,5% | 0,9 |
| Metformina | 62,3% | 72,1% | 59,6% | 0,001 |
| Antiagregante | 55,9% | 66,5% | 53,0% | < 0,001 |
| Inibidores da bomba de protões | 38,9% | 43,7% | 37,6% | 0,104 |
| Bloqueadores dos canais de cálcio | 36,6% | 46,0% | 34,1% | 0,001 |
| Suplementos de cálcio | 6,0% | 6,0% | 5,9% | 0,95 |

Valores em média e desvio padrão. Vit: vitamina

idade mais avançada (68,4 vs 65,8 anos; $p = 0,006$), maior duração da DM (13,35 vs 10,36 anos; $p = 0,001$), maior prevalência de retinopatia (20,9% vs 13,3%; $p = 0,005$) e de hipotireoidismo (34,0% vs 23,7%; $p = 0,002$) (Tabelas 1 e 2). Os doentes com doença vascular cerebral e nefropatia apresentaram uma maior prevalência, e os doentes com neuropatia e doença coronária uma menor prevalência de déficit de vitamina B12, sem no entanto se atingir significado estatístico.

Em termos terapêuticos, verificou-se que a população com déficit de vitamina B12 tinha uma maior exposição à metformina (72,1% vs 59,6%; $p = 0,001$), antiagregantes (66,5% vs 53%; $p < 0,001$) e bloqueadores de canais de cálcio (46% vs 34,1%; $p = 0,006$). A esmagadora maioria dos doentes antiagregados encontrava-se sob ácido acetilsalicílico. Relativamente aos bloqueadores dos canais de cálcio, a amlodipina seguida da lercanidipina foram os agentes mais prescritos. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre fármacos específicos dentro das classes de antiagregantes e bloqueadores dos canais do cálcio e a prevalência de déficit de vitamina B12. O volume globular médio, marcador indirecto de déficit de vitamina B12, não se encontrava elevado no grupo com déficit como esperado. Não se verificaram assimetrias no controlo glicémico nem lipídico entre os grupos. Em termos

de terapêutica hipoglicemiante, a metformina foi o único antidiabético que era significativamente mais prescrito no grupo com déficit de vitamina B12 sendo as prescrições dos restantes antidiabéticos (orais e injectáveis) comparáveis entre os grupos. Foram analisados os subgrupos de doentes com factores estatisticamente associados a níveis mais baixos de vitamina B12 (Tabelas 3 e 4).

Dos factores supracitados, apenas o hipotireoidismo e a terapêutica com metformina estão comprovadamente associados a déficit de vitamina B12. Os autores relatam as características destes subgrupos, salientando-se uma idade mais avançada, maior prevalência de lesão de órgão alvo e comorbilidades (doença coronária, doença vascular cerebral, doença renal diabética, dislipidemia, hipertensão arterial, depressão) e prescrição de IBPs, metformina, bloqueadores dos canais de cálcio e antiagregantes. Após ajuste para factores de confundimento (terapêutica com metformina, IBPs, diagnóstico de hipotireoidismo, idade do doente e anos de evolução da DM), constata-se que nos subgrupos sem associação descrita na literatura apenas se mantém uma associação estatisticamente significativa entre a terapêutica com antiagregantes e o déficit de vitamina B12 ($p = 0,032$), ficando a associação entre a retinopatia e bloqueadores dos canais de cálcio com o déficit de vitamina B12 sem significado estatístico ($p = 0,064$ e

Tabela 3 - Características da população agrupada por exposição a metformina e diagnóstico de hipotireoidismo

