

**METFORMINA E
DEFICIÊNCIA DE
CIANOCOBALAMINA EM
INDIVÍDUOS COM
DIABETES MELLITUS:
MECANISMOS, FATORES DE
RISCO E IMPLICAÇÕES
CLÍNICAS**

**METFORMIN AND CYANOCOBALAMIN DEFICIENCY IN INDIVIDUALS WITH
DIABETES MELLITUS: MECHANISMS, RISK FACTORS, AND CLINICAL
IMPLICATIONS**

Ciências da Saúde • 27/10/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/793085849](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/793085849)

Renan Aguiar Chã¹

Thellyphson Farias de Oliveira²

Otávio Henrique Cambuzzi Olivo³

Sâmia Moreira de Andrade⁴

Marcelo Polacow Bisson⁵

Kelven Rubson Soares Bezerra⁶

Lídia Roberta Pereira da Silva⁷

Isabelly Carolina Penha Pereira⁸

André Ricardo Rodrigues da Silva Alvarez⁹

RESUMO

A metformina permanece amplamente empregada no tratamento do diabetes mellitus tipo 2, porém sua utilização prolongada tem sido associada à redução das concentrações de vitamina B12 (cobalamina), com magnitude variável conforme dose, tempo de exposição e critérios diagnósticos adotados. Este estudo objetiva analisar os mecanismos relacionados à deficiência de cobalamina em indivíduos tratados com metformina, os principais fatores de risco e suas implicações clínicas. Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, fundamentada em publicações compreendidas entre 2021 e 2026, selecionadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO. A literatura indica que a metformina pode interferir na absorção ileal do complexo fator intrínseco-vitamina B12, além de produzir alterações no ambiente intestinal e na homeostase da cobalamina. Estudos observacionais e metanálises demonstram associação mais consistente com doses elevadas e exposição cumulativa, embora a prevalência varie substancialmente conforme população e biomarcadores empregados. A deficiência pode manifestar-se por anemia megaloblástica, hiper-homocisteinemia e alterações neurológicas, apresentando relevância particular diante da sobreposição com neuropatia diabética. A utilização complementar de ácido metilmalônico e homocisteína contribui para a interpretação de valores séricos limítrofes. Conclui-se que o acompanhamento deve ser individualizado, priorizando pacientes com maior exposição à metformina, sintomas neurológicos, alterações hematológicas ou fatores adicionais de risco, de modo a permitir diagnóstico e reposição oportunos.

Palavras-chave: Cobalamina; Deficiência de vitamina B12; Diabetes mellitus; Metformina; Neuropatia periférica.

ABSTRACT

Metformin remains widely used in the treatment of type 2 diabetes mellitus; however, long-term therapy has been associated with reduced vitamin B12 (cobalamin) concentrations, with the magnitude varying according to dose, duration of exposure, and diagnostic criteria. This study aims to analyze the mechanisms related to cobalamin deficiency in individuals treated with metformin, the main risk factors, and its clinical implications. This is a qualitative, descriptive literature review based on publications from 2021 to 2026 selected from PubMed/MEDLINE, Scopus, and SciELO. The literature indicates that metformin may interfere with ileal absorption of the intrinsic factor-vitamin B12 complex and may also alter the intestinal environment and cobalamin homeostasis. Observational studies and meta-analyses show a more consistent association with higher doses and cumulative exposure, although prevalence varies substantially according to the population studied and biomarkers used. Deficiency may manifest as megaloblastic anemia, hyperhomocysteinemia, and neurological abnormalities, which is particularly relevant because of its overlap with diabetic neuropathy. Complementary measurement of methylmalonic acid and homocysteine can improve interpretation of borderline serum vitamin B12 values. It is concluded that monitoring should be individualized, prioritizing patients with greater metformin exposure, neurological symptoms, hematological abnormalities, or additional risk factors, thereby enabling timely diagnosis and replacement therapy.

Keywords: Cobalamin; Diabetes mellitus; Metformin; Peripheral neuropathy; Vitamin B12 deficiency.

1. INTRODUÇÃO

A metformina consiste em um dos fármacos mais utilizados no manejo do diabetes mellitus tipo 2 em razão de sua eficácia, experiência acumulada de segurança, baixo custo e capacidade de melhorar o controle glicêmico sem promover hipoglicemia de maneira isolada. Não obstante, a exposição prolongada ao medicamento tem sido relacionada à redução das concentrações de vitamina B12, micronutriente indispensável à síntese de DNA, metabolismo de um carbono, integridade hematológica e manutenção da função neurológica. A relevância dessa interação decorre do fato de que a deficiência pode permanecer subclínica por longo período, enquanto alterações bioquímicas e neurológicas se desenvolvem progressivamente (Infante *et al.*, 2021).

