

## Tinjauan Penggunaan Metformin terhadap Defisiensi Vitamin B12 pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Natasya Hayatillah<sup>1</sup>, Iswandi Darwis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Metformin merupakan Obat Hipoglikemia Oral (OHO) yang paling banyak digunakan di dunia. Obat tersebut menjadi OHO pilihan untuk pengobatan diabetes melitus (DM) tipe 2. Namun, metformin diketahui memiliki efek untuk membuat defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsinya. Hipotesis yang ada menyebutkan metformin mengganggu absorpsi vitamin B12 melalui mekanisme pertumbuhan bakteri usus yang berlebih, gangguan kompleks vitamin B12 dengan kalsium dan reseptor cubulin. Efek metformin diketahui meningkat seiring dengan penambahan dosis dan lama waktu penggunaan metformin. Kejadian perburukan neuropati perifer dan anemia megaloblastik telah dilaporkan terkait dengan efek defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsi metformin. Sampai saat ini, belum ada pedoman yang jelas yang membahas cara diagnosis, penatalaksanaan dan pencegahan terkait defisiensi vitamin B12 akibat metformin, namun beberapa hasil penelitian dapat dijadikan pertimbangan. Defisiensi vitamin B12 perlu dicurigai pada pasien DM tipe 2 yang telah mengkonsumsi metformin  $\geq 3$  tahun, dengan dosis  $>1500$  mg, mengalami kelainan hematologi ataupun perburukan neuropati perifer. Pencegahan yang dapat dilakukan adalah dengan memberikan vitamin B12 dosis  $1000 \mu\text{g}$  intramuskular pertahun. Sementara untuk pengobatan dapat diberikan injeksi intramuskular vitamin B12 dosis  $1000 \mu\text{g}$  perhari selama tujuh hari, dilanjutkan dengan injeksi satu kali perminggu selama empat minggu.

**Kata kunci:** defisiensi vitamin B12, DM tipe 2, metformin

## A Review of Metformin Use on Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes

### Abstract

Metformin is the most widely used oral hypoglycemia drug in the world. This drug become the first choice for the treatment of type 2 diabetes melitus (DM). However, metformin is known to have the effect of creating a vitamin B12 deficiency in type 2 DM patients who consume it. The existing hypothesis states that metformin interferes with the absorption of vitamin B12 through the mechanism of intestinal bacterial overgrowth, the disruption of the vitamin B12 complex with calcium and cubulin receptors. The effect of metformin is known to increase with increasing doses and the length of time uses. The incidence of worsening peripheral neuropathy and megaloblastic anemia have been reported to be associated with the effects of vitamin B12 deficiency in type 2 DM patients taking metformin. To date, there are no clear guidelines that discuss how to diagnose, manage and prevent vitamin B12 deficiency due to metformin, but some research results can be taken into consideration. Vitamin B12 deficiency should be suspected in type 2 DM patients who have taken metformin  $\geq 3$  years, at a dose of  $>1500$  mg, experiencing hematological abnormalities or worsening peripheral neuropathy. Prevention that can be done is to give vitamin B12 with dose of  $1000 \mu\text{g}$  intramuscularly per year. As for treatment, an intramuscular injection of vitamin B12 can be given a dose of  $1000 \mu\text{g}$  per day for seven days, followed by an injection once a week for four weeks.

**Kata kunci:** metformin, type 2 diabetes, vitamin B12 deficiency

Korespondensi : Natasya Hayatillah, Alamat Perum.Kampus Hijau Residen Blok B No.26 Bandar Lampung, HP 08980897064, e-mail natasyahayatillahna@gmail.com

### Pendahuluan

Obat hipoglikemia oral (OHO) merupakan salah satu pilihan terapi farmakologis untuk pengobatan Diabetes Melitus (DM) tipe 2. Bersama dengan perubahan gaya hidup, terapi gizi medis, peningkatan aktivitas fisik, pemberian OHO termasuk kedalam pilar penatalaksanaan penyakit tersebut.<sup>1,2</sup> Sampai saat ini, OHO yang paling banyak digunakan dan tersedia di berbagai negara adalah metformin. Berdasarkan *Global Report on Diabetes* tahun

2016 sebanyak 145 negara (82%) termasuk Indonesia, menyatakan ketersediaan obat tersebut sebagai OHO pilihan pada fasilitas layanan primernya.<sup>3</sup>