| | População total (n = 1007) | Metformina (n = 627) | | Hipotireoidismo (n = 261) | |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------|------------------------------|---------|
| | x | x | p | x | p |
| Déficit de vitamina B12 | 21,4% | 24,7% | 0,001 | 28,0% | 0,002 |
| Idade | 66,36 ± 12,2 | 67,1 ± 11,4 | 0,01 | 68,5 ± 11,7 | 0,001 |
| Anos de DM | 11,0 ± 10,4 | 13,4 ± 10,7 | < 0,001 | 11,1 ± 9,4 | 0,81 |
| A1c (%) | 7,39 ± 1,53 | 7,4 ± 1,4 | 0,96 | 7,23 ± 1,5 | 0,061 |
| VGM (fL) | 88,58 ± 7,2 | 88,3 ± 7,2 | 0,23 | 87,6 ± 7,3 | 0,024 |
| Doença coronária | 8,4% | 10,2% | 0,01 | 10,3% | 0,199 |
| Doença arterial periférica | 5,5% | 5,1% | 0,52 | 4,2% | 0,3 |
| Doença vascular cerebral | 10,9% | 13,7% | < 0,001 | 11,9% | 0,57 |
| Neuropatia diabética | 9,2% | 9,9% | 0,36 | 8,8% | 0,78 |
| Doença renal diabética | 47,0% | 54,7% | < 0,001 | 56,7% | 0,001 |
| Retinopatia diabética | 14,9% | 17,7% | 0,001 | 10,3% | 0,016 |
| Obesidade | 36,7% | 46,4% | < 0,001 | 38,7% | 0,45 |
| Dislipidemia | 90,3% | 97,0% | < 0,001 | 96,2% | < 0,001 |
| Hipertensão arterial | 85,4% | 92,2% | < 0,001 | 89,3% | 0,04 |
| Tabagismo | 4,2% | 4,8% | 0,21 | 3,1% | 0,299 |
| Depressão | 24,3% | 31,4% | < 0,001 | 34,5% | < 0,001 |
| Hipotireoidismo | 25,9% | 29,8% | < 0,001 | - | - |
| Psoríase | 1,5% | 1,6% | 0,72 | 2,7% | 0,065 |
| Inibidores da bomba de protões | 38,9% | 45,0% | < 0,001 | 47,1% | 0,002 |
| Metformina | 62,3% | - | - | 71,6% | < 0,001 |
| Antiagregante | 55,9% | 63,2% | < 0,001 | 60,5% | 0,08 |
| Bloqueador canais do cálcio | 36,6% | 44,7% | < 0,001 | 41,8% | 0,046 |

A prevalência e média das variáveis da coluna da esquerda na população sob metformina e com hipotireoidismo é exposta. DM: diabetes mellitus; VGM: volume globular médio

Tabela 4 - Características da população agrupada por retinopatia e terapêutica antiagregante e com bloqueadores dos canais do cálcio

| | População total (n = 1007) | Retinopatia (n = 150) | | Antiagregação (n = 563) | | Bloqueadores dos canais de cálcio (n = 369) | |
|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------|----------------------------|---------|---|---------|
| | x | x | p | x | p | x | p |
| Déficit de vitamina B12 | 21,4% | 30,0% | 0,005 | 25,4% | < 0,001 | 26,8% | 0,001 |
| Idade | 66,36 ± 12,2 | 69,1 ± 9,5 | 0,003 | 69,0 ± 10,0 | < 0,001 | 70,4 ± 9,6 | < 0,001 |
| Anos de DM | 11,0 ± 10,4 | 20,1 ± 11,9 | < 0,001 | 13,2 ± 11,0 | < 0,001 | 15,3 ± 10,5 | < 0,001 |
| A1c (%) | 7,39 ± 1,53 | 7,8 ± 1,4 | 0,001 | 7,4 ± 1,5 | 0,44 | 7,4 ± 1,3 | 0,799 |
| VGM (fL) | 88,58 ± 7,2 | 88,8 ± 6,3 | 0,73 | 88,5 ± 6,7 | 0,71 | 87,8 ± 6,5 | 0,017 |
| Doença coronária | 8,4% | 18,7% | < 0,001 | 13,9% | < 0,001 | 13,0% | < 0,001 |
| Doença arterial periférica | 5,5% | 16,0% | < 0,001 | 8,7% | < 0,001 | 7,0% | 0,092 |
| Doença vascular cerebral | 10,9% | 18,0% | 0,003 | 15,1% | < 0,001 | 15,4% | < 0,001 |
| Neuropatia diabética | 9,2% | 32,7% | < 0,001 | 13,5% | < 0,001 | 13,3% | 0,001 |
| Doença renal diabética | 47,0% | 81,3% | < 0,001 | 58,8% | < 0,001 | 63,7% | < 0,001 |
| Retinopatia diabética | 14,9% | - | - | 22,2% | < 0,001 | 21,7% | < 0,001 |
| Obesidade | 36,7% | 52,7% | < 0,001 | 41,9% | < 0,001 | 50,1% | < 0,001 |
| Dislipidemia | 90,3% | 98,0% | 0,001 | 98,2% | < 0,001 | 98,9% | < 0,001 |
| Hipertensão arterial | 85,4% | 99,3% | < 0,001 | 95,7% | < 0,001 | 100,0% | < 0,001 |
| Tabagismo | 4,2% | 5,3% | 0,44 | 5,2% | 0,08 | 5,1% | 0,24 |
| Depressão | 24,3% | 34,7% | 0,001 | 28,4% | 0,001 | 27,6% | 0,062 |
| Hipotiroidismo | 25,9% | 18,0% | 0,016 | 28,1% | 0,08 | 29,5% | 0,046 |
| Psoríase | 1,5% | 0,7% | 0,37 | 1,4% | 0,84 | 0,8% | 0,178 |
| Inibidores da bomba de prótons | 38,9% | 48,7% | 0,008 | 46,5% | < 0,001 | 57,5% | < 0,001 |
| Metformina | 62,3% | 74,0% | 0,001 | 70,3% | < 0,001 | 75,9 | < 0,001 |
| Antiagregante | 55,9% | 83,3% | < 0,001 | - | - | 75,6% | < 0,001 |
| Bloqueador canais do cálcio | 36,6% | 53,3% | < 0,001 | 49,6% | < 0,001 | - | - |