A vitamina B12 é absorvida no íleo terminal após associação ao fator intrínseco e reconhecimento do complexo por receptores específicos dependentes de cálcio. Entre os mecanismos propostos para o efeito da metformina destaca-se a interferência nesse processo de ligação e internalização, acrescida de possíveis modificações da motilidade, microbiota e circulação entero-hepática. Embora nenhum mecanismo isolado explique integralmente a redução da cobalamina, a alteração da absorção intestinal permanece a hipótese fisiopatológica mais consistente e fornece plausibilidade para a relação entre dose, exposição cumulativa e progressivo decréscimo dos níveis séricos (Al Zoubi *et al.*, 2024).

A repercussão clínica adquire particular importância porque deficiência de vitamina B12 e neuropatia diabética podem compartilhar manifestações como parestesias, perda de sensibilidade, dor neuropática, comprometimento vibratório e alterações autonômicas. Nesse contexto, a atribuição automática de

sintomas neurológicos à própria evolução do diabetes pode retardar o reconhecimento de uma causa potencialmente tratável. Bell (2022) ressalta que a deficiência associada à metformina pode causar ou agravar neuropatia distal simétrica, autonômica e cardíaca, circunstância que justifica a investigação da cobalamina diante de manifestações neurológicas novas ou progressivas.

Além da neuropatia, a deficiência de cobalamina pode expressar-se por alterações hematológicas, elevação de homocisteína e manifestações neuropsiquiátricas, nem sempre acompanhadas de macrocitose ou anemia evidente. A coexistência de múltiplos fatores capazes de reduzir os estoques de vitamina B12, como idade avançada, ingestão dietética inadequada, doenças gastrointestinais e uso de medicamentos que alteram a acidez gástrica, pode ampliar a vulnerabilidade dos indivíduos em tratamento crônico com metformina. Revisão contemporânea demonstra que a interpretação do risco deve considerar dose, duração da terapia, condições clínicas concomitantes e manifestações laboratoriais ou neurológicas, evitando uma abordagem baseada exclusivamente no tempo de uso do medicamento (Hussain *et al.*, 2025).

Apesar da associação amplamente descrita, permanecem diferenças expressivas entre os estudos quanto à definição bioquímica de deficiência, pontos de corte, utilização de ácido metilmalônico e homocisteína e indicação de rastreamento periódico. Tais divergências interferem diretamente nas estimativas de prevalência e dificultam a formulação de um único protocolo aplicável a todos os pacientes. Yazidi *et al.* (2024a) ressaltam a necessidade de integrar exposição à metformina, fatores individuais de risco, sintomas clínicos e biomarcadores na tomada de decisão. Destarte, o presente estudo tem como objetivo analisar os

mecanismos relacionados à deficiência de cobalamina em indivíduos com diabetes mellitus tratados com metformina, seus principais fatores de risco e as implicações clínicas para diagnóstico, monitoramento e manejo.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Metformina e Mecanismos de Alteração da Homeostase da Vitamina B12

A absorção da vitamina B12 depende de etapas sucessivas que incluem liberação da cobalamina alimentar, ligação inicial a proteínas carreadoras, formação do complexo com fator intrínseco e captação ileal mediada pelo receptor cubam. O tratamento com biguanidas pode interferir em diferentes pontos desse processo, sendo propostos redução da eficiência do complexo fator intrínseco-cobalamina, antagonismo funcional do cálcio na membrana ileal, modificações da motilidade intestinal e interações com a microbiota. Panou e Asimakopoulos (2026) destacam que os mecanismos provavelmente são múltiplos e que estudos recentes também sugerem participação de interações bactéria-hospedeiro e possível redistribuição da vitamina, circunstâncias que ajudam a explicar a heterogeneidade observada entre indivíduos expostos à metformina.

2.2. Metabolismo da Cobalamina e Biomarcadores Diagnósticos

A concentração sérica total de vitamina B12 representa o marcador mais utilizado na prática clínica, porém não reflete de maneira absoluta a disponibilidade intracelular da vitamina. A holotranscobalamina corresponde à fração biologicamente disponível, enquanto ácido metilmalônico e homocisteína se elevam

diante da insuficiência funcional de cobalamina em vias metabólicas dependentes de vitamina B12. Nexø e Parkner (2024) ressaltam que nenhum marcador isolado apresenta desempenho ideal em todas as situações e que a combinação da concentração de B12 com pelo menos um marcador metabólico aumenta a segurança interpretativa, sobretudo em resultados limítrofes.

A interpretação laboratorial deve ainda considerar função renal, estado de folato, idade e condições clínicas capazes de modificar ácido metilmalônico ou homocisteína independentemente da vitamina B12. Harrington, Stevenson e Sobczyńska-Malefora (2025) reforçam a inexistência de um padrão-ouro único e defendem que a investigação seja orientada pela integração entre sintomas, resultados séricos e biomarcadores funcionais. Essa perspectiva é particularmente pertinente em usuários de metformina, nos quais pequenas reduções da cobalamina podem ser biologicamente relevantes antes da instalação de anemia macrocítica manifesta.