Metformin merupakan OHO yang direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk DM tipe 2 oleh *American Diabetes Association* (ADA).<sup>1</sup> Pedoman pengelolaan pencegahan DM tipe 2 dewasa di Indonesia juga merekomendasikan obat tersebut karena efektifitasnya relatif baik, efek samping

hipoglikemia yang rendah, netral terhadap peningkatan berat badan, memperbaiki luaran kardiovaskular dan harganya yang murah.<sup>2</sup> Namun, sejak tahun 1969 metformin diketahui berpotensi untuk menyebabkan defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2.<sup>4</sup>

Penelitian mengenai defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsi metformin telah banyak dilakukan. Obat tersebut diketahui dapat membuat defisiensi vitamin B12 pada 30% pasien DM tipe 2.<sup>5</sup> Penelitian lainnya menyebutkan bahwa pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsi metformin, lebih berisiko 4,72 kali untuk mengalami defisiensi vitamin B12 dibandingkan dengan pasien yang tidak mengkonsumsi obat tersebut.<sup>6</sup>

Defisiensi vitamin B12 dapat menimbulkan komorbid yang memperburuk keadaan pasien DM tipe 2. Manifestasi klinis yang ditimbulkan dari defisiensi vitamin tersebut dapat berupa anemia megaloblastik dan perburukan neuropati perifer.<sup>7</sup> Pengobatan DM tipe 2 yang akan berlangsung seumur hidup, membuat pengetahuan mengenai efek metformin terhadap defisiensi vitamin B12 menjadi hal yang penting.

## Isi

Metformin merupakan OHO golongan biguanid yang diperkenalkan sejak tahun 1950. Biguanid merupakan hasil sintesis dari senyawa aktif guanid, yang pertamakali ditemukan pada tanaman herbal *Galega officinalis*. Saat ini, metformin merupakan satu-satunya obat golongan biguanid yang ada di pasaran. Hal tersebut terjadi karena dua obat lainnya dari golongan yang sama terbukti berisiko menyebabkan asidosis laktat dan meningkatkan mortalitas akibat kerusakan jantung.<sup>8</sup>

Terdapat beberapa indikasi pemberian metformin untuk DM tipe 2. Metformin direkomendasikan untuk pencegahan DM tipe 2 pada pasien prediabetes, terutama yang memiliki Indeks Masa Tubuh (IMT) >35 Kg/m<sup>2</sup>, berusia <60 tahun, dan wanita dengan riwayat diabetes gestasional.<sup>1</sup> Obat tersebut juga menjadi pilihan lini pertama untuk semua kasus DM tipe 2 selama tidak ada kontra indikasi. Metformin tidak boleh diberikan pada pasien dengan Laju Filtrasi Glomerulus (LFG) <30 mL/menit/1,73 m<sup>2</sup>, gangguan hati berat

serta pasien-pasien dengan kecenderungan hipoksemia.<sup>2</sup>

Mekanisme kerja metformin meningkatkan sensitivitas insulin terjadi melalui beberapa cara. Obat tersebut mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati atau glukoneogenesis dan memperbaiki ambilan glukosa di jaringan perifer.<sup>2</sup> Namun, penelitian terbaru menunjukkan metformin juga berkerja pada usus. Secara bioavailabilitas, 50% metformin yang dikonsumsi oral akan diserap oleh usus halus pars duodenum dan jejunum untuk kemudian dibawa ke hati dan dieskresi melalui urin. Sementara, sisa 50% lagi diketahui tetap berakumulasi di usus halus.<sup>9</sup> Pada usus halus metformin diketahui akan meningkatkan ambilan glukosa melalui mekanisme yang belum jelas diketahui, namun studi pada hewan coba menunjukkan peningkatan *glucose transporter 2* (GLUT 2) pada jejunum. Metformin juga meningkatkan *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) pada ileum.<sup>10</sup>

Pemberian dosis metformin untuk pengobatan pasien DM tipe 2 bervariasi. Pedoman pengelolaan pencegahan DM tipe 2 dewasa di Indonesia menyebutkan rentang dosis metformin adalah 500 mg dengan dosis maksimal 3000 mg perhari.<sup>2</sup> Sementara ADA merekomendasikan konsumsi metformin dua kali perhari untuk metformin kerja cepat dan satu kali perhari untuk metformin kerja lambat, baik metformin kerja cepat atau lambat dosis maksimalnya adalah 2000 mg.<sup>1</sup> Pemberian dosis metformin akan berhubungan dengan defisiensi vitamin B12.

