

**UNIVERSIDADE PAULISTA**

**POLLYANA DA SILVA SANTANA**

**O USO DE METFORMINA E SUA INFLUÊNCIA NAS  
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA B<sub>12</sub>**

**GOIÂNIA**

**2025**

**NOTA FINAL = 10,0**

**POLLYANA DA SILVA SANTANA**

**O USO DE METFORMINA E SUA INFLUÊNCIA NAS  
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA B<sub>12</sub>**

Trabalho de conclusão de curso para  
obtenção do título de graduação em  
Biomedicina apresentado à Universidade  
Paulista – UNIP.

Orientador: Prof. Dr. Murilo Ferreira de  
Carvalho.

**GOIÂNIA**

**2025**

CIP - Catalogação na Publicação

da Silva Santana, Pollyana

O USO DE METFORMINA E SUA INFLUÊNCIA NAS  
CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE VITAMINA B12 / Pollyana da Silva  
Santana. - 2025.

31 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) apresentado ao Instituto  
de Ciência da Saúde da Universidade Paulista, Goiânia, 2025.

Área de Concentração: Bioquímica clínica.

Orientador: Prof. Dr. Murilo Ferreira de Carvalho.

1. metformina. 2. vitamina b12. 3. deficiência. 4. concentrações  
séricas. I. Ferreira de Carvalho, Murilo (orientador). II. Título.

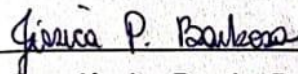
POLLYANA DA SILVA SANTANA

USO DE METFORMINA E SUA INFLUÊNCIA NAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE  
VITAMINA B12

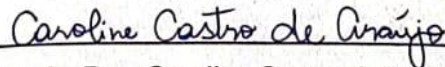
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Instituto de Ciências da Saúde da  
Universidade Paulista, *Campus Flamboyant*,  
como requisito para obtenção do título de  
Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 03 / 12 / 2025

BANCA EXAMINADORA



\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Jéssica Pereira Barbosa  
Universidade Paulista - UNIP



\_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Caroline Castro de Araújo  
Universidade Paulista - UNIP



\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Milton Camplesi Júnior  
Universidade Paulista - UNIP

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, primeiramente, a Deus, por me conceder força, sabedoria e disposição para concluir esta jornada acadêmica. Sem Ele, nada disso seria possível. Agradeço à minha família, meu alicerce, pelo apoio incondicional em todos os momentos, sejam eles bons ou difíceis. Agradeço, ainda, ao meu esposo João Vitor, por acreditar em mim, mesmo quando eu duvidava, oferecendo sempre amor, paciência e incentivo para que eu não desistisse. Estendo minha gratidão aos meus amigos da faculdade, que tornaram essa caminhada mais leve e significativa, compartilhando aprendizados, desafios e muitas conquistas ao longo dessa trajetória. Por fim, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Murilo, e às minhas professoras de TCC, Jéssica e Carol, pelo tempo dedicado, pela paciência e por todo o conhecimento transmitido. A contribuição de cada um foi fundamental para a realização deste trabalho e para o meu crescimento acadêmico e pessoal.

As palavras são, na minha nada humilde opinião, nossa fonte mais inesgotável de magia.

Albus Dumbledore

## RESUMO

A metformina é o principal hipoglicemiante oral prescrito atualmente para casos de diabetes mellitus tipo 2, devido a sua eficácia e baixo custo. No entanto, estudos indicam que ela pode estar associada a uma redução na absorção de algumas vitaminas do complexo B. Desse modo, este trabalho teve como objetivo descrever a relação entre o uso de metformina e a deficiência nas concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub> nos pacientes diabéticos tipo 2. O estudo foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura, com uma seleção de artigos que abrangiam somente os publicados nos últimos 5 anos nas bases PubMed e Science Direct. Os resultados indicam que o uso prolongado de metformina está associado a uma deficiência de cobalamina, onde esse medicamento causa um declínio na absorção intestinal dessa vitamina. Fatores como a duração do tempo de tratamento com a metformina, dose, uso concomitante de alguns medicamentos e idade potencializam essa reação adversa. Conclui-se que, é de grande relevância o acompanhamento laboratorial das concentrações de vitamina B<sub>12</sub> em indivíduos que utilizam o fármaco cronicamente, visando prevenir a deficiência e impedir possíveis complicações clínicas.

Palavras-chave: vitamina B<sub>12</sub>; metformina; deficiência; diabetes tipo 2; cobalamina.

## **ABSTRACT**

Metformin is currently the main oral hypoglycemic agent prescribed for type 2 diabetes mellitus due to its effectiveness and low cost. However, studies indicate that it may be associated with a reduction in the absorption of some B vitamins. Therefore, this study aimed to describe the relationship between metformin use and deficiencies in serum vitamin B<sub>12</sub> concentrations in type 2 diabetic patients. The study was developed through an integrative literature review, selecting only articles published in the last 5 years in the PubMed and Science Direct databases. The results indicate that prolonged metformin use is associated with cobalamin deficiency, where this medication causes a decline in the intestinal absorption of this vitamin. Factors such as the duration of metformin treatment, dose, concomitant use of certain medications, and age potentiate this adverse reaction. In conclusion, laboratory monitoring of vitamin B<sub>12</sub> concentrations is highly relevant in individuals who use the drug chronically, in order to prevent deficiency and avoid possible clinical complications.

Keywords: vitamin B<sub>12</sub>; metformin; deficiency; type 2 diabetes; cobalamin.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1</b>	<b>Diabetes mellitus.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2</b>	<b>Tratamentos para a diabetes mellitus.....</b>	<b>11</b>
<b>2.3</b>	<b>Vitamina B<sub>12</sub>.....</b>	<b>13</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>14</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>24</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

No cenário atual estima-se que mais de 530 milhões de pessoas vivem com diabetes mellitus (DM), uma doença que afeta diretamente a qualidade de vida dos enfermos, que são acometidos pelos sintomas de polidipsia, poliúria, perda de peso, fadiga, dificuldade para a cicatrização de feridas, visão turva, cansaço excessivo, entre outros (International Diabetes Federation, 2025). Existem diversos fatores de risco que estão associados ao seu desenvolvimento, que se mostram fundamentais para a compreensão da doença e a formulação de métodos de prevenção. Entre eles destacam-se o sedentarismo, a má alimentação, o excesso de peso e a predisposição genética. Ademais, há aspectos sociodemográficos como o histórico familiar e a idade avançada, que tornam a doença em questão ainda mais desafiadora (Tang *et al.*, 2025).

Nessa perspectiva, de acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes (2024), sabe-se que cerca de 90% dos casos são de diabetes mellitus tipo 2 (DM<sub>T2</sub>), caracterizada por uma resistência ao hormônio insulina, que resulta em hiperglicemia constante, se não for tratada corretamente. Os tratamentos convencionais incluem o uso de hipoglicemiante oral e medicações associadas, além de alterações nos fatores de risco modificáveis como a adequação dietética, a prática de atividade física diária e a cessação do fumo e do etilismo. Um dos principais e mais frequentemente recomendados recursos terapêuticos para a DM<sub>T2</sub> são os hipoglicemiantes orais, o mais conhecido e utilizado hoje em dia é a Metformina (Lyra *et al.*, 2024).