2.3. Repercussões Hematológicas e Neurológicas

A deficiência de cobalamina compromete a síntese de DNA e a metilação celular, podendo produzir eritropoese ineficaz, macrocitose e anemia megaloblástica. No sistema nervoso, a elevação de ácido metilmalônico e alterações da síntese e manutenção da mielina relacionam-se a manifestações sensitivas, motoras, autonômicas e cognitivas. Obeid *et al.* (2024) salientam que sintomas neurológicos podem ocorrer mesmo na ausência de alterações hematológicas clássicas e que atrasos diagnósticos podem favorecer déficits persistentes, razão pela qual o quadro clínico deve ter peso relevante na investigação e na decisão terapêutica.

2.4. Estratificação de Risco, Rastreamento e Reposição

A definição da população que mais se beneficia de rastreamento permanece objeto de debate. Em vez de pressupor risco homogêneo entre todos os usuários de metformina, torna-se plausível priorizar indivíduos com maior dose e exposição cumulativa, idosos, pacientes com ingestão dietética limitada, doenças gastrointestinais, uso concomitante de fármacos que reduzem a acidez gástrica ou presença de anemia e sintomas neurológicos. O consenso de Obeid *et al.* (2024) recomenda que a reposição seja orientada pela gravidade clínica e pela etiologia da deficiência, admitindo tanto esquemas orais em doses elevadas quanto administração parenteral em situações selecionadas, especialmente diante de manifestações graves ou necessidade de correção rápida.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, desenvolvida com o intuito de analisar as publicações científicas acerca da associação entre uso de metformina e deficiência de vitamina B12 em indivíduos com diabetes mellitus, contemplando mecanismos fisiopatológicos, fatores de risco, métodos diagnósticos, repercussões hematológicas e neurológicas e possibilidades de monitoramento e reposição.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases National Library of Medicine (PubMed/MEDLINE), Scopus e Scientific Electronic Library Online (SciELO), considerando publicações compreendidas entre janeiro de 2021 e agosto de 2026, de maneira a privilegiar estudos

contemporâneos relacionados à exposição à metformina e ao estado de cobalamina em indivíduos com diabetes mellitus.

Para operacionalização da busca, foram empregados descritores e termos correspondentes aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH): *“Metformin”, “Vitamin B12 Deficiency”, “Cobalamin”, “Cyanocobalamin”, “Diabetes Mellitus, Type 2”, “Peripheral Neuropathy”, “Methylmalonic Acid”, “Homocysteine”, “Risk Factors”* e *“Vitamin B12 Supplementation”*. Os termos foram associados mediante os operadores booleanos *AND* e *OR*, utilizando-se, entre outras, as combinações *“Metformin” AND “Vitamin B12 Deficiency”, “Metformin” AND “Cobalamin” AND “Type 2 Diabetes Mellitus”, “Metformin” AND “Peripheral Neuropathy” AND “Vitamin B12”, “Metformin” AND “Methylmalonic Acid”* e *“Metformin” AND “Vitamin B12 Supplementation”*, com adequações à sintaxe própria de cada base consultada.

Foram considerados elegíveis artigos originais, estudos observacionais, investigações longitudinais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises publicados em português, inglês ou espanhol no período delimitado e que abordassem diretamente a relação entre metformina, níveis de vitamina B12, fatores associados à deficiência, neuropatia, alterações hematológicas, biomarcadores ou suplementação. Foram excluídas publicações duplicadas, editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos, estudos anteriores a 2021 e trabalhos cujo conteúdo não apresentasse correspondência direta com o objetivo da revisão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

No que se refere à sistematização dos resultados, o Quadro 1 apresenta a caracterização de 16 estudos contemporâneos selecionados para a análise, contemplando metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e investigações observacionais. A organização permite comparar prevalência, fatores associados, critérios bioquímicos, repercussões neurológicas e resposta à suplementação, além de demonstrar que as estimativas de deficiência variam substancialmente conforme população, dose de metformina, duração do tratamento e definição laboratorial empregada (Quadro 1).

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na análise da deficiência de vitamina B12 associada ao uso de metformina.

Autor/ano	Delineamento	População/amostra	Principais resultados
Didangelos <i>et al.</i> (2021)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego	90 indivíduos com DM2, neuropatia e uso de metformina ≥ 4 anos	Metilcobalamina oral por 12 meses elevou B12 e melhorou dor, qualidade de vida e diferentes parâmetros neurofisiológicos.
Kakralapudi <i>et al.</i> (2022)	Metanálise de 17 estudos	Indivíduos com DM2, usuários e não usuários de metformina	Deficiência agrupada de 23,16% em usuários <i>versus</i> 17,4% em não usuários; OR 2,95. Dose e duração associaram-se ao risco.
Pratama <i>et al.</i> (2022)	Revisão sistemática de 7 ensaios clínicos	506 participantes com DM2 em uso de metformina	Suplementação elevou B12 nos estudos que mensuraram o marcador; efeito sobre sintomas neuropáticos foi heterogêneo.