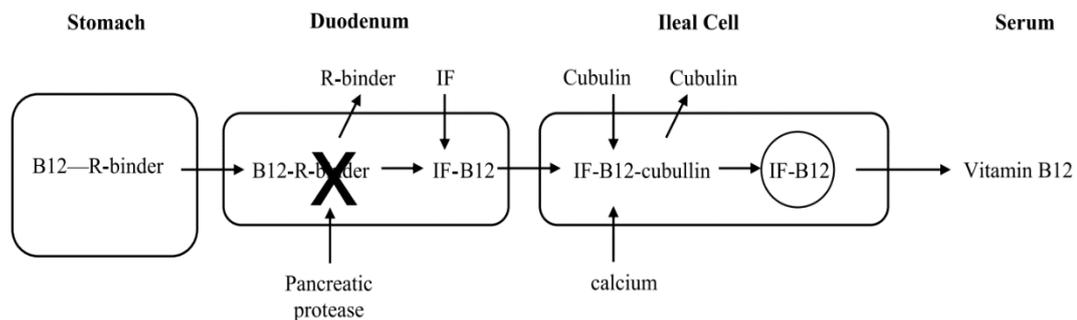
Vitamin B12 atau kobalamin merupakan vitamin yang larut dalam air. Sumber vitamin tersebut dapat diperoleh dari konsumsi ikan, daging, produk susu, sereal dan suplemen, vitamin tersebut tidak dapat dibentuk sendiri oleh tubuh. Vitamin B12 menjadi mikronutrien esensial yang berperan penting pada proses sintesis DNA, pembentukan sel darah merah, dan fungsi neurologis.<sup>11</sup>

Secara fisiologis, vitamin B12 berperan dalam dua jalur enzimatik penting. Vitamin tersebut akan memediasi proses metilasi dari *homocysteine* (Hcys) menjadi *methionine*, yang merupakan senyawa esensial untuk sintesis purin dan pirimidin pada DNA. Reaksi ini akan bergantung pada ketersediaan asam folat, *methyl cobalamin* akan menjadi kofaktor yang mentransfer gugus metil dari

*methylnetetrahydrofolat* ke *homocysteine* sehingga terbentuk *methionine* dan *tetrahydrofolat*. *Methionine* juga dapat aktif menjadi *S-adenosyl-methionine* (SAM), senyawa yang dapat mendonorkan gugus metilnya untuk pembentukan sel mielin, neurotransmitter dan membran fosfolipid. Vitamin B12 juga menjadi kofaktor yang memediasi konversi *methylmalonyl coenzyme A* (CoA) menjadi *succinyl-CoA*, yang merupakan prekursor untuk asam lemak dan sintesis heme.<sup>12,13</sup>

Vitamin B12 diserap oleh tubuh melalui beberapa tahapan. Tahap pertama terjadi ketika vitamin B12 dilepaskan oleh protein hewani yang dikonsumsi manusia. Proses ini dimediasi oleh enzim pepsin dan asam lambung. Selanjutnya, vitamin B12 akan berikatan dengan protein R yang disekresikan oleh kelenjar saliva. Di dalam duodenum, protein R akan terhidrolisis dengan bantuan enzim protease pankreas dan basa alkali sehingga vitamin B12 akan terlepas dari ikatan

protein R dan kemudian berikatan dengan faktor intrinsik (FI) yang disekresikan oleh sel parietal gaster. Ikatan kompleks vitamin B12-FI selanjutnya akan berikatan dengan reseptor spesifiknya yaitu cubilin di mukosa ileum pars terminalis, tempat vitamin B12 akan diabsorpsi. Transpor kompleks vitamin B12-FI-cubilin terjadi melalui mekanisme pasif yang bergantung dengan kalsium. Setelah terserap, ikatan kompleks tersebut kemudian akan mengalami degradasi sehingga vitamin B12 yang bebas akan kembali berikatan dengan protein pembawa lainnya, yaitu transcobalamin-II (TC-II). Vitamin b12 kemudian disekresikan kedalam sirkulasi darah untuk kemudian diserap oleh organ tubuh yang membutuhkan. Organ utama untuk penyimpanan vitamin B12 adalah hati. Hati akan menyimpan 90% vitamin B12 dalam tubuh.<sup>12,14</sup> Proses penyerapan vitamin B12 dapat dilihat pada gambar 1.<sup>14</sup> Gangguan pada tahapan penyerapan vitamin B12 akan menyebabkan defisiensi vitamin tersebut.



