

مقایسه سطح اسید فولیک و ویتامین B12 در بیماران دیابتی تحت درمان با متفورمین با مصرف کنندگان سایر داروهای ضد دیابت و انسولین

علیرضا جهانشاهی^۱، لایلا یزدان پناه^۲، حاجیه شهبازیان^{۳*}،
بهناز ورامینیان^۴، سید محمود لطیفی^۵

چکیده

زمینه و هدف: این مطالعه جهت مقایسه اثر متفورمین بر سطح اسید فولیک سرم و ویتامین B12 مبتلایان به دیابت نوع دو انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه اپیدمیولوژیک تحلیلی (مورد-شاهدی) در بیماران مراجعه کننده به کلینیک دیابت بیمارستان گلستان اهواز در سال ۹۲-۱۳۹۱ انجام شد. بیماران که بیش از یک سال تحت درمان با متفورمین بودند به عنوان گروه مورد و بیماران تحت درمان با سایر داروهای پایین آورنده قند خون و انسولین به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. از این بیماران یک نمونه خون ناشتا (۱۲ ساعت بعد از نخوردن غذا) اخذ و سطح سرمی ویتامین B12 و فولیک اسید در آنها اندازه گیری شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات به کمک نرم افزار SPSS17 انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه گروه مورد شامل ۲۰ (۱۴ نفر زن و ۶ نفر مرد) با متوسط سن $53/75 \pm 9/32$ سال و گروه شاهد نیز شامل ۲۰ نفر بودند. تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر میانگین سطح سرمی B12 و اسید فولیک یافت نشد. (p به ترتیب ۰/۱۹ و ۰/۸) بین سن بیماران و میزان اسید فولیک (p=۰/۴۷) و ویتامین B12 (p=۰/۷۶) همچنین مدت بیماری ارتباطی مشاهده نگردید. میانگین سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین B12 در زنان و مردان گروه متفورمین و سایر داروها تفاوتی نشان نداد (به ترتیب ۰/۰۷ و P=۰/۷).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه ارتباطی بین مصرف متفورمین با میانگین سطح سرمی B12 و اسید فولیک دیده نشد. سن، مدت بیماری، طول مدت مصرف متفورمین، دوزاژ متفورمین مصرفی و BMI (نمایه توده بدنی) تاثیری در سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک نداشت.

کلید واژگان: دیابت، متفورمین، اسید فولیک، ویتامین B12.

۱-استادیار گروه غدد و متابولیسم.

۲-پزشک عمومی، دانشجوی دکتری تخصصی پژوهشی

۳-استاد گروه غدد و متابولیسم.

۴-متخصص داخلی.

۵-مری گروه آمار.

۱-۵ پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

* نویسنده مسؤل:

حاجیه شهبازیان؛ پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۶۱۳۳۳۶۹۵۳۹

Email:

hjb_shahbazian@yahoo.com

مقدمه

دیابت یک بیماری شایع متابولیک در سراسر جهان می‌باشد که با عوارض مختلفی از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی، نوروپاتی و عوارض قلبی عروقی همراه است و به عنوان عامل مهم مرگ و میر در آینده نیز مطرح می‌باشد. در حال حاضر در مان دیابت به صورت تغییر شیوه زندگی (تغذیه مناسب و ورزش)، داروهای خوراکی و تزریق انواع انسولین می‌باشد (۱). چند گروه مختلف داروی خوراکی در دسترس می‌باشد که داروی متفورمین از دسته دارویی بیگوانیدها در حال حاضر اغلب به عنوان خط اول درمان در تیپ ۲ دیابت توصیه می‌شود و جزو معدود داروهای پایین‌آورنده قند خون است که موربیدیتی و مورتالیتی قلبی عروقی را کاهش می‌دهد. این دارو از طریق کاهش گلوکونئوژنز کبدی و افزایش مصرف محیطی گلوکز اثر می‌کند. از طرفی متفورمین می‌تواند باعث اختلال در جذب ویتامین B12 و کاهش سطح اسید فولیک گردد که در نتیجه باعث افزایش غلظت هموسیستین می‌شود که خود عاملی برای افزایش بیماری‌های قلبی عروقی و سکته‌های مغزی می‌باشد. اثر متفورمین بر افزایش حساسیت به انسولین نیز به صورت مستقیم می‌تواند باعث افزایش سطح هموسیستین شود (۲، ۳). مطالعات قبلی اثرات مفید متفورمین را در کاهش عوارض دیابت نشان داده‌اند لذا این دارو بیش از هر داروی دیگر پایین‌آورنده قند خون در ایالات متحده مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات قبلی شیوع کمبود ویتامین B12 را تا ۵۲-۹٪ در مصرف‌کنندگان متفورمین گزارش کرده‌اند. به طوری که با قطع مصرف دارو در نیمی از بیماران سطح ویتامین B12 به نرمال برگشته است (۴، ۵). بعضی محققان توصیه به غربالگری سطح ویتامین B12 در مصرف‌کنندگان متفورمین داشته‌اند و تزریق B12 را برای جبران این وضعیت به کار برده‌اند ولی این مسئله مورد تایید رسمی جامعه پزشکی و سرویس‌های پیشگیری ایالات متحده نمی‌باشد (۵). به علت شیوع بالای دیابت و مصرف داروی متفورمین توسط گروه بزرگی از

افراد دیابتی در کشور ما، در این مطالعه سطح اسید فولیک و ویتامین B12 در بیماران دیابتی تحت درمان با متفورمین و مصرف‌کنندگان سایر داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون و انسولین را در بیماران دیابتی مراجعه‌کننده به کلینیک دیابت بیمارستان گلستان اهواز در سال ۹۲-۱۳۹۱ بررسی نمودیم.

روش بررسی

این مطالعه اپیدمیولوژیک تحلیلی، مقطعی (مورد-شاهدی) بر روی بیماران مبتلا به دیابت مراجعه‌کننده به بیمارستان گلستان اهواز در سال ۹۲-۱۳۹۱ انجام شد. در این مطالعه بیماران دیابتی نوع دو که بیش از یک سال تحت درمان با متفورمین بوده‌اند به عنوان گروه مورد و بیماران تحت درمان با سایر داروهای خوراکی پایین‌آورنده قند خون و انسولین به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. از تمامی بیماران رضایت نامه کتبی گرفته شد و مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز مورد تایید قرار گرفت. برای هر بیمار پرسشنامه‌ای تهیه شد و اطلاعات پایه شامل سن، جنس، قد، وزن، BMI، طول مدت بیماری، مدت زمان مصرف متفورمین یا سایر رژیم‌های درمانی و دوز مصرفی ثبت شد. بیمارانی که دارای اختلالات گوارشی، کبدی، عمل جراحی معده، زخم معده، اختلالات روده، بیماری‌های انگلی یا عفونت‌های میکروبی، رژیم گیاه خواری که در آن از هیچ منبع حیوانی استفاده نمی‌شود، سوختگی‌ها، هپاتیت، عفونت، التهاب، سرطان‌ها، جراحی، مشکلات سوءجذب مثل بیماری سلیاک بودند یا مصرف الکل، داروهای آنتی‌اسید، داروهای شیمی درمانی و سایر داروهای موثر بر سطح ویتامین B12 و فولیک اسید (از جمله مکمل‌های غذایی و کلسیم) داشتند از لیست مطالعه خارج شدند. بیماران در دو گروه مطالعه از نظر جنس همسان بودند. از این بیماران یک نمونه خون ناشتا (۱۲ ساعت بعد از نخوردن غذا) اخذ و سطح سرمی ویتامین

تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه از نظر سطح سرمی B12 و اسیدفولیک نشان داده نشد (p به ترتیب ۰/۱۹ و ۰/۸). مقایسه سطح سرمی اسیدفولیک و ویتامین B12 به تفکیک سن، جنس، مدت زمان مصرف دارو به ترتیب در جدول ۲ و ۳ آورده شده است. بین سن بیماران و میزان اسیدفولیک ($P=0/47$) و B12 ($P=0/76$) ارتباط معنی داری مشاهده نشد. متوسط سطح سرمی اسیدفولیک در دو گروه در سه رده سنی پس از آنالیز واریانس دو طرفه با $p=0/57$ تفاوتی در دو گروه نشان نداد. به همین ترتیب این آنالیز برای جنس و مدت زمان مصرف دارو نیز تفاوتی نشان نداد. در زنان متوسط سطح سرمی اسیدفولیک و ویتامین B12 در گروه متفورمین و گروه سایر داروها تفاوتی نشان نداد (p به ترتیب ۰/۷ و ۰/۰۷). در مردان نیز تفاوتها معنی دار نبود (p به ترتیب ۰/۹۸ و ۰/۶). در سه رده سنی (≤ 50 و $51-60$ و >60) مقایسه متوسط سطح سرمی ویتامین B12 و اسیدفولیک در بازه زمانی مدت مصرف دارو (۲-۱، ۵-۲ و بیشتر از ۵ سال) در دو گروه متفورمین و سایر داروها تفاوت معنی داری نشان نداد. سطح سرمی اسیدفولیک اندازه گیری شده در هر دو گروه در طیف نرمال قرار داشت. سطح سرمی ویتامین B12 در ۱۹ نفر (۴۷/۵ درصد) افراد در گروه lower normal و در ۲۱ نفر (۵۲/۵ درصد) در گروه نرمال قرار داشت و هیچ یک در گروه کمبود قرار نگرفتند ($p=0/34$). ۴۰ درصد افرادی که متفورمین مصرف کرده بودند در وضعیت lower normal قرار داشتند در حالی که ۵۵ درصد افرادی که سایر داروها را مصرف کرده بودند در این گروه بودند ($p=0/34$). مقایسه میانگین سطح ویتامین B12 و اسیدفولیک بین دو گروه مورد مطالعه به تفکیک در نمودار ۱ و ۲ آمده است.

B12 و فولیک اسید در آنها اندازه گیری شد. این اندازه گیری با دستگاه vitamin B12 test system مارک AccuBind ساخت کشور آمریکا (کد محصول: ۳۰۰ - ۷۶۲۵) به روش ELISA انجام شد. سطح ویتامین B12 بالای ۳۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر نرمال وزیر ۲۰۸ پیکوگرم در میلی لیتر معادل کمبود deficiency و بین ۲۰۸-۳۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر معادل low normal تلقی شد و سطح نرمال اسیدفولیک ۱۶/۹-۱/۵ نانوگرم در میلی لیتر در نظر گرفته شد (۶). تجزیه و تحلیل اطلاعات به کمک نرم افزار SPSS17 و با استفاده از شاخص های میانگین، انحراف معیار، نسبت و ضریب همبستگی پیرسون انجام شد و از آنالیز واریانس دوطرفه جهت مقایسه میانگین های اسیدفولیک و ویتامین B12 با توجه به متغیرهای سن، جنس و مدت زمان مصرف دارو استفاده شد. سطح معنی داری برای کلیه آزمون های فوق ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۲۰ نفر بیمار دیابتی که بیش از یک سال تحت درمان با متفورمین بوده اند و ۲۰ نفر بیمار دیابتی که تحت درمان با سایر داروهای کنترل دیابت و انسولین بوده اند وارد مطالعه شدند. دو گروه از نظر جنسی همسان شده بودند و در هر گروه ۶ نفر مرد (۳۰ درصد) و ۱۴ نفر زن (۷۰ درصد) حضور داشتند. اطلاعات دموگرافیک هر دو گروه مورد مطالعه در جدول ۱ آمده است. آزمون آماری t مستقل با ($p=0/09$) تفاوت معنی داری را بین متوسط مدت بیماری در دو گروه نشان نداد. بنابراین بیماران دو گروه از نظر سن، مدت زمان بیماری و مصرف دارو تفاوتی نداشتند.

