ORIGINAL ARTICLE

The Relationship between Metformin Use and Reduced Vitamin B12 Levels in Patients with Type 2 Diabetes

Shadi Saravi[1],
Ebrahim Salehifar[2,3],
Fahimeh Naderi-Behdani[4],
Shahrbanoo Keyhanian[5],
Zahra Kashi[6],
Zahra Fotokian[7]

[1] Student of Clinical Pharmacy, Ramsar Autonomous Campus -Mazandaran University of Medical Sciences
[2] Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Clinical Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Assistant Professor, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[5] Associate Professor, Hematology and Oncology Subspecialist, Imam Sajjad (AS) Ramsar Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Professor, Diabetes Research Center, Imam Khomeini Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] Associate Professor, Nursing Care Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received September 29, 2023; Accepted October 21, 2023)

Abstract

Background and purpose: Given the inevitable use of metformin in treatment, the management and possible elevation of cobalamin levels by metformin use should be addressed. However, the reduction in vitamin B12 levels caused by metformin has been mentioned in many studies and books, but there is no suggestion for the concomitant use of vitamin B12 with metformin. This study was conducted with the aim of assessing the association between metformin use and vitamin B12 depletion in type 2 patients

Materials and methods: In this descriptive cross-sectional study, 96 people were randomly selected. Two clinic patients referred to Tankab Hospitals and Imam Sajjad (AS) Ramsar Hospital internal clinic with normal CBC from the beginningwere included in this study. Information was recorded in patient records through paraclinics and interviews. 5 ml of venous blood samples was drawn these patients who had been taking metformin for at least 6 months to determine hemoglobin levels, red blood cell indices including MCV, and vitamin B12 levels. CBC and B12 plasma level were taken.t-tests and analysis of variance, Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests, chi-square tests and logistic regression were used. The software used in this study is IBM-SPSS V.20, and the significance level of the tests is considered to be less than 5%.

Results: In this study, 96 patients were examined. The differences in vitamin B12 levels in diabetic patients taking metformin were borderline significant depending on age (P=0.063). The vitamin B12 level was significantly higher in men than in female patients (P=0.023). There were no statistically significant differences in vitamin B12 levels depending on BMI, Hb level, underlying disease and use of other hypoglycaemic medication (P>0.05). The frequency of vitamin B12 level was significantly lower in diabetic patients taking metformin with normal MCV than in patients with MCV (P=0.012). The frequency of vitamin B12 level was highestin diabetic patients taking 2000 mg metformin per day (13.3%) and lowest in patients taking 500 mg per day, and this difference was statistically significant (P=0.013).

Conclusion: The results show that metformin causes a decrease in vitamin B12 levels in diabetics who take it. Due to the high prevalence of vitamin B12 deficiency caused by metformin and its relationship with dose and duration of use, patients ' serum levels of vitamin B12 should be monitored regularly and, in case of deficiency or symptoms of deficiency, patients should take vitamin B12 supplements to improve the quality of treatment and prevent complications caused by diabetes and metformin.

Keywords: Metformin, Type 2 diabetes, Vitamin B12

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 1): 126-133 (Persian).

Corresponding Author: Ebrahim Salehifar, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
(E-mail: salehifare@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره ویژه نامه ۱ آبان سال ۱۴۰۲ (۱۳۳-۱۲۶)

ارتباط بین مصرف متفورمین و کاهش سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو

شادی ساروی[۱]
ابراهیم صالحی فر[۲و۳]
فهیمه نادری بهدانی[۴]
شهربانو کیهانیان[۵]
زهرا کاشی[۶]
زهرا فتوکیان[۷]