Khattab <i>et al.</i> (2023)	Revisão sistemática	19 estudos	A maioria demonstrou relação entre metformina e menor B12; dose elevada foi fator mais consistente que duração.
Gao <i>et al.</i> (2023)	Estudo transversal multicêntrico	1.027 pacientes com DM2 em metformina ≥ 1 ano	Dose ≥ 1.500 mg/dia associou-se a maior frequência de níveis baixos/limítrofes; duração ≥ 3 anos não mostrou associação equivalente.
Rojbi <i>et al.</i> (2023)	Estudo transversal comparativo	200 pacientes com DM2	Usuários de metformina apresentaram B12 inferior; deficiência associou-se a exposição cumulativa, anemia, macrocitose e neuropatia clínica.
Yang <i>et al.</i> (2023)	Coorte baseada em registros	49.705 pacientes com DM2	Metformina associou-se a maior risco de internação por neuropatia periférica diabética, com relação dose-resposta.
Atkinson <i>et al.</i> (2024)	Mini-revisão sistemática	21 estudos	17 estudos mostraram associação; dose e maior duração foram os fatores de risco mais recorrentes.
Huynh <i>et al.</i> (2024)	Estudo transversal	Pacientes vietnamitas com DM2 em metformina	Deficiência de 18,6%; dose acima da mediana permaneceu associada após ajuste, e a combinação de longa

			duração e maior dose elevou o risco.
Yazidi <i>et al.</i> (2024b)	Estudo transversal	257 pacientes com DM2 em metformina ≥ 3 anos	Deficiência de 28,4%; hiper-homocisteinemia e HbA1c $< 7\%$ associaram-se, enquanto dose e duração não foram significativas.
Vigolo <i>et al.</i> (2025)	Estudo transversal comparativo	200 pacientes ambulatoriais com DM2	Metformina associou-se especificamente à redução de B12; 21,1% apresentaram deficiência e o uso triplicou o risco ajustado.
Al-Samydai <i>et al.</i> (2025)	Estudo comparativo	330 participantes em quatro grupos	Usuários de metformina apresentaram menor B12 e folato e maior homocisteína; > 1.000 mg/dia por > 5 anos associou-se a valores mais baixos.
Wakode <i>et al.</i> (2025)	Estudo prospectivo	52 casos recém-diagnosticados de DM2	Após seis meses, B12 diminuiu, MMA e homocisteína aumentaram e parâmetros de condução nervosa apresentaram piora.
Phan <i>et al.</i> (2025)	Estudo transversal	145 pacientes com DM2 em metformina	Deficiência de 22,1%; HbA1c, duração e dose foram fatores independentes associados.
Laugesen <i>et al.</i> (2026)	Estudo transversal	3.958 adultos com diabetes;	Com B12 ≤ 250 pmol/L mais MMA elevado,

	com critérios funcionais	1.338 com DM2 na análise específica	deficiência foi incomum e não houve excesso significativo de risco entre usuários.
Salhi <i>et al.</i> (2026)	Estudo transversal com aprendizado de máquina	257 pacientes com DM2 em uso prolongado de metformina	Modelo exploratório identificou variáveis metabólicas e neuropáticas associadas ao risco; desempenho moderado e necessidade de validação externa.

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Didangelos *et al.*, (2021) avaliaram 90 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2, neuropatia periférica e utilização de metformina por pelo menos quatro anos, em ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. A administração oral de 1 mg/dia de metilcobalamina durante 12 meses elevou substancialmente as concentrações séricas de vitamina B12 e promoveu melhora de parâmetros como dor, qualidade de vida, percepção vibratória e diferentes medidas de condução nervosa. Nem todos os indicadores autonômicos apresentaram alteração significativa, circunstância que reforça a natureza multifatorial da neuropatia diabética. Ainda assim, o estudo demonstra que a correção da insuficiência de B12 pode produzir benefício clínico e neurofisiológico em pacientes selecionados.

Na análise quantitativa conduzida por Kakarlapudi *et al.* (2022), 17 estudos observacionais foram agrupados para estimar a associação entre metformina e deficiência de vitamina B12. A prevalência agrupada foi de 23,16% entre usuários de metformina e 17,4% entre

não usuários, correspondendo a OR de 2,95 (IC95%: 2,18-4,00). Dose mais elevada e maior duração do tratamento figuraram entre os fatores associados. A heterogeneidade dos desenhos, pontos de corte e populações incluídas, entretanto, impede interpretar a estimativa agrupada como prevalência universal, sendo mais apropriado compreendê-la como sustentação epidemiológica de uma associação cuja magnitude varia entre contextos.