O fármaco em questão é um hipoglicemiante oral pertencente à classe das biguanidas, substâncias que utilizam diversos mecanismos capazes de reduzir a produção de glicose pelo fígado e favorecer o aumento da sensibilidade à insulina pelo corpo humano. É amplamente prescrito, por ser uma medicação econômica, de fácil acesso e com segurança e efetividade já conhecidas pelos profissionais da saúde, não só para os portadores de DM<sub>T2</sub>, mas também para quem se qualifica como pré-diabético, promovendo a prevenção e o retardamento dessa enfermidade. No entanto, uma das suas principais reações adversas é causar uma redução nas concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub> em indivíduos que utilizam a metformina cronicamente, tornando-a um desafio a ser mais bem discutido e investigado (Bailey, 2024).

Neste sentido, investigar como a metformina poderá influenciar na absorção da vitamina B<sub>12</sub> em pacientes portadores de DM<sub>T2</sub> é de grande relevância, pois a falta dessa vitamina pode comprometer a qualidade de vida e saúde desses indivíduos, tornando-os mais propensos a desenvolver algumas complicações, como anemia megaloblástica e danos neurológicos irreversíveis (QI *et al.*, 2024).

Além disso, esse estudo se justifica pela necessidade de ampliar os conhecimentos acerca desse tema, podendo oferecer um melhor embasamento científico para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde e para a melhoria do cuidado aos pacientes, do Brasil e do mundo. Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi descrever a relação entre o uso de metformina e a deficiência nas concentrações de vitamina B<sub>12</sub> nos pacientes diabéticos tipo 2.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Diabetes mellitus

A diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada pela produção insuficiente do hormônio insulina, ou pelo uso inadequado dela no organismo, que resulta em altas concentrações de açúcar no sangue. Existem vários tipos de diabetes mellitus, os principais e mais frequentes são Tipo 1, Tipo 2, gestacional e a diabetes autoimune latente em adultos (LADA) (Niu, Fanglin; *et al.* 2023).

De acordo com a *International Diabetes Federation* (2024), relata-se que mais de 10% da população mundial adulta vive com DM. Estima-se que até 2045, 1 em cada 8 adultos, viverá com a doença, resultando em mais de 780 milhões de pessoas diabéticas. No Brasil, o grupo mais afetado são as mulheres, com uma prevalência de aproximadamente 10%, enquanto os homens com 8% (Silva e Schramm 2021).

A diabetes Mellitus tipo 1 ( $DM_{T1}$ ) é uma doença autoimune caracterizada pela destruição das células  $\beta$  pancreáticas produtoras de insulina, localizadas nas ilhotas de Langerhans. Essa destruição é mediada pelo próprio sistema imunológico dos pacientes (Du *et al.* 2024).

No Brasil, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2024), o número de pessoas vivendo com  $DM_{T1}$  ultrapassa 600 mil. Embora também possa ser diagnosticado em adultos, a condição é mais prevalente em crianças e adolescentes. Entre jovens com menos de 20 anos, a  $DM_{T1}$  corresponde a 85% ou mais de todos os casos de diabetes, de acordo com os dados globais.

Conforme Ye *et al.* (2022), a diabetes mellitus gestacional ( $DM_G$ ) é uma doença caracterizada pela hiperglicemia durante a gestação, sem antecedentes diabéticos da gestante. Essa condição resulta das alterações hormonais e metabólicas inerentes à gravidez. Alguns fatores contribuem para o desenvolvimento de  $DM_G$ , como: idade, hábitos alimentares e a prática de exercícios físicos. A  $DM_G$  pode gerar diversas complicações na gestação e na saúde materna e fetal, como por exemplo: pré-eclâmpsia, estresse psicológico e maior risco de desenvolvimento de diabetes tipo 1 ou 2 no pós-parto.

Segundo a *International Diabetes Federation* (2025) a diabetes mellitus tipo 2 é uma doença crônica, que ocorre quando o organismo, desenvolve resistência à ação da insulina e/ou apresenta produção insuficiente do hormônio resultando em

hiperglicemia. É o tipo mais prevalente de diabetes, cujos fatores de risco incluem: hipertensão arterial, obesidade, sedentarismo e hábitos alimentares inadequados - condições cada vez mais frequentes na população.

De acordo com Stehouwer *et al.* (2023), entre adultos jovens, há predominância de DM<sub>T2</sub> no sexo masculino, enquanto na população idosa as mulheres representam a maioria. Entretanto, com a adoção de padrões alimentares inadequados e o sedentarismo crescentes, observa-se um aumento alarmante de casos em crianças e adolescentes.

A diabetes autoimune latente do adulto (LADA) corresponde de 2% a 12% do total de pessoas com diabetes de início na idade adulta. Caracteriza-se por apresentar aspectos similares à DM<sub>T1</sub>, por sua natureza autoimune, e à DM<sub>T2</sub>, devido à evolução gradual. Porém, diferentemente do tipo 1, em que o indivíduo desde a sua infância já consegue ser diagnosticado pela má produção de insulina, na diabetes LADA ocorre uma perda progressiva da função das células  $\beta$  pancreáticas ao longo de vários anos (Hu *et al.*, 2022).

## 2.2 Tratamentos para a diabetes mellitus

O tratamento para a DM é multifatorial, e para cada tipo existem recomendações específicas. No caso da DM<sub>T1</sub>, o método mais conhecido e amplamente utilizado é a insulinoterapia, uma vez que se trata de uma doença autoimune que destrói as células pancreáticas produtoras de insulina. Por isso, faz-se necessária uma suplementação hormonal contínua, sempre ajustada às necessidades do paciente. Com o auxílio do glicosímetro (dispositivo que mede a concentração de glicose no sangue) o paciente monitora sua glicemia e, de acordo com os resultados, administra a quantidade necessária do hormônio por meio de uma caneta injetora. Além desse método, existem outros tratamentos menos usuais, como as bombas de infusão de insulina e o pâncreas artificial (Janez *et al.*, 2021).

Para a DM<sub>G</sub>, o tratamento costuma ser mais simples e inicia-se com uma reeducação alimentar, com o objetivo de reduzir as taxas de glicose no sangue. As dietas adotadas geralmente apresentam restrição calórica moderada. Além disso, recomenda-se a prática de exercícios físicos, como caminhadas ou pilates (Rasmussen *et al.*, 2020).

Quando a paciente não consegue manter as concentrações glicêmicas dentro

dos valores recomendados apenas com mudanças no estilo de vida, torna-se necessário o uso de medicamentos, como metformina, glibenclamida e acarbose, podendo também ser indicada a insulina. Em todas as abordagens terapêuticas, é imprescindível o monitoramento diário da glicemia e o acompanhamento regular com um médico (Lende; Rijhsinghani, 2020).

No início, a diabetes LADA apresenta características semelhantes às da DM<sub>T2</sub>, motivo pelo qual os primeiros cuidados geralmente envolvem o uso de hipoglicemiantes orais, como a metformina. Com o passar dos meses, e conforme progride a destruição das células  $\beta$  pancreáticas, pode tornar-se necessária a introdução da insulinoaterapia, a fim de garantir o adequado controle metabólico e o bem-estar do paciente. Em todos os casos, o tratamento apresenta melhores resultados quando associado a uma alimentação saudável e à prática regular de exercícios físicos (Buzzetti *et al.*, 2020).

De acordo com a World Health Organization (2023), o tratamento da DM<sub>T2</sub> engloba diversas frentes. Além dos exercícios físicos (que auxiliam na perda de peso, melhoram a saúde cardiovascular e aumentam a absorção da glicose pelas células) e da alimentação balanceada (a qual ajuda a reduzir as concentrações de açúcar no sangue), utilizam-se os fármacos.