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به کاربرد غیرقابل چشم‌پوشی متفورمین در درمان دیابت باید به دنبال مدیریت و کاهش عوارض احتمالی سطح کوبالامین ناشی از مصرف متفورمین بود. با وجود این‌که کاهش ویتامین B12 ناشی از متفورمین در مطالعات و کتاب‌های زیادی مطرح شده است اما پیشنهادی راجع به استفاده از ویتامین B12 هم‌زمان با متفورمین وجود ندارد. این مطالعه با هدف تعیین ارتباط بین مصرف متفورمین و کاهش سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی مقطعی، ۹۶ نفر به روش نمونه‌گیری تصادفی انتخاب شدند. بیماران دیابت نوع دو مراجعه‌کننده به کلینیک‌های داخلی تنکابن و کلینیک داخلی بیمارستان امام سجاد (ع) رامسر که از ابتدا CBC نرمال داشتند در این مطالعه وارد شدند. برای ثبت اطلاعات از پرونده بیماران، پاراکلینیک و مصاحبه استفاده شد. از بیمارانی که حداقل شش ماه مصرف متفورمین داشته‌اند، پنج میلی‌لیتر نمونه خون سیاهرگی جهت ارزیابی میزان هموگلوبین، شاخص‌های گلبول قرمز شامل MCV و نیز سطح ویتامین B12 گرفته شد. CBC و سطح پلاسمایی B12 گرفته شد. ابتدا نرمال بودن داده‌ها تأیید و سپس از آزمون‌های تی استیودنت و آنالیز واریانس، آزمون من‌ویتنی و کروسکال والیس، کای دو و رگرسیون لوجستیک استفاده شد. نرم‌افزار مورد استفاده در این پژوهش IBM-SPSS V.20 بود. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کم‌تر از ۵ درصد درنظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۹۶ بیمار بررسی شدند سطوح مختلف ویتامین B12 در بیماران دیابتی مصرف‌کننده متفورمین بر اساس سن به‌طور لب مرزی معنی‌دار بود (P=۰/۰۶۳). سطح ویتامین B12 در مردان به صورت معناداری بیش‌تر از زنان بود (P=۰/۰۲۳). سطح ویتامین B12 بر اساس BMI، سطح Hb، بیماری زمینه‌ای و مصرف سایر داروهای کاهنده قند تفاوت آماری معناداری نداشت (P>۰/۰۵). فراوانی سطوح ویتامین B12 در بیماران مصرف‌کننده متفورمین دارای MCV نرمال به‌صورت معناداری بیش از سایرین بود (P=۰/۰۱۲). فراوانی سطوح ویتامین B12 در بیماران مصرف‌کننده متفورمین ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز بیش‌ترین مقدار (۱۳/۳ درصد) و در بیماران مصرف‌کننده ۵۰۰ میلی‌گرم در روز کم‌ترین مقدار بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود (P=۰/۰۱۳).

استنتاج: یافته‌ها نشان داد که متفورمین سبب افت سطح ویتامین B12 در بیماران دیابتی مصرف‌کننده آن می‌شود. با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین B12 ناشی از متفورمین و ارتباط آن با دوز و مدت مصرف، بیماران باید به صورت مرتب از لحاظ سطح سرمی ویتامین B12 بررسی شوند و در صورت کمبود و یا بروز علائم کمبود، مکمل‌های ویتامین B12 برای بیماران شروع شود تا سبب بهبود کیفیت درمان و پیشگیری از بروز عوارض ناشی از دیابت و متفورمین شد.

واژه های کلیدی: متفورمین، دیابت نوع دو، ویتامین B12

مولف مسئول: ابراهیم صالحی فر– ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح‌آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: salehifare@yahoo.com
۱. دانشجوی داروسازی بالینی، پردیس خودگردان رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه داروسازی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
۵. دانشیار، فوق تخصص خون و انکولوژی، بیمارستان امام سجاد(ع) رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. استاد، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. دانشیار، مرکز تحقیقات مراقبت های پرستاری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۷/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۲/۸/۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۲/۸/۱۵