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک دو گروه مورد مطالعه

P	گروه متفورمین (مورد)	گروه سایر داروها (شاهد)	
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
۰/۹۸	۵۳/۷۵ \pm ۹/۳۲	۵۳/۷ \pm ۹/۹۵	سن
۰/۰۹	۶/۱ \pm ۴/۶	۹/۲ \pm ۶/۹	مدت بیماری (سال)
۰/۰۷	۴/۷ \pm ۳/۹	۷/۵ \pm ۵/۶	مدت زمان مصرف دارو (سال)
۰/۰۱۲	۲۵/۸۴ \pm ۲/۴	۲۸/۰۵ \pm ۲/۹	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)

جدول ۲: مقایسه سطح سرمی اسید فولیک به تفکیک سن، جنس، مدت زمان مصرف دارو

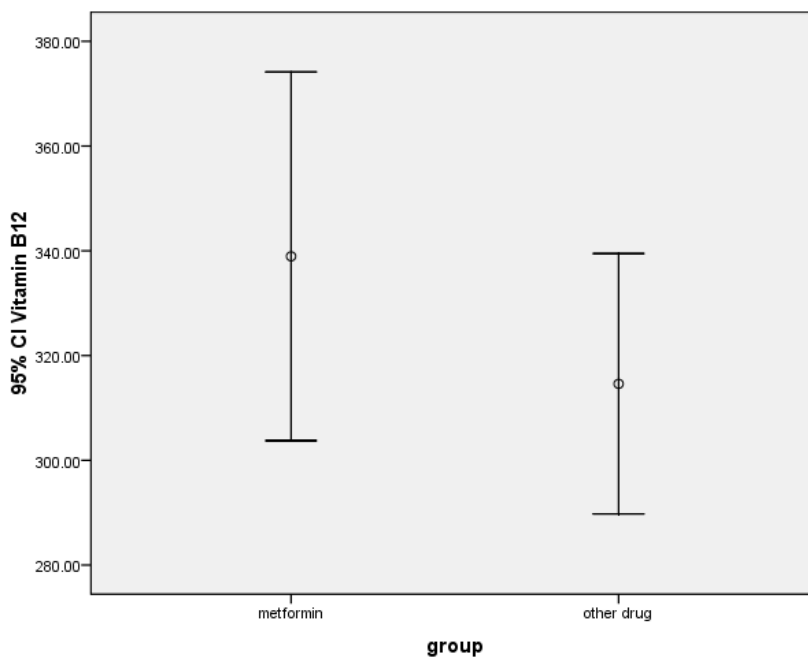
P	شاهد	مورد	دسته بندی	متغیر
۰/۵۷	۶/۶ \pm ۰/۷۹	۷/۳۵ \pm ۱/۱۹	≤ 50	سن (سال)
	۷/۲۷ \pm ۱/۲۳	۶/۶۳ \pm ۱/۱	۵۱-۶۰	
	۷/۶۷ \pm ۱/۲۴	۶/۹۴ \pm ۰/۸۲	۶۰+	
۰/۸۸	۷/۵۵ \pm ۱/۶۹	۷/۵۶ \pm ۱/۲۶	مرد	جنس
	۶/۹ \pm ۰/۷۸	۶/۸ \pm ۰/۹۵	زن	
۰/۴۶	۸/۰۲ \pm ۰/۸۱	۷/۴۱ \pm ۰/۹۸	۱-۲	مدت زمان مصرف دارو (سال)
	۷/۶۲ \pm ۱/۰۲	۶/۷۵ \pm ۱/۱۵	۲-۵	
	۶/۵ \pm ۰/۹۶	۶/۸ \pm ۱/۱۷	> ۵	

سطح اسید فولیک بر حسب نانوگرم در میلی لیتر (میانگین \pm انحراف معیار) بیان شده است.