Os fármacos mais utilizados incluem os agonistas do GLP-1 (peptídeo semelhante ao Glucagon-1). Estes, a exemplo da semaglutida, liraglutida e lixisenatida, atuam imitando a ação do GLP-1 e, conseqüentemente, reduzem as concentrações de glicose no sangue. Outra classe relevante são os inibidores do cotransportador de sódio-glicose 2 (SGLT2). Esses medicamentos agem inibindo a reabsorção renal da glicose, o que resulta em uma maior excreção do açúcar na urina, diminuindo as concentrações sanguíneas. Como exemplos, menciona-se a canagliflozina, a dapagliflozina e a empagliflozina. Adicionalmente, o fármaco mais usual é a metformina (Palmer *et al.*, 2021; Lyra *et al.*, 2024).

A metformina é um hipoglicemiante oral pertencente à classe das biguanidas, cuja origem está relacionada à planta *Galega officinalis*. Atualmente, é o medicamento mais prescrito para pacientes com DM<sub>T2</sub>, devido à sua elevada eficácia. O fármaco reduz as concentrações de glicose no sangue principalmente por inibir a gliconeogênese e aumentar a captação de glicose pelo músculo esquelético. Contudo, o medicamento pode causar alguns efeitos colaterais, como acidose láctica em pacientes com insuficiência renal ou insuficiência cardíaca, além de sintomas

gastrointestinais, como diarreia e cólicas abdominais, e ainda um sabor metálico. Ademais, sua principal reação adversa é a redução da absorção de vitaminas do complexo B, especialmente a vitamina B<sub>12</sub> (Bailey, 2024).

### 2.3 Vitamina B<sub>12</sub>

De acordo com Temova Rakuša *et al.* (2022), a vitamina B<sub>12</sub> é um composto hidrossolúvel encontrado em produtos de origem animal, como carne vermelha, ovos e laticínios. A cobalamina é sua estrutura química central, podendo apresentar variantes, como a cianocobalamina, a hidroxicobalamina, a metilcobalamina e a adenosilcobalamina. Dentre essas, são ativas no organismo humano apenas a metilcobalamina e adenosilcobalamina.

Ela desempenha diversos papéis no funcionamento do organismo, destacando-se sua atuação na maturação das células sanguíneas, na manutenção da mielina (revestimento dos neurônios), no metabolismo energético e na redução das concentrações de homocisteína. Também atua como cofator essencial em diversas reações bioquímicas. Um exemplo é a reação que converte metilmalonil-CoA em succinil-CoA, no ciclo de Krebs, processo no qual auxilia a enzima metilmalonil-CoA mutase. Além disso, participa da conversão da homocisteína em metionina, catalisada pela enzima metionina sintase, contribuindo para a síntese proteica e o adequado funcionamento do sistema nervoso.

Segundo Ankar e Kumar (2024), quando o organismo não consegue absorver a cobalamina, ocorre uma redução de suas concentrações séricas, o que pode resultar em múltiplos prejuízos à homeostase. Um exemplo é o acúmulo de homocisteína, que compromete a síntese de DNA, já que as bases pirimidinas não conseguem ser formadas. Esse processo aumenta o risco de doenças cardiovasculares e de alterações no material genético.

Ademais, sua deficiência também pode causar danos neurológicos, uma vez que a conversão de metilmalonil-CoA em succinil-CoA não ocorre adequadamente, levando ao acúmulo de ácido metilmalônico, composto que, em altas concentrações, é prejudicial à mielina, podendo provocar neuropatia e redução da cognição. Dessa forma, a vitamina B<sub>12</sub> é extremamente essencial para o organismo, sendo necessária sua suplementação nos casos de deficiência, a fim de garantir uma regulação epigenética adequada.

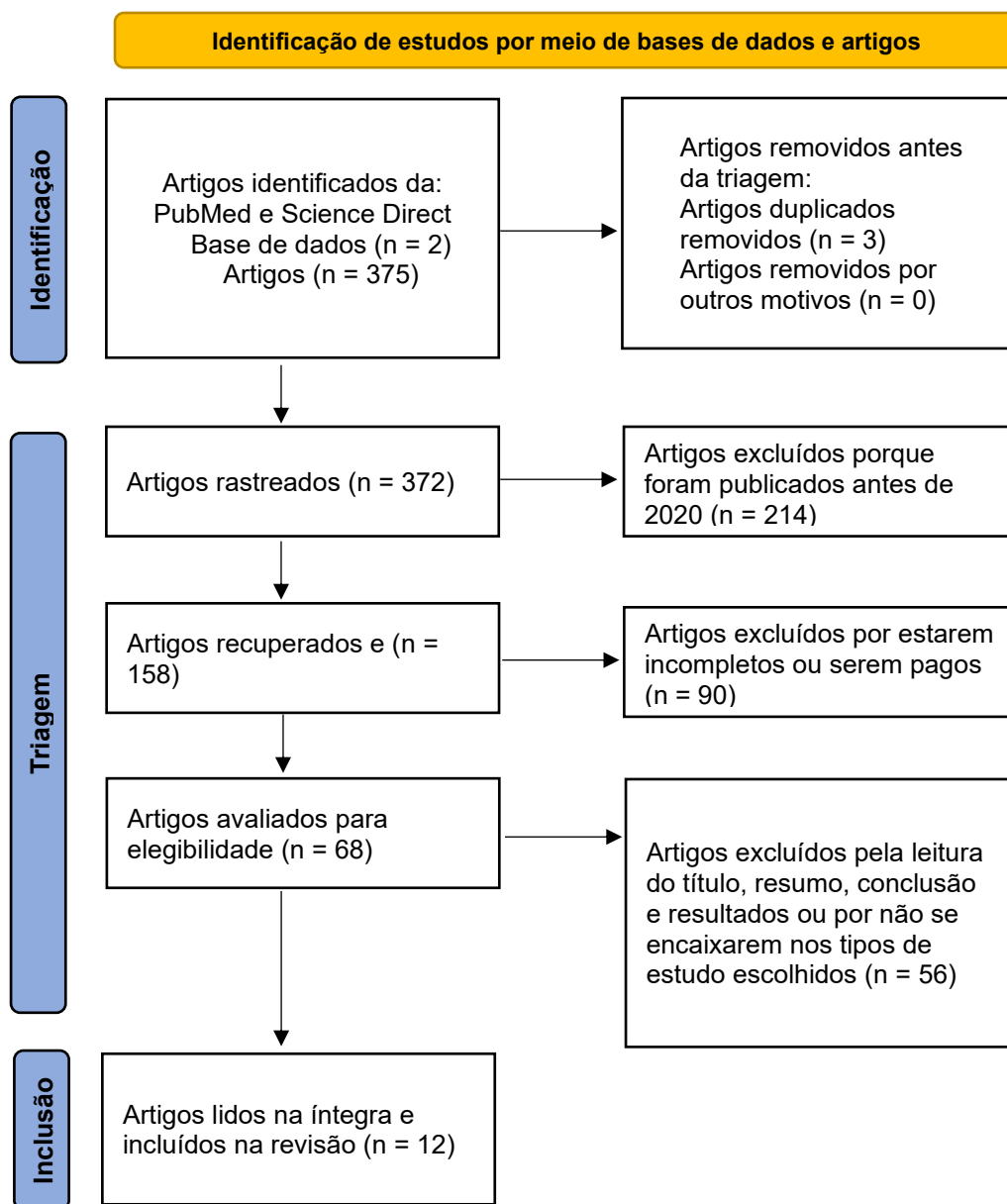
### 3 METODOLOGIA

O presente trabalho é uma revisão integrativa da literatura, composta por artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos cinco anos nas bases de dados *U.S. National Library of Medicine* (PubMed) e *Science Direct*. A partir de buscas realizadas nos descritores de busca *MeSH terms* da *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), as palavras-chave que melhor descrevem o tema e que foram utilizadas como estratégias de busca são “*metformin*”, “*vitamin B<sub>12</sub>*”, “*cobalamin*”, “*type 2 diabetes*” e “*deficiency*”, em inglês, e “*metformina*”, “*cobalamina*”, “*diabetes tipo 2*”, “*vitamina B<sub>12</sub>*” e “*deficiência*”, em português, combinados com os operadores booleanos *AND* e *OR*.