A prevalência e média das variáveis da coluna da esquerda na população com retinopatia, sob antiagregante e antagonistas do cálcio na restantes colunas é exposta. DM: diabetes mellitus; VGM: volume globular médio

$p = 0,16$ respetivamente).

O grupo sob metformina apresentou maior lesão de órgão alvo e coexistência de hipotiroidismo e depressão. Os doentes com hipotiroidismo apresentaram idades sobreponíveis, valores de VGM inferiores e maior prescrição de metformina comparado com a restante população. Os doentes antiagregados apresentam maior prevalência da totalidade da lesão de órgão alvo e comorbilidade (excepto hipotiroidismo, psoríase e tabagismo).

DISCUSSÃO

A nossa análise revelou uma elevada prevalência de déficit de vitamina B12 na população diabética. Utilizando os pontos de corte definidos pelo departamento de Patologia Clínica da nossa instituição, constatou-se o déficit laboratorial em 21,4% da população com DM2. A prevalência de déficit descrita na literatura é muito heterogénea, variando entre 4,3% a 30%.^{7,8} Esta heterogeneidade possivelmente reflete quatro problemas:

1. Os métodos laboratoriais disponíveis e a especificidade técnica exigida nas colheitas limitam o estabelecimento de limiares consensuais. Este facto traduz-se não só nos diferentes pontos de corte de

vitamina B12 a partir dos quais é considerado déficit, como também na subdivisão dos doentes em grupos com déficit borderline e déficit franco em diferentes estudos.

2. Há necessidade de identificar técnicas mais fidedignas para o doseamento de vitamina B12, uma vez que as técnicas actuais descrevem elevadas taxas de falsos positivos e negativos (50%).⁹ Como tal, muitas análises utilizaram marcadores indirectos de déficit de vitamina B12. Estes marcadores incluíram o ácido metilmalónico, homocisteína e holotranscobalamina. Com esta metodologia foram diagnosticados doentes com défices designados novamente 'subclínicos'. Estes marcadores também apresentam limitações do ponto de vista de sensibilidade e especificidade sobretudo quando usados isoladamente. A sua utilização com o intuito de confirmar o déficit de vitamina B12 perante suspeita clínica ou laboratorial poderá ser razoável, embora ainda não existam dados suficientes que defendam esta abordagem. Adicionalmente, o significado clínico da detecção precoce de déficit com recurso a estes métodos não é consensual, e por ainda não serem

técnicas universalmente disponíveis, continuam a ser subutilizadas.

3. A maioria dos estudos não avaliou a presença de outros factores que igualmente se associam com déficit (Tabela 5), limitando dessa forma o estabelecimento de causalidade entre a exposição à metformina e a presença de déficit.⁹
4. As características das populações são muito diferentes entre as várias análises.¹⁰ O aumento da prevalência de déficit de vitamina B12 com a idade pode estar associada a mecanismos de senescência celular com redução da capacidade absorptiva, à maior utilização de terapêuticas farmacológicas para outras patologias e ao menor aporte da dieta.