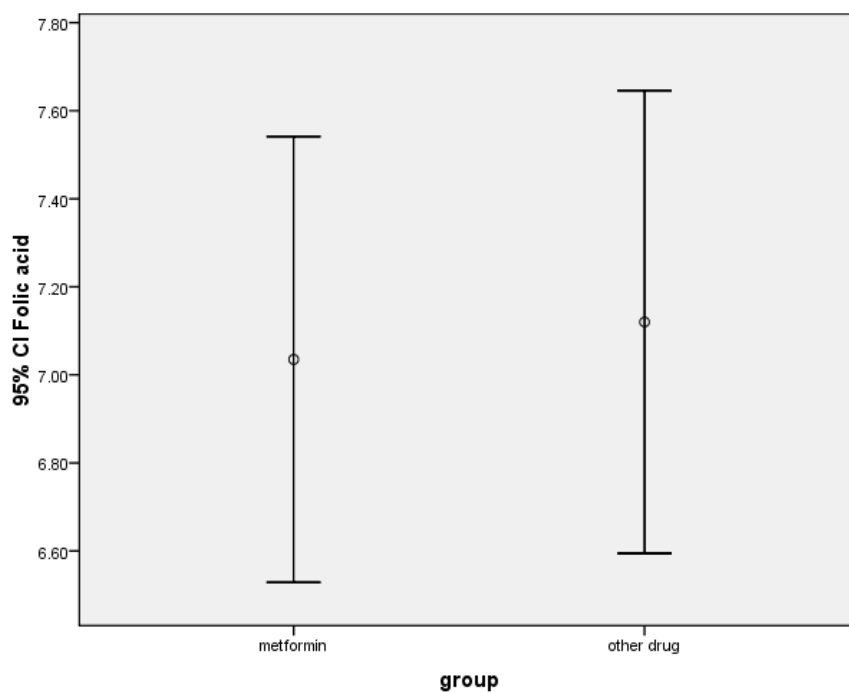
جدول ۳: مقایسه سطح سرمی ویتامین B12 به تفکیک سن، جنس، مدت زمان مصرف دارو

P	شاهد	مورد	دسته بندی	متغیر
۰/۱۸	۳۱۷/۵ \pm ۳۷/۲۵	۳۲۲/۵ \pm ۷۰/۷۹	≤ 50	سن (سال)
	۳۱۹/۳ \pm ۶۶/۸۸	۳۵۷/۲ \pm ۶۳/۹۶	۵۱-۶۰	
	۲۹۹/۸ \pm ۵۲/۵۳	۳۴۵/۴ \pm ۱۰۲/۷	۶۰+	
۰/۶۲	۳۳۵/۲ \pm ۸۳/۴۲	۳۱۳/۵ \pm ۵۶/۲	مرد	جنس
	۳۰۵/۴ \pm ۳۴/۱۹	۳۵۰ \pm ۸۱/۲۹	زن	
۰/۵۴	۳۰۲/۲ \pm ۴۴/۵	۳۳۲/۵ \pm ۷۹/۵	۱-۲	مدت زمان مصرف دارو (سال)
	۳۰۷/۲ \pm ۴۷/۹	۳۴۰ \pm ۷۷/۱۵	۲-۵	
	۳۲۲/۹ \pm ۶۰/۸۵	۳۴۶/۵ \pm ۸۰/۹۸	> ۵	

سطح ویتامین B12 بر حسب پیکوگرم در میلی لیتر (میانگین \pm انحراف معیار) بیان شده است.