Pratama, Lauren e Wisnu (2022) reuniram sete ensaios clínicos, totalizando 506 participantes, para analisar a eficácia da suplementação de vitamina B12 em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 tratados com metformina. Todos os cinco estudos que mensuraram diretamente a concentração sérica demonstraram aumento significativo após a reposição, e dois identificaram redução de homocisteína. Em contrapartida, os efeitos sobre sintomas neuropáticos foram inconsistentes, com melhora em duas investigações e ausência de efeito significativo em outra. A divergência sugere que normalização bioquímica e recuperação neurológica não são necessariamente equivalentes, sobretudo quando há neuropatia diabética estabelecida ou dano neural prolongado.

A revisão sistemática de Khattab *et al.*, (2023), composta por 19 estudos, confirmou que a maioria das investigações demonstrava relação entre uso de metformina e redução da vitamina B12. A dose diária apresentou associação mais consistente com o decréscimo da cobalamina, enquanto a duração do tratamento produziu resultados menos uniformes. Essa distinção possui relevância clínica porque demonstra que o tempo de uso, isoladamente, não descreve integralmente a exposição farmacológica; indivíduos em doses mais elevadas podem apresentar maior vulnerabilidade mesmo em

períodos comparativamente menores, ao passo que usuários de longa duração nem sempre desenvolvem deficiência bioquímica.

Gao *et al.*, (2023) investigaram 1.027 pacientes chineses com diabetes mellitus tipo 2 em uso de pelo menos 1.000 mg/dia de metformina por período mínimo de um ano. A deficiência franca foi observada em 2,15% e níveis limítrofes em 13,66%, enquanto neuropatia periférica ocorreu em 11,59%. A exposição a pelo menos 1.500 mg/dia associou-se a maior frequência de valores baixos ou limítrofes de B12, ao passo que a comparação entre duração superior ou inferior a três anos não demonstrou associação equivalente. Os resultados robustecem a dose diária como marcador de risco mais estável do que um limiar temporal isolado.

Em população tunisiana, Rojbi *et al.*, (2023) compararam 200 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 e identificaram concentração média de vitamina B12 inferior entre usuários de metformina em comparação aos que nunca utilizaram o fármaco. Os níveis séricos apresentaram correlação com dose e duração, e a deficiência mostrou associação com anemia, macrocitose e neuropatia clínica. A coexistência desses achados demonstra que o impacto da deficiência não se limita ao marcador laboratorial, podendo adquirir expressão hematológica e neurológica. Todavia, o delineamento transversal não permite estabelecer a temporalidade entre redução da cobalamina e desenvolvimento dos desfechos.

Yang *et al.*, (2023) analisaram 49.705 pacientes com diabetes mellitus tipo 2 acompanhados por mediana de 6,36 anos em base de dados de saúde de Pequim. O uso de metformina associou-se a maior risco de internação por neuropatia periférica diabética, com HR de 1,84, e foi observada relação dose-resposta: doses superiores a 2 g/dia

apresentaram risco substancialmente maior em comparação à ausência de metformina. Entre participantes que utilizavam vitamina B12 na linha de base, não foi identificado aumento estatisticamente significativo do risco, embora o intervalo de confiança tenha sido amplo. O estudo sinaliza possível contribuição da exposição farmacológica para desfechos neuropáticos, mas não demonstra que a deficiência de B12 constitua o único mecanismo envolvido.

Atkinson, Gharti e Min (2024) incluíram 21 estudos em mini-revisão sistemática destinada à identificação de fatores de risco. Em 17 investigações foi observada associação significativa entre metformina e concentrações reduzidas de vitamina B12, enquanto quatro não identificaram relação estatisticamente significativa. Dose, duração, idade e etnia foram examinadas de maneira variável, com tendência mais consistente para maior risco diante de doses elevadas e exposição prolongada. A heterogeneidade confirma que características individuais e metodológicas modulam a associação, justificando estratégias de rastreamento baseadas em risco em vez de pressupor ocorrência uniforme.

Huynh, Nguyen e Do (2024) encontraram prevalência de 18,6% de deficiência de vitamina B12 em pacientes vietnamitas com diabetes mellitus tipo 2 tratados com metformina. Duração do diabetes, tempo de uso da metformina, dose e hemoglobina apresentaram associações na análise inicial, porém, após ajuste, dose superior à mediana permaneceu como principal fator relacionado à deficiência, com OR de 4,10. Quando maior dose foi combinada a uso por pelo menos 48 meses, o OR alcançou 5,25. Esse padrão demonstra que a exposição cumulativa resulta da interação entre

intensidade e tempo de tratamento, e não de uma única variável isolada.