**Gambar 1. Mekanisme Penyerapan Vitamin B12<sup>14</sup>**

Mekanisme pasti defisiensi vitamin B12 akibat metformin belum diketahui secara jelas. Metformin diduga menginduksi malabsorpsi dari vitamin B12 sehingga dapat meningkatkan risiko defisiensi vitamin tersebut. Mekanisme defisiensi vitamin B12 oleh metformin dijelaskan melalui beberapa cara. Metformin diketahui mengubah motilitas usus halus sehingga menyebabkan pertumbuhan berlebih bakteri.<sup>7</sup> Komplikasi tersering dari pertumbuhan berlebih bakteri adalah defisiensi vitamin B12. Pada pasien dengan flora enterik usus yang normal, vitamin B12 akan berikatan dengan faktor intrinsik gaster kemudian di absorpsi oleh ileum. Namun, pada penelitian dengan hewan coba, bakteri yang tumbuh berlebih dapat menjadi faktor kompetitif yang mengikat vitamin B12, sehingga terjadi penurunan

ikatan antara vitamin B12 dengan faktor intrinsik dan menyebabkan kurangnya absorpsi vitamin tersebut di ileum.<sup>15</sup> Metformin juga diduga dapat memengaruhi ambilan kompleks vitamin B12-FI yang tergantung kalsium pada ileum terminal. Hipotesis ini didukung oleh hasil penelitian bahwa suplementasi kalsium pada pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsi metformin dapat meningkatkan kadar vitamin B12. Ekor hidrofobik dari metformin mempengaruhi rantai hidrokarbon pada membran sel, merubah potensial energi menjadi positif sehingga mempengaruhi fungsi yang bergantung kalsium. Metformin juga diduga memiliki efek bapa cubilin, sehingga mempengaruhi absorpsi dari vitamin B12.<sup>7</sup>

Terdapat dua faktor risiko yang berkaitan dengan kejadian defisiensi vitamin

B12 pada pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsi metformin. Risiko defisiensi vitamin B12 diketahui dapat meningkat seiring penambahan penggunaan dosis metformin dan lama durasi dari pemakaian obat tersebut.<sup>16,17</sup> Meskipun belum ada panduan yang menuliskan dosis dan durasi yang akan menimbulkan defisiensi, namun terdapat beberapa penelitian yang dapat dijadikan bukti ilmiah.<sup>18</sup>

Dosis metformin yang diberikan merupakan faktor prediktor terkuat untuk kejadian defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2.<sup>5</sup> Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan di Ghana menyebutkan dosis metformin >1500 mg berpotensi untuk menyebabkan defisiensi vitamin B12.<sup>19</sup> Kesimpulan yang sama juga diperoleh dari penelitian Kim dkk. (2019) yang menyebutkan risiko defisiensi mulai terjadi pada dosis >1500 mg, dimana pasien yang mengkonsumsi metformin pada dosis 1500–2000 mg lebih berisiko 3,34 kali mengalami defisiensi vitamin B12 dibandingkan dengan yang mengkonsumsi metformin <1000 mg perhari, dan pasien yang mengkonsumsi metformin >2000 mg memiliki risiko yang lebih tinggi yaitu 8,67 kali.<sup>4</sup>

Penambahan dosis metformin juga meningkatkan kejadian defisiensi vitamin B12. Penelitian yang dilakukan oleh Ting dkk. (2006) terhadap 155 pasien DM tipe 2 dengan terapi metformin menyebutkan penambahan dosis metformin 1g/hari akan meningkatkan risiko defisiensi vitamin b12 sebanyak 2,88 kali.<sup>5</sup> Pada penelitian lain, penambahan sebanyak 1mg dari dosis harian metformin berasosiasi dengan penurunan 0,142 pg/mL vitamin B12.<sup>4</sup>