Os critérios de inclusão para a seleção dos artigos abrangeram estudos do tipo caso-controle, coorte, ensaio clínico, estudo transversal e observacional que abordassem as influências da metformina nas concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub> em pacientes com diabetes tipo 2. Foram excluídos, durante a busca bibliográfica, artigos que não apresentavam dados originais, como revisões de literatura, relatos de caso, notas técnicas e editoriais, bem como estudos que analisavam dois fármacos em conjunto ou que investigavam a influência da metformina nas concentrações séricas de outras vitaminas.

Primeiramente, a seleção dos artigos foi feita a partir da leitura dos títulos, seguida da consulta das conclusões e da análise dos resumos. Os textos que estavam de acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos tiveram seus resultados avaliados e, quando considerados adequados, foram selecionados para leitura completa. Já os artigos que não correspondiam ao planejamento da pesquisa foram descartados. Após a seleção dos textos elegíveis, realizou-se uma análise qualitativa dos dados apresentados, com o objetivo de obter os resultados esperados.

**Figura 1.** Etapas do processo de busca e seleção dos artigos incluídos na revisão.



Fonte: adaptado do modelo PRISMA (2020).

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a leitura integral dos estudos selecionados, foi conduzida uma análise qualitativa daqueles que avaliavam exclusivamente se o uso de metformina influencia as concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub> em pacientes com diabéticos tipo 2. Dos 12 artigos considerados apropriados para compor esta revisão, 10 eram estudos transversais, um era caso-controle e um correspondia a um estudo de coorte retrospectivo.

Em relação ao ano de publicação, 41,7% dos estudos foram publicados em 2023, 25% em 2025, 16,67% em 2022, 8,33% em 2021 e 8,33% em 2024. Quanto à origem dos trabalhos, dez foram conduzidos na Ásia e dois na África. O conjunto dos estudos analisados incluiu 63.922 participantes com DM<sub>T2</sub>. A média de idade dos indivíduos foi de 53,17 anos, abrangendo ambos os sexos.

A dose de metformina administrada variou entre 500 e 2000 mg/dia, enquanto o tempo de uso descrito pelos autores oscilou entre pouco mais de quatro meses e até dez anos. Os valores adotados para definir deficiência de vitamina B<sub>12</sub> variaram entre  $\leq 150$  pg/mL e  $\leq 200$  pg/mL, conforme o ponto de corte estabelecido em cada estudo. O resumo das principais características metodológicas e dos resultados individuais dos 12 artigos incluídos nesta revisão está apresentado na Tabela 1, permitindo uma visualização sistematizada das evidências disponíveis.

**Tabela 1.** Estudos relacionados sobre a influência da metformina nas concentrações séricas de vitamina b<sub>12</sub> em pacientes diabéticos tipo 2.

<b>Autor e Ano</b>	<b>País</b>	<b>N amostral</b>	<b>Características da amostra</b>	<b>Dose e tempo de uso do medicamento</b>	<b>Parâmetro de avaliação da vitamina B<sub>12</sub></b>	<b>Desfechos avaliados</b>	<b>Conclusão</b>
Al Quran <i>et al.</i> (2023).	Jordânia.	231 pacientes com DM <sub>T2</sub> e 216 sem DM <sub>T2</sub> .	Ambos os sexos, média de idade: 59,2 anos, HbA1c média: 13,3%.	1.700 e 2.250 mg/dia. Média de tempo: 7,02 anos.	≤ 200 pmol/L= deficiente.	36,8% dos pacientes com DM <sub>T2</sub> utilizam IBP.	DVB <sub>12</sub> : 48,9% dos pacientes. DVB <sub>12</sub> : ↑ duração de uso da metformina.
Al Saeed RR, Baraja MA (2021).	Arábia Saudita.	307 pacientes com DM <sub>T2</sub> .	Ambos os sexos, média de idade: 58,69 e HbA1c média: 8,5%.	Dose média: 1000 mg/dia. Média de tempo: 9,53 anos.	Deficiente:< 150 pg/ml, entre 150 e 399 pg/mL= limite e < 400 pg/mL= normal.	62,2% dos pacientes suplementavam vitamina B <sub>12</sub> .	DVB <sub>12</sub> : 3,6% dos pacientes. DVB <sub>12</sub> : ↑ dose de metformina.
Al-Fawaeir S, Al-Odat I (2022).	Jordânia.	120 pacientes com DM <sub>T2</sub> com metformina e 35 pacientes sem metformina.	Ambos os sexos, média de idade: 65 anos, HbA1c média: 7,6%.	1000 mg. Tempo: < e > que 5 anos.	Limite: < 200 pg/ml e possível deficiência: < 150 pg/ml.	↑ VCM no grupo metformina.	DVB <sub>12</sub> : 28% dos pacientes. DVB <sub>12</sub> : tempo de uso e dose de metformina.
Baig FA, Khan S, Rizwan A (2022).	Paquistão.	100 pacientes com DM <sub>T2</sub> e 100 pacientes sem DM <sub>T2</sub> .	Ambos os sexos, média de idade: 48.	Dose não relatada. Tempo: ↑ 6 meses.	< 200 pg/mL: deficiência.	Avaliação apenas das concentrações totais de vitamina B <sub>12</sub> .	DVB <sub>12</sub> : 39% dos pacientes com DM <sub>T2</sub> . DVB <sub>12</sub> :