O tratamento com metformina encontra-se comprovadamente associado a um risco aumentado de déficit de vitamina B12 (OR 2,92) de uma forma dose e tempo-dependente.⁹ A justificação fisiopatológica para a associação entre o tratamento com metformina e o déficit de vitamina B12 não é consensual, no entanto, considera-se que a metformina afecta o normal funcionamento do receptor/transportador do complexo factor intrínseco - vitamina B12 por mecanismos dependentes do cálcio. Este déficit é reversível com doses supra-fisiológicas de vitamina B12 e/ou com suplementos de cálcio.^{11,12} A nossa análise não revelou menor déficit na população exposta a suplementos de cálcio. Por outro lado, o maior déficit verificado nos doentes sob bloqueadores dos canais de cálcio não foi estatisticamente significativa após ajuste para factores de confundimento e a explicação para esta associação carece de evidência científica. No entanto, a interacção dos bloqueadores dos canais de cálcio com os receptores de cálcio ileais (influenciados pela metformina) poderá estar envolvida e dessa forma influenciar a absorção de vitamina B12. Para além dos suplementos de vitamina B12 e cálcio, a suspensão da metformina também poderá ser equacionada na gestão do déficit vitamínico, no entanto é uma atitude terapêutica pouco comum uma vez que as biguanidas são altamente eficazes no controlo da DM e na redução das complicações associadas à DM, e pela relativa simplicidade do tratamento com suplementos de vitamina B12.

O hipotiroidismo é uma reconhecida etiologia de déficit de vitamina B12. As causas subjacentes incluem o déficit hormonal em si e/ou a associação da tiroidite autoimune com a anemia perniciosa. As prevalências de déficit variam com as análises, estando descritas prevalências de 6,3% a 55,5% e 9% a 40,5% no hipotiroidismo e tiroidite autoimune respectivamente. No hipotiroidismo verifica-se habitualmente atrofia da mucosa gástrica e intestinal e infiltração mixedematosa da parede do tubo digestivo, que reduzem a capacidade absorptiva. Por outro lado, cerca de 12% dos doentes com hipotiroidismo sofre de anemia perniciosa.¹³

Ainda permanece por esclarecer o verdadeiro impacto da terapêutica antiagregante nos níveis circulantes de vitamina B12. Está descrito num estudo que a terapêutica antiagregante limita os benefícios da utilização de suplementos vitamínicos (complexo B) na prevenção cerebrovascular. Os autores deste ensaio sugerem que os antiagregantes reduzem o efeito hipohomocisteinémico das vitaminas do complexo B.¹⁴

O déficit de vitamina B12 associa-se a consequências clínicas potencialmente graves: é uma reconhecida causa de anemia megaloblástica e pancitopenia, pela indução de défices de maturação nuclear eritrocítica e hematopoiese ineficaz respectivamente; desempenha um papel fundamental no desenvolvimento, mielinização e manutenção do sistema nervoso central, estando a sua carência associada a perturbações do funcionamento do sistema nervoso central (deterioração cognitiva precoce e défices proprioceptivos) periférico e autonómico (hipotensão ortostática, défices sensitivos, entre outros). As causas são diversas, devem ser investigadas mas não justificam na maior parte dos casos o atraso na instituição da terapêutica de substituição, uma vez que esta atitude possivelmente aumentará a probabilidade de desenvolvimento das complicações associadas.⁹

O presente estudo descreve uma população de dimensões representativa, constituída por doentes diabéticos com uma idade avançada, elevada prevalência de complicações micro e macrovasculares e com uma longa evolução da DM.

Tabela 5 - Causas de déficit de vitamina B12⁹

| Causas de déficit de vitamina B12 | |
|-----------------------------------|---|
| Redução do aporte | Vegetarianos, inanição |
| Síndromes malabsortivas | Anemia perniciosa Gastrite atrófica Pós-gastrectomia, ressecção ileal, cirurgia bariátrica Doença de Crohn com ileíte terminal Sobre-crescimento bacteriano Insuficiência pancreática exócrina Hipotiroidismo Síndrome de Imerslund-Gräsbeck |
| Fármacos | Metformina Inibidores da bomba de protões Colchicina Etanol Exposição a óxido nítrico |