Waktu yang dibutuhkan metformin untuk menimbulkan defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 berdasarkan beberapa penelitian sangat bervariasi. Studi kasus kontrol yang dilakukan di China menyebutkan penggunaan metformin lebih dari 3 tahun akan meningkatkan risiko defisiensi vitamin B12 sebanyak 2,29 kali, dibandingkan dengan penggunaan kurang dari 3 tahun.<sup>5</sup> Pada penelitian uji acak terkontrol yang dilakukan untuk menilai defisiensi vitamin B12 dalam jangka waktu panjang yaitu 9 tahun, didapatkan hasil defisiensi vitamin B12 sering terjadi setelah penggunaan metformin >5 tahun.<sup>20</sup> Namun, studi kasus kontrol yang

dilakukan oleh Wile dan Toth (2015) menyebutkan defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi neuropati perifer dapat terjadi lebih cepat yaitu setelah 6 bulan penggunaan.<sup>21</sup>

Meskipun defisiensi vitamin B12 dapat terjadi dalam waktu singkat yaitu 3-4 bulan setelah penggunaan, namun manifestasi klinis akibat hal tersebut baru akan muncul 5-10 tahun kemudian. Hal ini dikarenakan besarnya simpanan cadangan vitamin B12 di hati.<sup>16</sup> Manifestasi yang muncul adalah anemia megaloblastik, gangguan neurokognitif dan perburukan gejala neuropati perifer.

Metformin dapat menyebabkan anemia megaloblastik. Kasus pertama yang dilaporkan adalah pada tahun 1980 setelah pasien mengkonsumsi metformin selama 8 tahun.<sup>18</sup> Kasus lainnya dilaporkan pada tahun 2015 setelah konsumsi metformin selama 9 tahun dengan dosis >1500 mg perhari.<sup>22</sup> Anemia megaloblastik dapat terjadi karena defisiensi vitamin B12 akan mengganggu sintesis DNA pada proses eritropoiesis. Terdapat dua hipotesis yang menjelaskan hal tersebut. Hipotesis pertama, karena tidak ada vitamin B12 maka *methyltetrahydrofolat* tidak dapat dirubah menjadi *methionine* sehingga folat akan tetap terperangkap pada senyawa tersebut dan tidak dapat diubah menjadi *tetrahydrofolat*. Hipotesis kedua, karena *tetrahidofolat* mengalami penurunan, maka tidak dapat membentuk *fomate-tetrahydrofolat*, senyawa yang berperan untuk sintesis purin pada DNA, sehingga terjadi proses eritropoiesis yang tidak efektif.<sup>12,23</sup>

Perburukan gejala neuropati perifer dilaporkan pada penelitian kasus kontrol pasien DM tipe 2 yang mengkonsumsi metformin dibandingkan dengan yang tidak. Penelitian tersebut menyebutkan metformin dapat menjadi faktor iatrogenik untuk eksaserbasi neuropati perifer pada pasien DM tipe 2.<sup>21</sup> Efek neurotoksik dari defisiensi vitamin B12 masih belum jelas, namun berkurangnya *methionine* dan *S-adenosyl-methionine* akan mengganggu proses metilasi DNA dan protein dasar pembentuk mielin.<sup>12</sup>

Diagnosis defisiensi vitamin B12 akibat penggunaan metformin dapat diketahui dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan laboratorium. Durasi atau lama penggunaan metformin juga dosis harus ditanyakan lewat anamnesis, karena

secara teori kemungkinan defisiensi akan meningkat seiring lama penggunaan dan dosis metformin. Pada pemeriksaan fisik dokter harus menilai ada tidaknya tanda dan gejala gangguan neuropsikiatri akibat defisiensi vitamin tersebut. Pada pemeriksaan laboratorium dapat diperoleh hasil kelainan hematologi, penurunan konsentrasi total serum cobalamin (Cbl), peningkatan total serum homosistein (tHcys) dan asam methylmalonic (MMA). Sebelumnya, dokter harus menyingkirkan kemungkinan penyebab lain defisiensi vitamin B12 yaitu anemia pernisiiosa, kurangnya intake vitamin B12, serta penggunaan obat lain seperti *proton pump inhibitor* (PPI).<sup>18</sup>

Metode pengukuran total serum Cbl yang beragam membuat nilai normal serum tersebut juga beragam. Sampai saat ini, belum ada standar baku dan panduan untuk menentukan nilai defisiensi vitamin B12. Namun, secara umum hasil pengukuran serum Cbl dapat diinterpretasikan seperti pada tabel 1.<sup>18</sup>