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

مقدمه

ویتامین B12 علاوه بر نقش در ساخته شدن DNA و اریتروسیت‌ها، در عملکرد بهینه‌ی سیستم عصبی نیز مؤثر است(۱). کمبود ویتامین B12 باعث به وجود آمدن طیف وسیعی از اختلالات فیزیکی و روانی می‌شود(۲). این کمبود درسطح سلولی باعث انباشت هوموسیستئین و سنتز ناقص DNA می‌گردد. این وضعیت مسبب خون‌سازی غیرمؤثر در مغز استخوان می‌شود(۳). خستگی، فراموشی، تحریک‌پذیری، رنگ‌پریدگی، احساس تپش قلب، تنگی نفس و تاکیکاردی، اختلالات حسی، اختلالات راه رفتن، بی‌خوابی، اختلالات رفلکس تاندونی، سندرم پای بی‌قرار، اختلالات شناختی و هیپر پیگمانتاسیون پوستی از علائمی است که ممکن است در افراد دچار کمبود کوبالامین دیده شود(۲-۴). علل مختلفی می‌تواند بدن را در شرایط کمبود ویتامین B12 قرار دهد که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به گاستریت، سندرم سوء جذب، سندرم روده تحریک‌پذیر، سلیاک، رژیم‌های غذایی فاقد کوبالامین، جراحی‌های برداشت ایلئوم و داروهای مختل‌کننده‌ی برداشت ویتامین B12 اشاره کرد(۵). شایع‌ترین داروها شامل مهارکننده‌های پمپ پروتونی (PPI)، آنتاگونیست گیرنده‌های H2، نئومایسین و بی‌گوانیدها است که در سطح ویتامین B12 بدن اختلال ایجاد می‌کنند(۵). سردسته‌ی بی‌گوانیدها متفورمین است که به عنوان اولین خط درمانی در دیابت تیپ دو مورد استفاده قرار می‌گیرد(۶). عملکرد اصلی متفورمین در تنظیم قندخون با کاهش گلوکونئوژنز و کاهش جذب گلوکز در روده‌ها و افزایش حساسیت سلول‌های بدن به انسولین است(۲). هرچند مکانیسم‌های دخیل در کاهش سطح کوبالامین این دارو به خوبی شناخته نشده است(۳) اما می‌توان به چند فرآیند اصلی مرتبط با مصرف متفورمین اشاره کرد: افزایش رشد باکتری‌ها به دلیل تغییر حرکت روده‌ی کوچک، تغییر در سطح فاکتور داخلی و رقابت با جذب ویتامین B12 و مهار جذب کمپلکس IF- Vit B12 در ایلئوم ترمینال(۱).