نمودار ۱: مقایسه میانگین سطح ویتامین B12 بین دو گروه مورد مطالعه



نمودار ۲: مقایسه میانگین سطح اسید فولیک بین دو گروه مورد مطالعه

بحث

نشده (۷). در صورتی که در مطالعه Ting و همکارانش با مدت زمان مصرف متفورمین (بالای ۳ سال) ارتباط معنی- دار نشان داده بود (۱۹). در مطالعه Nervo و همکارانش نیز با سطح سرمی ارتباط منفی داشت (۱۶).

در این مطالعه دوزاژ متفورمین مصرفی بر سطح سرمی B12 و اسید فولیک تاثیر معنی داری نداشت که با مطالعه Shtaynberg و همکارانش مطابقت داشت (۴)، در صورتی که در مطالعه Ting و همکاران در مقایسه با گروه همسان شده با دوز مصرفی متفورمین ارتباط نشان داد به طوری که هر یک گرم متفورمین روزانه با odds ratio=2.38(95% confidence interval: 2.15-3.97. بر سطح سرمی اثر گذار بوده است (۱۹). چند مطالعه دیگر نیز ارتباط با دوزاژ مصرفی را تایید کردند (۲۱-۱۹، ۶، ۷).

در این مطالعه BMI افراد ارتباط معنی داری با سطح B12 و اسید فولیک در افرادی که متفورمین مصرف می کردند نشان نداد. در حالی که در بعضی مطالعات توصیه شده که BMI قبل از شروع مطالعه همسان سازی شود (۲).

تفاوت های جغرافیایی، نژادی و عادات تغذیه ای منطقه می تواند توجیهی برای تفاوت نتایج در مطالعات مختلف باشد. علی رغم اینکه ما از بیماران در مورد مصرف مکمل های ویتامینی جويا شده بودیم، با توجه به اینکه در مطالعه دیگری که در ایران انجام شده (۱) هم ارتباطی بین سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک مشاهده نشده بود، باید این احتمال را در نظر داشت که شاید در ایران بیماران به علل دیگری داروهایی دریافت می کنند که حاوی مکمل ویتامینی بوده (مانند داروهایی که در نوروپاتی دیابتی تجویز می شود و حاوی ویتامین های گروه B می باشد) ولی چون تحت عنوان دیگری به جز مکمل ویتامینی آنها را در یافت کرده اند در اخذ شرح حال ذکر نکرده اند. محدودیت دیگر این مطالعه این

بررسی های مختلف در سال های متمادی بیانگر آن بوده اند که استفاده از متفورمین در درمان بیماران دیابتی موجب کاهش سطح ویتامین B12 و اسید فولیک می گردد. این نکته به خصوص از این نظر حایز اهمیت است که ممکن است کمبود این ویتامین یکی از عوامل مستعد کننده نوروپاتی دیابتی نیز باشد (۷). در این مطالعه مورد شاهدهی بر خلاف اغلب مطالعات دیگر مصرف متفورمین ارتباط معنی داری با سطح سرمی B12 و اسید فولیک نشان نداد (P=0/47). در مطالعه عبادی و همکارانش در شهر کاشان نیز نتایج مشابه به دست آمد (۱). مطالعه Pongchaidecha و همکارانش نیز فقط در مورد اسید فولیک مشابه مطالعه ما بود ولی در مورد B12 تفاوت معنی دار دیده شد (۸). در اغلب مطالعات دیگر ارتباط مصرف متفورمین با سطح B12 معنی دار گزارش شده بود (۷-۱، ۵، ۱۸). عدم تطابق یافته های این تحقیق با بعضی تحقیقات انجام شده احتمالاً به علت تفاوت های ژنتیکی و نژادی در افراد مورد مطالعه و نوع تغذیه افراد در این منطقه جغرافیایی می باشد. در این مطالعه سطح B12 و اسید فولیک در ارتباط با متفورمین با سن ارتباط معنی دار نداشت که با مطالعه Shtaynberg و همکارانش نیز همخوانی داشت (۴). در مطالعه Nervo و همکارانش این سطح سرمی با سن ارتباط منفی نشان داده بود (۱۶).