**Tabel 1. Interpretasi Nilai Total Serum Cbl.**<sup>18</sup>

Nilai total serum Cbl	Interpretasi
>300 pg/mL (>221 pmol/L):	Normal, kemungkinan defisiensi vitamin B12 hanya 1–5%.
200–300 pg/mL (148–221 pmol/L)	<i>Borderline, possible</i> defisiensi
<200 pg/mL (<148 pmol/L)	Rendah, defisiensi vitamin B12 dengan spesifitas 95–100%

Cbl: cobalamin

Pasien dengan kecurigaan tinggi defisiensi vitamin B12, terutama dengan hasil Cbl *borderline*, harus dilanjutkan dengan pengukuran tHcys dan MMA. Defisiensi vitamin B12 akan mengganggu proses metilisasi Hcys menjadi *methionine*, sehingga tHcys akan meningkat kadarnya dalam darah, selain itu defisiensi mengganggu proses konversi *methylmalonyl coenzyme A* (CoA) menjadi *succinyl-CoA* sehingga nilai MMA juga akan meningkat. Nilai normal konsentrasi serum tHcys adalah 5–15 mmol/L, sementara nilai normal untuk konsentrasi MMA adalah <0,28 mmol/L. Adanya peningkatan tHcys dan MMA dapat menandai defisiensi vitamin B12 dengan nilai sensitivitas 94% dan spesifitas 99%. Namun, bila hanya tHcys yang meningkat perlu dilakukan evaluasi karena hal tersebut

juga bisa meningkat pada pasien dengan defisiensi asam folat. Nilai MMA juga dapat meningkat pada pasien dengan insufisiensi renal dan hipovolemia.<sup>18</sup>

Pengobatan defisiensi vitamin B12 karena metformin tidak berbeda dengan pengobatan defisiensi vitamin tersebut akibat etiologi lain. Semua pasien dengan defisiensi vitamin B12 harus diberikan terapi pengganti yaitu pemberian vitamin B12 oral atau parenteral. Pemberian dosis 1000 µg perhari secara intramuskular atau oral selama satu minggu, kemudian dilanjutkan dengan satu kali perminggu selama empat minggu dinilai cukup untuk mengoreksi defisiensi vitamin B12. Pemberian intramuskular lebih disarankan karena bekerja lebih cepat untuk memperbaiki gejala yang timbul akibat defisiensi. Sampai saat ini meskipun pemberian oral dapat mengurangi rasa tidak nyaman akibat suntikan, belum ada pedoman yang merekomendasikan dosis tinggi vitamin B12 dalam bentuk oral sebagai terapi definitif. Apabila terbukti terjadi defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2, penggunaan metformin sebaiknya dipertimbangkan untuk diganti dengan OHO golongan lain atau insulin.<sup>18</sup>

Pencegahan defisiensi vitamin B12 akibat metformin dapat dicegah dengan melakukan *screening*. Namun, hal tersebut masih dipertanyakan karena dinilai kurang efektif mengingat jumlah penderita DM tipe 2 yang banyak dan harga pemeriksaan yang tidak murah.<sup>24</sup> Belum ada panduan yang menyarankan dilakukannya *screening* kadar vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 yang akan mengkonsumsi metformin. *American Diabetes Association* merekomendasikan pengukuran serum Cbl rutin untuk pasien DM tipe 2 yang diberi terapi metformin jangka panjang. Pengukuran rutin ini terutama pada pasien yang mengalami anemia dan neuropati perifer.<sup>1</sup> Namun, tidak disebutkan waktu untuk pemeriksaan rutin tersebut. Kibirige D dan Mwebaze R (2013) merekomendasikan dilakukannya *screening* pada pasien DM tipe 2 dengan riwayat penggunaan metformin jangka panjang ≥3–4 tahun, menggunakan dosis tinggi ≥2 g/hari, dan mengalami perburukan neuropati perifer dengan atau tidak adanya kelainan hematologi.<sup>16</sup> Sementara Mahajan R dan Gupta K (2010) menyarankan penyuntikan vitamin B12 dengan dosis 1000 µg pertahun

sebagai metode yang praktis dan hemat biaya, yang akan memastikan adanya cadangan vitamin B12 setidaknya untuk satu tahun kedepan.<sup>24</sup>