							↑ duração de uso da metformina.
Gao <i>et al.</i> (2023).	China.	1027 pacientes com DM <sub>T2</sub> .	Ambos os sexos, média de idade: 59 anos, HbA1c média: 7,27%.	Entre 1000 e 1500 mg/dia. Média de tempo: 1 e 3 anos.	< 148 pmol/L: deficiente, limite: entre 148 e 211 pmol/L.	DVB <sub>12</sub> = NDP.	DVB <sub>12</sub> : 2,15% dos pacientes, 11,59% de NDP e ↑ dose de metformina.
Huynh DT, Nguyen NT, Do MD (2024).	Vietnã.	156 pacientes com DM <sub>T2</sub> .	Ambos os sexos, média de idade: 56,3 anos, HbA1c média: 7,6%.	1000 mg/dia. Média de tempo: 4 anos.	< 300 pg/ml= deficiente.	Concentrações normais de folato.	DVB <sub>12</sub> : 18,6% dos pacientes. DVB <sub>12</sub> : ↑ dose de metformina.
Jung C, Park S, Kim H (2025).	Coréia do Sul.	11.200 pacientes com DM <sub>T2</sub> .	Ambos os sexos, média de idade: 65 anos.	Dose não especificada. Média de tempo: ≥ 4 meses.	Não especificado.	Ambos os sexos e faixas etárias = risco aumentado.	Uso concomitante de IBP e metformina ↑ em 18% a DVB <sub>12</sub> .
Mahmoud <i>et al.</i> (2025).	Líbia.	295 pacientes com DM <sub>T2</sub> em uso da metformina e 71 pacientes sem metformina.	Ambos os sexos, média de idade: 50,79 anos e HbA1c média: 8,8%.	500 mg, 850 mg e 1000 mg. Tempo: entre 1 e 10 anos.	↑ 300 pg/mL= normal, entre 200 e 300 pg/mL= limite e ↓ 200 pg/mL= deficiente.	Faixa etária 30 a 50 anos= deficiência limítrofe ↑.	DVB <sub>12</sub> : 23,84% dos pacientes em uso da metformina.  Deficiência mais grave: em 70+.
Phan HH, Nguyen ATT, Do MD (2025).	Vietnã.	145 pacientes com DM <sub>T2</sub> .	Ambos os sexos, média de idade: 61,5 anos e HbA1c média: 8,1%.	1700 mg/dia. Média de tempo: 10 anos.	< 300 pg/mL= deficiente.	Metformina: HbA1c ↓.  Sem evidências de NDP.	DVB <sub>12</sub> : 22,1% dos pacientes. DVB <sub>12</sub> : ↑ duração DM <sub>T2</sub> , tempo de uso e dose de metformina.

Rojbi <i>et al.</i> (2023).	Tunísia.	120 pacientes com DM <sub>T2</sub> em uso de metformina e 80 pacientes sem metformina.	Ambos os sexos, média de idade: 59,01 e HbA1c média: 8,51%.	1816 mg/dia. Média de tempo: 7,37 anos.	↑ 300 pg/mL= normal, entre 200 e 300 pg/mL= limite e ↓ 200 pg/mL= deficiente.	↓ Vitamina b <sub>12</sub> = anemia e macrocitose.  Maior evidência de NDP no grupo com metformina.	DVB <sub>12</sub> : 6% dos pacientes. ↑ dose e duração do tratamento com metformina= ↓ vitamina b <sub>12</sub> .
Yadav <i>et al.</i> (2023).	Nepal.	330 pacientes com DM <sub>T2</sub> .	Ambos os sexos. Idades variadas.	Não especificado.	Não especificado.	DVB <sub>12</sub> : ↑ Homens.	DVB <sub>12</sub> : 10% dos pacientes.
Yang <i>et al.</i> (2023).	China.	37.052 pacientes com DM <sub>T2</sub> em uso de metformina e 12.653 pacientes sem metformina.	Ambos os sexos, média de idade: 61,05 anos.	< 1,0 g/dia, entre 1,0 e 2,0 g/dia e > 2,0 g/dia. Média de tempo: 6,36 anos.	Não especificado.	Metformina associada a maior risco de hospitalização por NDP em DM <sub>T2</sub> .  Efeito mais forte em pacientes mais jovens.	NDP: 3,9% dos pacientes. Com suplementação de vitamina B <sub>12</sub> ↓ risco de NDP associado à metformina.

DM<sub>T2</sub>: diabetes mellitus tipo 2; DVB<sub>12</sub>: deficiência de vitamina b<sub>12</sub>; NDP: neuropatia diabética periférica; IBP: inibidor da bomba de prótons.

Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Os artigos selecionados nesta revisão apresentam, de forma concisa, dados que indicam uma associação entre o uso prolongado de metformina e a redução das concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub> em pacientes com diabetes tipo 2. As informações descritas na tabela 1 servem como base para o desenvolvimento e aprofundamento da discussão.

Diversas teorias têm sido discutidas sobre os mecanismos fisiológicos pelos quais a metformina pode influenciar as concentrações séricas de cobalamina. Essa questão ainda não está completamente esclarecida, mas as explicações com maior respaldo científico foram descritas por Al-Fawaeir e Al-Odat (2022), que relataram em seu estudo que a biguanida pode afetar a absorção intestinal, interferindo na ligação do complexo fator intrínseco-vitamina B<sub>12</sub> à cubilina (proteína receptora), processo dependente de cálcio. É possível que a metformina altere a biodisponibilidade do cálcio no íleo terminal e modifique o potencial elétrico da membrana intestinal.

De forma compatível, Sayedali, Yalin e Yalin (2023) demonstraram que a metformina pode antagonizar o cátion cálcio, impedindo a ligação do complexo fator intrínseco-B<sub>12</sub> à sua proteína receptora. Além disso, sugere-se que o fármaco possa conferir carga positiva à superfície da membrana do receptor de cubilina, fazendo com que os cátions de cálcio sejam repelidos e resultando na má absorção de cobalamina. Esses achados indicam que a interação entre metformina e vitamina B<sub>12</sub> envolve múltiplos processos metabólicos e estruturais induzidos pelo fármaco, contribuindo para a redução das concentrações séricas da vitamina.

Segundo Phan, Nguyen e Do (2025), pacientes com diagnóstico mais antigo de DM<sub>T2</sub> apresentam maior probabilidade de concentrações séricas reduzidas de vitamina B<sub>12</sub>, possivelmente devido ao uso prolongado de metformina. De forma consistente, Al Quran *et al.* (2023) e Baig, Khan e Rizwan (2022) identificaram os maiores índices de deficiência de cobalamina em usuários contínuos do medicamento, evidenciando que a duração do tratamento influencia significativamente a absorção e o metabolismo da vitamina. Em concordância, Sepassi *et al.* (2025) observaram uma relação inversamente proporcional entre o tempo de tratamento e as concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub>, sugerindo um efeito cumulativo da metformina e destacando a importância do monitoramento regular.

A dosagem de metformina administrada também foi amplamente discutida na literatura. Al Saeed e Baraja (2021) observaram que pacientes que utilizavam doses superiores a 1000 mg/dia apresentavam maior redução das concentrações séricas de

cobalamina em comparação àqueles que faziam uso de até 1000 mg/dia. Além disso, Huynh, Nguyen e Do (2024) evidenciaram que, para cada incremento de 1 mg na dose média (1000 mg/dia), o risco de deficiência de vitamina B<sub>12</sub> aumentava 0,2%. Resultados semelhantes foram relatados por Ismail (2023), que associou estatisticamente doses mais elevadas do medicamento a uma maior probabilidade de deficiência, indicando uma relação dose-dependente. Esses resultados reforçam que, não apenas o tempo de uso, mas também as doses de metformina administradas estão diretamente ligadas ao estado nutricional da vitamina B<sub>12</sub>, ampliando a probabilidade de sua diminuição.

Ademais, Mahmoud *et al.* (2025) indicaram que pacientes com idade média superior a 70 anos e uso prolongado de metformina apresentam maior propensão à deficiência de cobalamina. De forma semelhante, Hurley-Kim *et al.* (2023) também associaram idades mais avançadas a uma expressiva vulnerabilidade à hipovitaminose B<sub>12</sub>, especialmente em pacientes com mais de uma década de tratamento. Essa relação possivelmente está relacionada à redução da absorção gastrointestinal de vitaminas, à ingestão alimentar inadequada e ao uso crônico de hipoglicemiantes por idosos com diabetes tipo 2.