Verificámos, curiosamente, que a prevalência de retinopatia diabética era significativamente maior no grupo com déficit. Apesar de já ter sido documentada anteriormente, esta associação permanece pouco valorizada.¹⁵ O impacto do déficit de vitamina B12 na cognição e neuropatia assenta em dados científicos mais consistentes e como tal, estas complicações são compreensivelmente mais enfatizadas na literatura. As concentrações de vitamina B12 circulantes são inversamente proporcionais às de homocisteína e a última associa-se tradicionalmente a doença macrovascular. Mais recentemente, um estudo transversal caso-controlo com 400 doentes documentou a associação entre o déficit de vitamina B12 e doença microvascular (retinopatia). Os autores deste trabalho consideraram tratar-se do impacto da hiperhomocisteinemia na saúde microvascular retiniana. Os grupos com déficit e sem déficit não apresentavam diferenças na duração da DM nem no controlo metabólico eliminando-se dessa forma alguns factores de confundimento.¹⁵ No nosso estudo, a associação perde-se quando ajustada para factores de confundimento (terapêutica com metformina, IBPs, diagnóstico de hipotireoidismo, idade do doente e anos de evolução da DM) sendo questionável a verdadeira associação entre o déficit de vitamina B12 e retinopatia.

O nosso trabalho constatou ainda uma tendência para maior lesão macrovascular, designadamente doença vascular cerebral, nos doentes com déficit de vitamina B12.

Uma das limitações deste estudo é a natureza retrospectiva do trabalho que limita o estabelecimento de causalidade. Também não foram excluídas todas as possíveis causas de déficit de vitamina B12 (apenas uma minoria apresentava doseamentos de anticorpos anti factor intrínseco e/ou anti célula parietal, entre outros). Não há dados acerca dos marcadores indirectos de déficit de vitamina B12 (homocistina, ácido metilmalónico e holotranscobalamina) que são considerados marcadores mais fidedignos de déficit. Não foi efectuada a correlação entre parâmetros laboratoriais com os achados clínicos. Por outro lado, a investigação analítica dos níveis de vitamina B12 não foi totalmente aleatória, tendo sido em alguns doentes justificada por elementos de ordem clínica e noutros por alterações laboratoriais. Este último argumento cria um potencial viés de selecção que explica, possivelmente, a elevada prevalência de déficit.

Este trabalho é o primeiro a documentar uma maior prevalência de déficit na população exposta a antiagregantes. Esta é a segunda análise a sugerir uma associação de déficit de vitamina B12 à retinopatia diabética e reforça a elevada prevalência de déficit na população diabética sob metformina. O presente trabalho vem também sustentar a baixa sensibilidade dos valores do volume globular médio na suspeita de déficit de vitamina B12 (VGM). Os achados sugerem que o VGM poderá não ser um critério fidedigno para excluir déficit de vitamina B12, designadamente nos doentes com hipotireoidismo.

CONCLUSÃO

Com este estudo conclui-se que o déficit de vitamina B12 é frequente na população com DM2, sobretudo nos doentes mais idosos, com mais anos de evolução da diabetes, com hipotireoidismo e sob metformina. O déficit de vitamina B12 pode ter uma apresentação subtil do ponto de vista clínico e laboratorial (VGM), pelo que o rastreio com doseamento dos níveis de vitamina B12, ou outros marcadores, constitui a única forma de detectá-lo e corrigi-lo. Este é o primeiro estudo a documentar uma maior prevalência de déficit na população antiagregada e a segunda análise a sugerir uma maior prevalência de retinopatia diabética nos doentes com déficit de vitamina B12.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores não receberam qualquer tipo de subsídio ou bolsa na elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels: IDF; 2015.
2. Observatório Nacional da Diabetes. Diabetes Factos e Números: o Ano de 2014. Lisboa: ONC; 2015.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care. 2017;40:s64-74
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
5. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:643-8.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al, 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Atherosclerosis. 2016;253:281-344.
7. Qureshi SA, Ainsworth A, Winocour PH. Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: is it necessary? Pract Diabetes. 2011;28:302-4.
8. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, et al. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:1754-61.
9. Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. N Engl J Med. 2013;368:149-60.

10. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: Systematic review. PLoS One. 2014;9:e100379.
11. 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;35:327-33.
12. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care. 2000;23:1227-31.
13. Wemeau JL, Proust-Lemoine E, Ryndak A, Vanhove L. Thyroid autoimmunity and polyglandular endocrine syndromes. Hormones. 2013;12:39-45.
14. Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, Lees KR, Chen C, Xavier D, et al. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2012;11:512-20.
15. Satyanarayana A, Balakrishna N, Pitla S, Reddy PY, Mudili S, Lopamudra P, et al. Status of B-vitamins and homocysteine in diabetic retinopathy: association with vitamin-B12 deficiency and hyperhomocysteinemia. PLoS One. 2011;6:e26747.