Pencegahan melalui suplementasi vitamin B12 secara oral juga masih diragukan, karena belum adanya panduan. Penelitian oleh Reinstatler dkk. (2012) tentang suplementasi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 yang berlangsung dari tahun 1999–2006 menunjukkan tidak efektifnya pemberian suplemen oral untuk mencegah defisiensi vitamin B12. Namun, itu mungkin terjadi karena dosis yang diberikan dalam penelitian terlalu kecil yaitu 6 µg/hari.<sup>25</sup>

### Ringkasan

Metformin merupakan OHO yang paling banyak digunakan untuk mengontrol kadar gula darah pasien DM tipe 2. Meskipun belum ada panduan baku, namun penggunaan metformin dengan dosis >1500 mg perhari atau lama penggunaan ≥3 tahun berisiko menyebabkan defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2. Mekanisme yang menyebabkan hal tersebut masih belum jelas, hipotesis yang ada menyebutkan metformin mempengaruhi absorpsi dari vitamin tersebut melalui mekanisme pertumbuhan bakteri usus berlebih, memengaruhi ambilan kompleks vitamin B12–FI yang tergantung kalsium, dan mempengaruhi kerja reseptor cubulin. Diagnosis dapat ditegakkan dari anamnesis lama penggunaan metformin, besar dosis, adanya gangguan hematologi dan atau neurologis. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan serum Cbl dilanjutkan dengan pemeriksaan tHcy dan MMA. Pengukuran rutin vitamin B12 disarankan untuk pasien DM tipe 2 dengan riwayat penggunaan metformin lama dan memiliki neuropati perifer. Pengobatan utama untuk tersebut adalah injeksi vitamin B12 1000 µg perhari secara intramuskular atau oral selama satu minggu, dilanjutkan dengan satu kali perminggu selama empat minggu, setelahnya dapat dipertimbangkan penggantian OHO selain metformin. Pencegahan melalui suplementasi oral masih diragukan, sampai saat ini injeksi vitamin B12 dengan dosis 1000 µg pertahun dinilai bisa menjadi metode pencegahan yang dapat dipilih.

### Simpulan

Diperlukan kewaspadaan terkait defisiensi vitamin B12 pada pasien DM tipe 2 yang telah mengkonsumsi metformin dalam jangka waktu panjang dan dosis besar serta memiliki gejala neuropati perifer.

### Daftar Pustaka

1. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of Medical Care in Diabetesd 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl. 1):S90–S102.
2. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Pedoman Pengelolaan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa Di Indonesia 2019. Jakarta: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia; 2019.
3. World Health Organization. Global Report on Diabetes 2016. Switzerland: World Health Organization; 2016.
4. 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*. 2019;98(46):1-8.
5. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006;166(18):1975-79.
6. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, dkk. 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):1-15.
7. Sara F, Sobia N. A review on effect of metformin on vitamin b12 status. *AJPCT*. 2013;1(8)652-60.
8. Song R. Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *Diabetes Care*. 2016;39(2):187-89.
9. Hotta N. A new perspective on the biguanide, metformin therapy in type 2 diabetes and lactic acidosis. *Diabetes Investig*. 2019;10(4):906-8.
10. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426-35.

11. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(6):384-9.
12. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2007;21(3):113-30.
13. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010;2(3):299-316.
14. Wooley AC, Kerr JL. Monitoring Patients on Metformin: recent Changes and Rationales. *J Pharm Technol*. 2018;34(1):28-36.
15. Dukowicz AC, Lacy BE, Levine GM. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;3(2):112-22
16. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified?. *J Diabetes Metab Disord*. 2013;12(1):17.
17. De Jager J, Kooy A, Lehert P, 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;340(7757):1-7.
18. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):359-67.
19. Yakubu M, Edwin FL, Paul N, Richard A, Emmanuel A, Samuel KA, Dkk. Vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients on metformin: a cross-sectional study from South-Western part of Ghana, *Alexandria Journal of Medicine*. 2019; 55(1):58-67.
20. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, dkk. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1754-61.
21. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2010;33(1):156-61.
22. Gholoobi A. A case of metformin-related megaloblastic anemia presenting with palpitation. *Patient Saf Qual Improv*. 2015; 3(1): 234-37.
23. Castellanos S, dkk. Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism. *J Rev Med Hosp Gen Méx*. 2015;78(3):135-43.
24. Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: annual vitamin b12 supplementation may become mandatory with long-term metformin use. *J Young Pharm*. 2010;2(4):428-29.
25. 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(2):327-33.