Yazidi *et al.*, (2024b) avaliaram 257 indivíduos em uso de metformina por pelo menos três anos e observaram deficiência de vitamina B12 em 28,4%. Hiper-homocisteinemia e HbA1c inferior a 7% permaneceram associados ao desfecho, enquanto dose, duração, anemia e neuropatia não apresentaram associação significativa. Esses resultados contrastam com outras coortes e investigações transversais, evidenciando a influência de diferentes definições laboratoriais, perfil nutricional e características populacionais. A heterogeneidade não invalida a relação farmacológica, mas demonstra que fatores adicionais modulam quem desenvolverá deficiência clinicamente detectável.

Vigolo *et al.*, (2025) compararam 200 pacientes ambulatoriais com diabetes mellitus tipo 2 e demonstraram concentrações de vitamina B12 significativamente menores entre usuários de metformina, sem redução paralela das vitaminas A, B1, B6, B9, C e E avaliadas no mesmo estudo. A deficiência de B12 foi identificada em 21,1% e a utilização de metformina triplicou o risco em modelo multivariado. O caráter seletivo da alteração fortalece a hipótese de mecanismo específico de absorção ou homeostase da cobalamina, em oposição a um processo inespecífico de má absorção de micronutrientes.

Al-Samydai *et al.*, (2025) analisaram 330 participantes distribuídos entre controles saudáveis, indivíduos com diabetes recém-diagnosticado sem tratamento, usuários de outros antidiabéticos orais e usuários de metformina. O grupo exposto à metformina apresentou menor vitamina B12 e folato e maior homocisteína, e pacientes em doses superiores a 1.000 mg/dia por mais de cinco

anos apresentaram valores mais baixos de B12. A elevação concomitante de homocisteína acrescenta significado funcional à redução sérica da vitamina, embora fatores metabólicos e alimentares possam participar do resultado em um estudo observacional.

Wakode *et al.*, (2025) acompanharam prospectivamente 52 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 recém-diagnosticado durante seis meses de terapia com metformina. Ao final do período, observaram redução significativa de vitamina B12, elevação de homocisteína e ácido metilmalônico, além de diminuição de amplitude e velocidade de condução em nervos motores e sensitivos. Nenhum participante desenvolveu neuropatia clínica nova durante o curto acompanhamento, porém as alterações neurofisiológicas sugerem que modificações metabólicas podem preceder manifestações clínicas detectáveis, devendo ser interpretadas com cautela diante do tamanho amostral reduzido.

Phan, Nguyen e Do (2025) investigaram 145 pacientes tratados com metformina em hospital terciário do sul do Vietnã e identificaram deficiência em 22,1%. A duração mediana do tratamento foi de dez anos e a dose mediana de 1.700 mg/dia. HbA1c, duração do uso e dose permaneceram fatores independentes associados à deficiência. Na análise não ajustada, exposição superior a dez anos e dose acima de 1.700 mg/dia apresentaram associações de maior magnitude, corroborando a hipótese de que o risco cresce em pacientes submetidos a maior carga farmacológica cumulativa.

Em contraste com grande parte da literatura precedente, Laugesen *et al.*, (2026) utilizaram definição mais estrita, combinando vitamina B12 plasmática ≤ 250 pmol/L com elevação de ácido metilmalônico,

em 3.958 adultos com diabetes. A prevalência foi de 2,3% entre usuários atuais de metformina e 1,3% entre não usuários, sem excesso estatisticamente significativo após ajuste; na análise específica de diabetes tipo 2, os valores foram 2,3% e 2,0%. O estudo demonstra que a prevalência aparente depende fortemente do critério diagnóstico e questiona a utilidade de rastreamento indiscriminado quando a deficiência funcional é definida por biomarcadores combinados.

Salhi *et al.*, (2026) empregaram abordagem de aprendizado de máquina interpretável em 257 indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 em uso prolongado de metformina para explorar preditores de deficiência. O modelo destacou variáveis como HbA1c, microalbuminúria, sintomas autonômicos, índice de massa corporal, escore de dor neuropática e glicemia, além da interação com exposição cumulativa. Entretanto, o desempenho discriminatório foi apenas moderado, de modo que a ferramenta não deve ser entendida como instrumento clínico validado. Sua principal contribuição consiste em demonstrar que o risco provavelmente resulta da interação entre exposição farmacológica, estado metabólico e manifestações clínicas, e não de um único limiar de dose ou duração.