در بسیاری مطالعات مدت بیماری و طول مدت مصرف متفورمین با سطح سرمی اسید فولیک و B12 ارتباط داشته است به طوری که در بعضی حتی ۱۶ هفته مصرف متفورمین نیز باعث کاهش ۷ درصد و ۱۴ درصد در سطح اسید فولیک و B12 به ترتیب شده است (۱۶). در مطالعه حاضر مدت بیماری و طول مدت مصرف متفورمین در گروه های (۲-۱، ۵-۲، بالای ۵ سال) با سطح اسید فولیک و B12 ارتباطی نشان نداد. در مطالعه Pflipsen و همکارانش نیز مانند مطالعه ما ارتباطی دیده

متفورمین مصرفی و BMI (نمایه توده بدنی) تأثیری در سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک نداشت.

قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه دکتر بهناز ورامینیان جهت اخذ مدرک دکترای تخصصی در رشته داخلی (به شماره ثبت ۵/۷۶۵) بوده که در پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات دیابت دانشگاه جندی شاپور تصویب شده و با حمایت معاونت توسعه پژوهش و فناوری دانشگاه جندی شاپور انجام شده است. از همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان گلستان اهواز نیز تشکر می‌نماییم.

واقعیت بود که ما سطح سرمی توتال B12 را بررسی کردیم نه سطح هولوترانس کوبالامین^{II} یا متیل مالونیک اسید که بهتر می‌توانند بیانگر وضعیت ویتامین B12 باشند. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده به صورت مطالعه RCT با پی‌گیری طولانی و اندازه‌گیری CBC علاوه بر سطح ویتامین B12 و فولات سطح هولوترانس کوبالامین^{II} یا متیل مالونیک اسید نیز بررسی گردد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه ارتباطی بین مصرف متفورمین با میانگین سطح سرمی B12 و اسید فولیک دیده نشد. سن، مدت بیماری، طول مدت مصرف متفورمین، دوزاژ

منابع

- 1-Ebadi AR, Golbidi S, Taghadosi M, Vakili Z, Arbab B, Sarboloki SH, et. al. Effect of metformin in serum level vitamin B12 and folic acid in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Ardebil medical sciences university 2009;8(4):403-7.
- 2-Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, Kolk J, Bets D, et.al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency:randomised placebo controlled trial. BMJ 2010; 340:c2181.
- 3-Palomba P, Falbo A, Giallauria F, Russo T, Tolino A, Zullo F, et.al. Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome. Diabetes Care 2010; 33(2):246-51.
- 4-Shtaynberg N, Singh M, Sohn P, Goldman M, Cohen N. Methylmalonic acid as an indicator of vitamin B12 deficiency in patients on metformin. J of diabetes mellitus 2.01 (2012): 72.
- 5-Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2012; 18(2):179-84.
- 6-Niagi E. Vitamin B12 deficiency in type two diabetic patients using metformin at Kenyatta National Hospital. Available from <http://erepository.uonbi.ac.ke:8080/xmlui/handle/123456789/82422012>
- 7-Pflipsen M, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D, Topolski R. The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. The Journal of the American Board of Family Medicine 2009; 22 (5): 528-34 .
- 8-Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of the Medical Association of Thailand 2004; 87(7):780-7.
- 9-Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DAD. Vitamin-B12 Status of Patients on Long-term Metformin Therapy. Br Med J 1971 ; 2(5763): 685-7.
- 10-Tomkin GH. Malabsorption of vitamin B12 in diabetic patients treated with Phenformin: A comparison with Metformin. Br Med J 1973; 3(5882): 673-5.
- 11-Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger VA, et. al. Metabolic evidence that deficiencies of vit B12, folate and vitamin B6 occur. J Intern Med 2003; 254(5): 455-63.
- 12-Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care 2000; 23(9):1227-31.
- 13-Delva M, Dianne B. Vitamin B12 replacement or not. Canadian family physician 1997; 43: 917.