Além disso, Yadav *et al.* (2023) relataram que, entre os 33 indivíduos com menores concentrações de cobalamina, o sexo masculino (81,82%) apresentou maior suscetibilidade à deficiência em comparação ao sexo feminino (18,18%). No entanto, Asghar *et al.* (2024) observaram o contrário, registrando maior prevalência de hipovitaminose B<sub>12</sub> no sexo feminino. Diante dessas divergências, pode-se inferir que o sexo isoladamente não constitui um fator determinante, uma vez que sua influência ainda não está completamente esclarecida, tornando necessários novos estudos que avaliem de forma mais detalhada a relação entre sexo e deficiência de vitamina B<sub>12</sub>.

Embora alguns artigos incluídos nesta revisão tenham mencionado fatores como dieta e comorbidades, nenhum dos achados apresentou significância estatística como potencializador da deficiência de cobalamina induzida pela metformina. Fernandes *et al.* (2024) observaram que veganos e indivíduos com dietas de baixo consumo de produtos de origem animal apresentam concentrações reduzidas de vitamina B<sub>12</sub>, podendo esse fator, isoladamente, aumentar a vulnerabilidade à hipovitaminose.

Além disso, Dahal *et al.* (2025) e Yadav *et al.* (2024) relataram que a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> pode agravar algumas comorbidades, influenciando

alterações lipídicas, como a elevação dos triglicerídeos, e contribuindo para o aumento da homocisteína, substância associada à disfunção endotelial e ao desenvolvimento de hipertensão arterial. Dessa forma, os achados indicam que não são as comorbidades que potencializam a ação da metformina, mas sim a redução de vitamina B<sub>12</sub> induzida pelo fármaco, que pode contribuir para a intensificação das alterações metabólicas e, conseqüentemente, para o aumento do risco cardiovascular.

Os inibidores da bomba de prótons (IBP), como omeprazol, lansoprazol e pantoprazol, são medicamentos que inibem o sistema enzimático H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase gástrico, reduzindo a secreção de ácido clorídrico pelo estômago. Esses fármacos são amplamente prescritos para o tratamento de condições como síndrome de Zollinger-Ellison, refluxo e esofagite, sendo utilizados diariamente por muitos indivíduos (Andrawes *et al.*, 2025).

De acordo com Jung C, Park S, Kim H (2025), o uso concomitante de IBP e metformina aumentou em 18% o risco de deficiência de vitamina B<sub>12</sub> em comparação àqueles tratados apenas com metformina. Essa interação pode potencializar o efeito da biguanida, uma vez que a redução da produção de suco gástrico pelos IBP compromete a liberação de cobalamina a partir da alimentação. Assim, o uso simultâneo desses medicamentos pode contribuir para uma redução ainda maior da absorção intestinal da vitamina B<sub>12</sub>.

Tem sido amplamente discutido que algumas manifestações clínicas, como neuropatia diabética periférica e anemia, estão associadas à deficiência de vitamina B<sub>12</sub> em pacientes que fazem uso crônico de metformina. A NDP é uma complicação crônica da diabetes mellitus, caracterizada pelo dano aos nervos dos membros superiores e inferiores, podendo causar formigamento, dor, e, em casos graves, amputações, impactando o bem-estar dos pacientes (Galiero *et al.*, 2023).

Nesse contexto, Yang *et al.* (2023) observaram que usuários de metformina apresentam maior risco de NDP em comparação àqueles que não utilizaram o medicamento; entretanto, essa associação foi estatisticamente significativa apenas em pacientes submetidos a tratamento prolongado (superior a dois anos), nos quais o risco de desenvolvimento da doença aumentou em 84%. Por outro lado, Gao *et al.* (2023) relataram que a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> induzida pela metformina não constitui um fator independente para o desenvolvimento de NDP, sendo um processo complexo que envolve múltiplos agentes, como a duração da diabetes mellitus,

resistência à insulina e controle glicêmico inadequado. Esses resultados indicam que são necessários novos estudos para aprofundar a compreensão dessa relação.

Em paralelo, Rojbi *et al.* (2023) evidenciaram que a deficiência de vitamina B<sub>12</sub> induzida pela metformina está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de anemia e à elevação do volume corpuscular médio, sugerindo a presença de anemia macrocítica. Donnelly *et al.* (2020) encontraram resultados semelhantes e acrescentaram que o risco de anemia aumenta já nos primeiros seis meses de uso da biguanida, embora os mecanismos exatos responsáveis pela redução das concentrações de hemoglobina ainda não estejam totalmente esclarecidos. Diante disso, torna-se necessária atenção aos índices hematológicos e monitoramento constante desses parâmetros, uma vez que a deficiência de cobalamina interfere na síntese de DNA e compromete a eritropoiese, podendo levar a alterações neurológicas irreversíveis, características da anemia megaloblástica (Qi *et al.*, 2024).

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão evidencia que a suplementação de vitamina B<sub>12</sub> é eficaz no tratamento da deficiência induzida pela metformina, além de demonstrar melhora na neuropatia diabética periférica, reduzindo o risco de seu desenvolvimento. Ademais, Infante *et al.* (2021) destacam que, embora não existam protocolos previamente estabelecidos quanto à dose diária necessária de cobalamina, a suplementação se mostra eficaz na redução de danos e é recomendada sempre que se mostrar necessária em casos de deficiência. Dessa forma, torna-se clinicamente relevante que pacientes com diabetes tipo 2 em uso crônico de metformina realizem rastreio periódico e mantenham seus exames laboratoriais atualizados.

Apesar de abordar um tema relevante, a presente revisão apresenta diversas limitações importantes. Em primeiro lugar, a maioria dos estudos selecionados nas bases de dados utilizava desenho transversal, o que não permite uma análise mais detalhada sobre como a metformina reduz as concentrações séricas de vitamina B<sub>12</sub>. Outro ponto que restringe a generalização dos achados para outras populações é que nenhum dos artigos foi realizado em contexto ocidental. Além disso, diversos estudos não avaliaram marcadores importantes da deficiência de cobalamina, como homocisteína e ácido metilmalônico, que poderiam indicar alterações metabólicas antes da redução das concentrações da vitamina. Por fim, a escolha de incluir apenas artigos publicados nos últimos cinco anos, embora tenha conferido atualidade à pesquisa, limitou ainda mais a gama de evidências disponíveis.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, observou-se que, apesar de a metformina se mostrar eficaz no tratamento da DM<sub>T2</sub>, seu uso prolongado pode reduzir a absorção de cobalamina, resultando em concentrações baixas da vitamina no organismo e aumentando a suscetibilidade a problemas de saúde, como anemia e neuropatia diabética periférica. Trata-se de um processo multifatorial, no qual diversos fatores de risco adicionais estão relacionados ao desenvolvimento e à potencialização dessa deficiência, cujos mecanismos fisiológicos ainda necessitam de investigação mais detalhada. Nesse contexto, destaca-se a necessidade de novos estudos capazes de estabelecer relações de causalidade com maior precisão. Ressalta-se, ainda, a importância do acompanhamento periódico das concentrações de cobalamina em indivíduos que utilizam o fármaco de forma crônica, permitindo a identificação precoce da hipovitaminose e sua suplementação, quando necessária. Dessa forma, a presente revisão literária possibilitou compreender e avaliar a influência da metformina sobre as concentrações de vitamina B<sub>12</sub> em pacientes diabéticos tipo 2.