Em arremate, a análise integrada evidencia associação consistente entre metformina e redução da vitamina B12, porém a magnitude clínica varia segundo o método diagnóstico. Metanálises e estudos observacionais sustentam maior risco em usuários submetidos a doses elevadas e maior carga cumulativa, enquanto investigações recentes com ácido metilmalônico demonstram prevalência substancialmente menor de deficiência funcional. O vínculo com neuropatia também permanece complexo: estudos prospectivos e

de registros sugerem alterações clínicas ou neurofisiológicas, mas a neuropatia diabética, idade, controle glicêmico e comorbidades constituem importantes fatores de confusão. Portanto, a interpretação mais tecnicamente adequada consiste em integrar exposição à metformina, sintomas, hemograma, vitamina B12 e, quando necessário, ácido metilmalônico ou homocisteína antes de atribuir causalidade ou indicar suplementação prolongada (Kakralapudi *et al.*, 2022; Gao *et al.*, 2023; Wakode *et al.*, 2025; Laugesen *et al.*, 2026).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura contemporânea sustenta que o uso de metformina pode reduzir as concentrações de vitamina B12 em uma parcela dos indivíduos com diabetes mellitus, porém a frequência da deficiência depende de dose, exposição cumulativa, características individuais e, sobretudo, do critério laboratorial utilizado. A estimativa agrupada de maior risco observada em metanálises deve ser interpretada conjuntamente com estudos recentes que demonstram prevalências inferiores quando a deficiência é confirmada por ácido metilmalônico, evitando transformar uma associação farmacológica real em pressuposto de deficiência universal entre usuários do medicamento.

Entre os fatores de risco, a dose diária elevada apresenta associação particularmente recorrente, enquanto o efeito isolado da duração do tratamento é menos uniforme entre diferentes populações. O risco tende a adquirir maior significado quando intensidade e tempo de exposição coexistem, sendo também necessário considerar idade, ingestão dietética, doenças gastrointestinais, medicamentos que interferem na absorção e outras condições capazes de reduzir

reservas de cobalamina. Assim, a exposição à metformina deve ser compreendida como um componente de uma avaliação multifatorial e não como explicação única para níveis séricos reduzidos.

Do ponto de vista clínico, a possível sobreposição entre neuropatia diabética e manifestações neurológicas da deficiência de vitamina B12 constitui uma das principais implicações da associação. Sintomas sensitivos ou autonômicos, alterações de condução nervosa, anemia ou macrocitose justificam investigação dirigida, lembrando que manifestações neurológicas podem ocorrer sem alterações hematológicas clássicas. Em resultados séricos limítrofes, ácido metilmalônico e homocisteína podem acrescentar informação funcional e reduzir erros decorrentes do uso isolado de um ponto de corte de vitamina B12.

A reposição de vitamina B12 corrige de forma consistente os marcadores bioquímicos e pode favorecer parâmetros neuropáticos em pacientes selecionados, embora a magnitude do benefício clínico não seja uniforme entre os ensaios. Consequentemente, o monitoramento e a suplementação devem ser individualizados, priorizando pacientes de maior risco ou com evidências clínicas e laboratoriais de deficiência, em vez de se basearem exclusivamente na presença de metformina na prescrição. Essa abordagem preserva os benefícios metabólicos do fármaco e, simultaneamente, permite identificar uma complicação potencialmente tratável.

Destarte, o manejo da deficiência de cobalamina associada à metformina requer integração entre farmacoterapia, avaliação nutricional, exame neurológico e interpretação criteriosa dos biomarcadores. Estudos prospectivos padronizados ainda são

necessários para definir pontos de corte, periodicidade de rastreamento e subgrupos que efetivamente se beneficiam de monitoramento sistemático. Até que tais parâmetros sejam consolidados, a estratégia mais cientificamente sustentada consiste em reconhecer o risco, identificar fatores adicionais e investigar de forma dirigida aqueles indivíduos nos quais a deficiência possa modificar a conduta clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL ZOUBI, Mazhar Salim *et al.* (2024). Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: a narrative review. **Irish Journal of Medical Science**, v. 193, n. 4, p. 1827-1835. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38381379/>

AL-SAMYDAI, A. *et al.* (2025). Serum vitamin B12, folic acid, homocysteine, and glycemic control markers in patients with type 2 diabetes by metformin and other oral antidiabetic medications. **Georgian Medical News**, n. 362, p. 92-97. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40737654/>

ATKINSON, Michael; GHARTI, Prashamsa; MIN, Thinzar (2024). Metformin use and vitamin B12 deficiency in people with type 2 diabetes. What are the risk factors? A mini-systematic review. **touchREVIEWS in Endocrinology**, v. 20, n. 2, p. 42-53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39526048/>

BELL, David S. H. (2022). Metformin-induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, v. 24, n. 8, p. 1423-1428. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35491956/>

DIDANGELOS, Triantafyllos *et al.* (2021). Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, v. 13, n. 2, art. 395. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513879/>

GAO, Leili *et al.* (2023). The effects of daily dose and treatment duration of metformin on the prevalence of vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter cross-sectional study. **Journal of Diabetes**, v. 15, n. 9, p. 765-776. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37310028/>

HARRINGTON, Dominic J.; STEVENSON, Emma; SOBCZYŃSKA-MALEFORA, Agata (2025). The application and interpretation of laboratory biomarkers for the evaluation of vitamin B12 status. **Annals of Clinical Biochemistry**, v. 62, n. 1, p. 22-33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39367523/>