- 14-Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effect of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2007;21: 118-23.
- 15-Hermann L, Nilsson B, Wettre S. Vitamin B12 status of patients treated with metformin: a cross-sectional cohort study, Department of Clinical Chemistry, Uddevalla Hospital, Sweden. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2004; 4 (6): 401-6.
- 16-Nervo M, Lubini A, Raimundo VF, Faulhaber GAM, Leite C, Fischer LM, et. al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev. Assoc. Med. Bras* 2011; 57(1): 46-9 .
- 17-Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine and methylmalonic acid levels, and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy . *Diabetes Care* 33.1 (2010): 156-161.
- 18-Jager JD, Kooy A, Lehert P. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial .*BMJ* 2010; 340:c2181.
- 19-Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166(18):1975-9.
- 20-Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa T. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal* 60.12 (2013): 1275-1280.
- 21-Liu KW, Dai DLK, Ho W, Lau E, Woo J. Metformin-associated vitamin B12 deficiency in the elderly. *Asian J Gerontol Geriatr* 2011;6:82-7.

Serum Folic Acid and Vitamin B12 Levels in Diabetic Patients Under Metformin treatment Compared with Treatment with Insulin and other Glucose-Lowering Medications

Alireza Jahanshahi¹, Leila Yazdanpanah², Hajieh Shahbazian^A, Behnaz Varaminian⁴, Seyed Mahmoud Latifi⁵

1-Assistant Professor of Endocrinology
2-MD, PhD by Research Student
3- Professor of Endocrinology
4-Internal Medicine Specialist
5-MSc in biostatistics.

]

1-5- Health Research Institute, Diabetes Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

*Corresponding Author:
Hajieh Shahbazian, Health Research Institute, Diabetes Research Center, Ahvaz Jundishapur University Of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
Tel: +989166131706
Email:
hjb_shahbazian@yahoo.com

Abstract

Background and Objectives: This study was designed to compare the serum folic acid and vitamin B12 levels in type 2 diabetes patients among patients being under treatment with metformin with those being treated with other antidiabetic drugs or insulin.

Subjects and Methods: This epidemiological analytical (case-control study) was carried out on 40 diabetic patients referred to Golestan hospital diabetes clinic of Ahvaz in 2012-2013. Patients who were treated with metformin for more than one year were considered as case group (n=20, 14 female and 6 male, aged 53.75±9.32 years) and patients who were treated with other anti-diabetic drugs and insulin were considered as control group. A fasting blood sample was collected from both patient groups and the level of serum folic acid and vitamin B12 was measured. Correlation between serum folic acid and vitamin B12 with age, sex, disease duration, dosage of metformin intake and BMI were statistically analysed. Data analysis was carried out using SPSS 17.

Results: No significant differences in B12 and folic acid serum levels between the two groups. Significant relationship was not shown between age and folic acid (P=0.47), vitamin B12 (P=0.76) serum levels as well as disease duration and body mass index (BMI). The mean serum folic acid and vitamin B12 in men and women of case group and control group showed no significant differences (P=0.7 and 0.07 respectively).

Conclusion: In this study, there was no significant correlation between metformin consumption and serum vitamin B12 and folic acid levels. Age, disease duration, duration of metformin consumption, metformin dosage intake and BMI had no effect on serum vitamin B12 and folic acid levels.

Keywords: Diabetes, Metformin, Folic Acid, Vitamin B12.

► Please cite this paper as:

Sharifi S, Abbassi S, Shams N, Niroomand N, Habibi Kia A. Serum Folic Acid and Vitamin B12 Levels in Diabetic Patients Under metformin treatment Compared with Treatment with Insulin and other Glucose-Lowering Medications. . Jundishapur Sci Med J 2015;14(3):343-351.

Received: Nov 1, 2014

Revised: Apr 9, 2015

Accepted: Apr 15, 2015

مجله علمی پزشکی جندی شاپور، دوره ۱۴، شماره ۳، ۱۳۹۴