## REFERÊNCIAS

AL QURAN, Thekrai; KHADER, Ateka; ALLAN, Hadeel; AL-MOMANI, Rua'a; AQEL, Hamzeh T.; ALSALEH, Mu'taz; BATAINEH, Ziad. **Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients taking metformin, a cross-sectional study in primary healthcare.** *Frontiers in Endocrinology*, [s.l.], v. 14, 4 set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1226798>. Acesso em: 10 set. 2025.

AL SAEED, Roqaih R.; BARAJA, Muneera A. **Vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus using metformin and the associated factors in Saudi Arabia.** *Saudi Medical Journal*, [s. l.], vol. 42, nº 2, p. 161–165, 9 fev. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.15537/smj.2021.2.25693>. Acesso em: 11 set. 2025.

AL-FAWAEIR, Saad; AL-ODAT, Ibrahim. **Influence of metformin intake on serum vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus.** *PLOS ONE*, [s. l.], vol. 17, no 12, p. e0279740, 30 dez. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279740>. Acesso em: 10 set. 2025.

ANKAR, Alex; KUMAR, Anil. **Vitamin B12 Deficiency.** *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

ANDRAWES, Monica; ANDRAWES, Wessam; DAS, Abhishek; SIAU, Keith. **Proton Pump Inhibitors (PPIs)-An Evidence-Based Review of Indications, Efficacy, Harms, and Deprescribing.** *Medicina* (Kaunas, Lithuania), [s. l.], vol. 61, no. 9, 31 Aug. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/medicina61091569>. Acesso em: 31 out. 2025.

ASGHAR, Shoaib; TANVIR, Haider; RIAZ, Asad; EJAZ, Muhammad Hamza; AKRAM, Mamuna; CHOWDHURY EVAN, Al Muktadir; SHAHID, Salman. **Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin Therapy: A Cross-Sectional Study.** *Cureus*, [s. l.], vol. 16, nº 10, p. e72184, out. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.72184>. Acesso em: 29 out. 2025.

BAIG, Fraz Ahmed; KHAN, Saad; RIZWAN, Amber. **Frequency of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetic Patients Taking Metformin.** *Cureus*, [s. l.], 7 mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.22924>. Acesso em: 10 set. 2025.

BAILEY, C. J. **Metformin: Therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes.** *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v. 26, n. S3, p. 3–19, 24 ago. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38784991/>. Acesso em: 30 mar. 2025.

BUZZETTI, Raffaella; TUOMI, Tiinamaija; MAURICIO, Didac; PIETROPAOLO, Massimo; ZHOU, Zhiguang; POZZILLI, Paolo; LESLIE, Richard David. **Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel.** *Diabetes*, [s. l.], v. 69, n. 10, p. 2037–2047, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>. Acesso em: 12 mai. 2025.

DAHAL, Suresh; BHATTACHARJEE, Debashis; KAUSHIK, Anshika; KASAUDHAN, Sapana; SARASWATHY, Kallur Nava; DEVI, Naorem Kiranmala; MITRA, Ram Prasad; PANDEY, Ranjita; DHAMIJA, Rajinder Kumar; KRISHAN, Kewal; CHAUDHARY, Vineet. **Micronutrient Deficiencies and Association with Hypertension: The Role of Folate, Vitamin B12, and Homocysteine.** *American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council*, [s. l.], vol. 37, no. 9, p. e70143, Sep. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajhb.70143>. Acesso em: 31 out. 2025.

DONNELLY, Louise A; DENNIS, John M; COLEMAN, Ruth L; SATTAR, Naveed; HATTERSLEY, Andrew T; HOLMAN, Rury R; PEARSON, Ewan R. **Risk of Anemia with Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study.** *Diabetes care*, [s. l.], vol. 43, no. 10, p. 2493–2499, Oct. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc20-1104>. Acesso em: 31 out. 2025.

DU, Mingyan; LI, Shuai; JIANG, Jiaqi; et al. **Advances in the pathogenesis and treatment strategies for type 1 diabetes mellitus.** *International Immunopharmacology*, v. 148, p. 114185, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39893858/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

FERNANDES, Sávio; OLIVEIRA, Leandro; PEREIRA, Alda; COSTA, Maria do Céu; RAPOSO, António; SARAIVA, Ariana; MAGALHÃES, Bruno. **Exploring Vitamin B12 Supplementation in the Vegan Population: A Scoping Review of the Evidence.** *Nutrients*, [s. l.], vol. 16, no 10, 10 maio 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu16101442>. Acesso em: 31 out. 2025.

GALIERO, Raffaele; CATURANO, Alfredo; VETRANO, Erica; BECCIA, Domenico; BRIN, Chiara; ALFANO, Maria; DI SALVO, Jessica; EPIFANI, Raffaella; PIACEVOLE, Alessia; TAGLIAFERRI, Giuseppina; ROCCO, Maria; IADICICCO, Ilaria; DOCIMO, Giovanni; RINALDI, Luca; SARDU, Celestino; SALVATORE, Teresa; MARFELLA, Raffaele; SASSO, Ferdinando Carlo. **Peripheral Neuropathy in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Diagnostic Options.** *International Journal of Molecular Sciences*, [s. l.], vol. 24, no. 4, 1 Feb. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms24043554>. Acesso em: 31 out. 2025.

GAO, Leili; RAN, Xingwu; LIU, Xuejun; SHEN, Xingping; CHEN, Shuchun; LIU, Fuqiang; ZHAO, Dong; BI, Yan; SU, Qing; LU, Yao; LEI, Minxiang; WANG, Yanfang; JI, Linong. **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*, [s. l.], vol. 15, no 9, p. 765–776, 13 set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13428>. Acesso em: 9 set. 2025.

HU, Jingyi; ZHANG, Rong; ZOU, Hailan; XIE, Lingxiang; ZHOU, Zhiguang; XIAO, Yang. **Latent autoimmune diabetes in adults (LADA): from immunopathogenesis to immunotherapy.** *Frontiers in Endocrinology*, [s. l.], v. 13, p. 917169, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.917169>. Acesso em: 12 mai. 2025.

HURLEY-KIM, Keri; VU, Chuong Hoang; DAO, Nhat Minh; TRAN, Lam Chau; MCBANE, Sarah; LEE, Joyce; SEPASSI, Aryana. **Effect of Metformin Use on Vitamin B12 Deficiency Over Time (EMBER): A Real-World Evidence Database Study.** *Endocrine Practice*, [s. l.], vol.

29, no. 11, p. 862–867, 1 nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.013>. Acesso em: 29 out. 2025.

HUYNH, Dat Tan; NGUYEN, Ngoc Thi; DO, Minh Duc. **Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A cross-sectional study.** *PLOS ONE*, [s. l.], vol. 19, no. 4, p. e0302500, 25 Apr. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302500>. Acesso em: 9 set. 2025.

INFANTE, Marco; LEONI, Martina; CAPRIO, Massimiliano; FABBRI, Andrea. **Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind.** *World Journal of Diabetes*, [s. l.], vol. 12, no. 7, p. 916–931, 15 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i7.916>. Acesso em: 31 out. 2025.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Diabetes facts & figures*. 2025. Disponível em: <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>. Acesso em: 16 mar. 2025.

ISMAIL, Serwan Mohammed. **Does metformin in different doses cause vitamin B12 deficiency? A cross-sectional study.** *Cellular and Molecular Biology*, [S.l.], v. 69, n. 2, p. 45–51, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.14715/cmb/2023.69.2.8>. Acesso em: 29 out. 2025.