HUSSAIN, Md Sadique *et al.* (2025). Long-term use of metformin and vitamin B12 deficiency in diabetes. **Current Drug Safety**, v. 20, n. 3, p. 258-270. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39206482/>

HUYNH, Dat Tan; NGUYEN, Ngoc Thi; DO, Minh Duc (2024). Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: a cross-sectional study. **PLOS ONE**, v. 19, n. 4, e0302500. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38662670/>

INFANTE, Marco; LEONI, Martina; CAPRIO, Massimiliano; FABBRI, Andrea (2021). Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. **World Journal of Diabetes**, v. 12, n. 7, p. 916-931. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326945/>

KAKARLAPUDI, Yasitha *et al.* (2022). Effect of metformin on vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus and factors associated with it: a meta-analysis. **Cureus**, v. 14, n. 12, e32277. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36628003/>

KHATTAB, Rabie *et al.* (2023). Metformin-induced vitamin B12 deficiency among type 2 diabetes mellitus' patients: a systematic review. **Current Diabetes Reviews**, v. 19, n. 4, e180422203716. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35440313/>

LAUGESEN, Kristina *et al.* (2026). Metformin and vitamin B12 deficiency: a prevalence study. **Endocrine Practice**, publicação on-line antecipada, 7 ago. 2026. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42567282/>

NEXO, Ebba; PARKNER, Tina (2024). Vitamin B12-related biomarkers. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 45, supl. 1, p. S28-S33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38987873/>

OBEID, Rima *et al.* (2024). Diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B12 deficiency in adults: a Delphi expert consensus. **Journal of Clinical Medicine**, v. 13, n. 8, art. 2176. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38673453/>

PANOU, Theodoros; ASIMAKOPOULOS, Byron (2026). What ultimately underlies vitamin B12 and folate deficiency in subjects treated with biguanides?. **Hormones**, v. 25, n. 1, p. 299-310. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41087811/>

PHAN, H. H.; NGUYEN, A. T. T.; DO, M. D. (2025). Association between vitamin B12 deficiency and metformin use in type 2 diabetic patients: a cross-sectional study in a South Vietnam tertiary hospital.

BMJ Open, v. 15, n. 5, e100672. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40374214/>

PRATAMA, Samuel; LAUREN, Brigitta Cindy; WISNU, Wismandari (2022). The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review.

Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, v. 16, n. 10, art. 102634. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36240684/>

ROJBI, Imen *et al.* (2023). Vitamin B12 levels in type 2 diabetic patients on metformin compared to those never on metformin: a cross sectional study in Tunisia. **La Tunisie Médicale**, v. 101, n. 4, p. 433-439. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38372539/>

SALHI, Yasmine *et al.* (2026). Interpretable machine learning to predict metformin-induced vitamin B12 deficiency: association with glycemic control and neuropathic symptoms. **Metabolites**, v. 16, n. 4, art. 227. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42042873/>

VIGOLO, Nicolò *et al.* (2025). Metformin is associated with low levels of vitamin B12 with no effect on other vitamin levels. A selective action of metformin. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 35, n. 11, art. 104193. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40610296/>

WAKODE, S. L. *et al.* (2025). Serum vitamin B12 level in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin therapy and its impact on peripheral nerve conduction: a prospective study. **Mymensingh Medical Journal**, v. 34, n. 3, p. 904-913. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40583685/>

YANG, Ruotong *et al.* (2023). Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing, China. **Frontiers in Endocrinology**, v. 14, art. 1082720. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36926032/>

YAZIDI, Meriem *et al.* (2024a). Metformin-induced vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a narrative review with a practical approach for screening, diagnosing, and managing vitamin B12 deficiency. **Korean Journal of Family Medicine**, v. 45, n. 4, p. 189-198. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39054838/>

YAZIDI, Meriem *et al.* (2024b). Vitamin B12 deficiency in long-term metformin treated type 2 diabetic patients: prevalence and risk factors in a Tunisian population. **Chronic Illness**, v. 20, n. 4, p. 631-639. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37337655/>

¹ Médico. CEUNI FAMETRO, Manaus - AM. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

² Farmácia. Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém – Pará. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

³ Medicina. UNESC - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma/SC. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

⁴ Centro Universitário Santo Agostinho, São Luís – MA, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

⁵ Doutor em Farmacologia e Terapêutica. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas (FCF-UNICAMP). E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail.](#)

⁶ Bacharel em Enfermagem pelo Centro Universitário UNINOVAFAP (2020). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0680-9295>. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁷ Enfermeira. UNIFSA - Centro Universitário Santo Agostinho, Teresina/PI. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁸ Enfermagem - Graduada. FIBRA, Belém/PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁹ Bacharelado em Educação Física. UNIFATECIE, Rio de Janeiro. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).