JANEZ, A. et al. **Hybrid Closed-Loop Systems for the Treatment of Type 1 Diabetes: A Collaborative, Expert Group Position Statement for Clinical Use in Central and Eastern Europe.** *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, v. 12, n. 12, p. 3107–3135, dez. 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8586062/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

JUNG, Choungwon; PARK, Soyoun; KIM, Hyunah. **Concomitant use of metformin and proton pump inhibitors increases vitamin B12 deficiency risk in type 2 diabetes.** *Journal of Diabetes Investigation*, [s. l.], vol. 16, no. 6, p. 1020–1027, 4 Jun. 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jdi.70037>. Acesso em: 10 set. 2025.

LENDE, M.; RIJHSINGHANI, A. **Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 24, p. 9573, 21 dez. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371325/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

LYRA, Ruy; ALBUQUERQUE, Luciano; CAVALCANTI, Saulo; TAMBASCIA, Marcos; SILVA JÚNIOR, Wellington S.; BERTOLUCI, Marcello. **Manejo da terapia antidiabética no DM2.** *Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes*. [S. l.]: Conectando Pessoas, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.29327/5412848.2024-7>. Acesso em: 29 mar. 2025.

MAHMOUD, Sahar H.; ELFARGANI, Fatma R.; MOHAMED, Nagwa; ALHAMDI, Fiaza A. **Impact of Metformin Therapy on Vitamin B12 Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus.** *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, [s. l.], vol. 8, no. 3, 14 May 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/edm2.70049>. Acesso em: 9 set. 2025.

NIU, Fanglin; LIU, Wenxuan; REN, Yuanyuan; et al.  **$\beta$ -cell neogenesis: a rising star to rescue diabetes mellitus.** *Journal of Advanced Research*, v. 62, p. 71–89, 2023.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11331176/>. Acesso em: 16 mar. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. *Diabetes*. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 29 mar. 2025.

PALMER, S. C. ET AL. **Sodium-glucose cotransporter protein-2 (sglt-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (glp-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.** *BMJ*, P. M4573, 13 JAN. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441402/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

PHAN, Hen Huu; NGUYEN, An Thuy Thi; DO, Minh Duc. **Association between vitamin B 12 deficiency and metformin use in type 2 diabetic patients: a cross-sectional study in a South Vietnam tertiary hospital.** *BMJ Open*, [s. l.], vol. 15, no. 5, p. e100672, 14 May 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-100672>. Acesso em: 11 set. 2025.

QI, J., LI, Y., DUAN, L., & SHI, Y. (2024). **Analysis of cognitive dysfunction and its influencing factors in patients with megaloblastic anemia.** *MEDS Clinical Medicine*, [N.p.], vol. 5, no. 3, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.23977/medsc.2024.050311>. Acesso em: 12 set. 2025.

RASMUSSEN, Louise; POULSEN, Charlotte Wolff; KAMPMANN, Ulla; SMEDEGAARD, Stine Bech; OVESEN, Per Glud; FUGLSANG, Jens. **Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus.** *Nutrients*, v. 12, n. 10, p. 3050, 6 out. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33036170/>. Acesso em: 29 mar. 2025.

ROJBI, Imen; KALTHOUM, Mehdi; MEKNI, Sabrine; BOUZID, Kahena; KHIARI, Karima; BEN NACEF, Ibtissem. **Vitamin B12 levels in type 2 diabetic patients on Metformin compared to those never on Metformin: a cross-sectional study in Tunisia.** *La Tunisie medicale*, [s. l.], vol. 101, no. 4, p. 433–439, 5 Apr. 2023. Disponível em: <https://latunisiemedicale.com/index.php/tunismed/article/view/4253>. Acesso em: 07 set. 2025.

SAYEDALI, Ehsan; YALIN, Ali Erdinç; YALIN, Serap. **Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes.** *World Journal of Diabetes*, v. 14, n. 5, p. 585-593, 15 maio 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10236989/>. Acesso em: 31 out. 2025.

Sepassi, A., Wang, J., Yankowski, S., Enkoji, A., Okenwa, M., Morello, C. M., & Hurley-Kim, K. (2025). **Associations between long-term metformin use, the risk of vitamin B12 deficiency, and neuropathy: An All of Us research Program study.** *Diabetes Research and Clinical Practice*, 228, 112424. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112424>. Acesso em: 24 out. 2025.

SILVA, Raulino Sabino da; SCHRAMM, Joyce Mendes de Andrade. **Prevalência de diabetes mellitus e suas complicações e caracterização das lacunas na atenção à saúde a partir da triangulação de pesquisas.** *Cadernos de Saúde Pública*, v. 37,

n. 5, e00076120, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00076120>. Acesso em: 16 mar. 2025.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Sociedade Brasileira de Diabetes*. 2024. Disponível em: <https://diabetes.org.br/>. Acesso em: 28 mar. 2025.

STEHOUWER, Coen D. A. et al. **The diagnosis and management of type 2 diabetes: A concise review**. *Journal of Internal Medicine*, v. 293, n. 1, p. 129–148, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10163139/>. Acesso em: 23 mar. 2025.

TANG, Shan-Shan; ZHAO, Xue-Fei; AN, Xue-Dong; SUN, Wen-Jie; KANG, Xiao-Min; SUN, Yu-Ting; JIANG, Lin-Lin; GAO, Qing; LI, Ze-Hua; JI, Hang-Yu; LIAN, Feng-Mei. **Classification and identification of risk factors for type 2 diabetes**. *World Journal of Diabetes*, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 100371, 15 fev. 2025. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11718467/>. Acesso em: 25 mar. 2025.

TEMOVA RAKUŠA, Žane; ROŠKAR, Robert; HICKEY, Neal; GEREMIA, Silvano. **Vitamin B12 in Foods, Food Supplements, and Medicines- A Review of Its Role and Properties with a Focus on Its Stability**. *Molecules*. Basel, Switzerland, [N.p.], vol. 28, no. 1, 28 Dec. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules28010240>. Acesso em: 20 nov. 2025.

YADAV, Anil; JYOTI, Sabita; MEHTA, Ram Kumar; PARAJULI, Surya Bahadur. **Vitamin B12 Deficiency among Metformin Treated Type 2 Diabetic Mellitus Patients Visiting the Department of Medicine of a Tertiary Care Centre**. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association*, [s. l.], vol. 61, no. 267, p. 861–863, 1 Nov. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.31729/jnma.8340>. Acesso em: 12 set. 2025.

YADAV, Naval Kishor. **Association of Serum Lipids and Vitamin B12 in Subjects with type 2 Diabetes Mellitus Article History**. *Original Article JKISTMC*, [s. l.], vol. 12, no. 12, p. 23–28, Jul. 2024. Disponível em: <https://www.jkistmc.org.np/jkistmc/index.php/JKISTMC/article/view/300>. Acesso em: 31 out. 2025.

YANG, Ruotong; YU, Huan; WU, Junhui; CHEN, Hongbo; WANG, Mengying; WANG, Siyue; QIN, Xueying; WU, Tao; WU, Yiqun; HU, Yonghua. **Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing, China**. *Frontiers in Endocrinology*, [s. l.], vol. 14, 28 Feb. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1082720>. Acesso em: 08 set. 2025.

YE, Wenrui; LUO, Cong; HUANG, Jing; LI, Chenglong; LIU, Zhixiong; LIU, Fangkun. **Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis**. *BMJ*, v. 377, e067946, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35613728/>. Acesso em: 23 mar. 2025.