بر اساس نتایج مطالعات، در ۱۰ تا ۳۰ درصد افرادی که طولانی مدت متفورمین مصرف می‌کردند، کمبود ویتامین B12 شایع بود و شش تا نه درصد از افراد با این شرایط، دچار کمبود پیش‌رونده‌ی کوبالامین می‌گردند(۳،۱). نتایج مطالعات دیگر نشان داد سطح ویتامین B12 خون افراد ارتباط معکوسی با دوز و طول مدت مصرف متفورمین دارد(۷،۶،۱). نتایج مطالعه ابوترابی نشان داد کمبود ویتامین B12 در بیماران دیابتی شایع است اما با مدت زمان و مقدار مصرف متفورمین ارتباط ندارد(۸). بر اساس نتایج مطالعه دیگری، بیمارانی که به مدت سه سال از متفورمین استفاده کرده بودند به طرز معناداری کاهش ویتامین B12 را نشان دادند(۹). این درحالی است که با وجود کاهش ویتامین B12، تفاوت معناداری از نظر بروز آنمی بین بیماران دریافت‌کننده متفورمین و سایر بیماران دیده نشد(۱۳-۱۰). در برخی مطالعاتی که به آنمی ناشی از مصرف متفورمین پرداخته بودند کاهش ویتامین B12 به‌عنوان علت احتمالی بررسی نشد یا براساس مدت زمان مصرف متفورمین و بروز آنمی، کاهش B12 به‌عنوان علت بروز آنمی تأیید نشد(۱۵-۱۴). با توجه به شیوع فراگیر دیابت به‌ویژه دیابت نوع دو و عوارض و هزینه‌های زیاد آن بر نظام سلامت و با توجه به کاربرد ارزشمند متفورمین در درمان دیابت باید به دنبال مدیریت و کاهش عوارض ایاتروژنیک شامل کاهش احتمالی سطح کوبالامین ناشی از مصرف متفورمین بود. با وجود این که،کاهش ویتامین B12 ناشی از متفورمین در مطالعات و کتاب‌های زیادی مطرح شده است اما هم‌چنان، مطالعاتی وجود دارند که ارتباط بین این اثر و مدت زمان مصرف متفورمین را نقض می‌کنند(۱۶) و پیشنهادی راجع به استفاده از ویتامین B12 هم‌زمان با متفورمین وجود ندارد. این مطالعه برای نخستین بار در جمعیت غرب مازندران با هدف تعیین ارتباط بین مصرف متفورمین و کاهش سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد. همچنین بروز یا عدم بروز آنمی در زمینه مصرف متفورمین و ارتباط آن با سطح

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

B12 که در مطالعات پیشین محل اختلاف نظر بوده نیز ارزیابی شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه‌ی توصیفی مقطعی است. حجم نمونه، ۹۶ نفر بر طبق فرمول کوکران(۷) و به روش نمونه‌گیری تصادفی محاسبه شد. بیماران دیابت نوع دو تحت درمان با متفورمین در طی شش ماه اخیر وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه عبارتند از: بیمارانی که سابقه‌ی مصرف داروهای کاهنده‌ی سطح کوبالامین (نظیر مهارکننده‌های پمپ پروتون) را در چهار هفته اخیر داشتند، بیمارانی که در حال انجام کموتراپی بودند، بیمارانی که از ابتدا علائم و نشانه‌های آنمی (بالینی و یا پاراکلینیکی) داشتند یا سابقه‌ی مصرف مکمل‌های حاوی ویتامین B12 را در چهار هفته اخیر داشتند. معیارهای خروج شامل انصراف از ادامه مطالعه بود.

برای ثبت اطلاعات دموگرافیک و بالینی از پرونده بیماران، پاراکلینیک و مصاحبه استفاده شد. پس از تصویب طرح و تأیید کمیته اخلاق، اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران اخذ شد. این اطلاعات شامل سن، جنس، شاخص توده بدنی (براساس نسبت وزن به مجذور قد)، مدت زمان مصرف متفورمین و دوز روزانه بود. بیماران دیابت تیپ دو مراجعه‌کننده به کلینیک‌های داخلی تنکابن و کلینیک داخلی بیمارستان رامسر که از ابتدا CBC نرمال داشتند در این مطالعه وارد شدند. از این بیماران که حداقل شش ماه مصرف متفورمین داشته‌اند پنج میلی‌لیتر نمونه خون سیاهرگی جهت ارزیابی میزان هموگلوبین، شاخص‌های گلبول قرمز شامل MCV و نیز سطح ویتامین B12 اخذ شد. CBC و سطح پلاسمایی B12 ارزیابی شد. لازم به ذکر است که تمامی بیماران شرکت‌کننده در پژوهش به یک آزمایشگاه واحد فرستاده می‌شدند و تکنسین‌های آزمایشگاه نمونه‌گیری را انجام می‌دادند. از نمونه‌ها به‌صورت فردی نمونه‌گیری شد و جواب آزمایش‌ها تا یک روز بعد آماده می‌شد. سطح B12 به پایین، لب مرزی و نرمال تقسیم‌بندی شد. پائین: کمتر از ۱۴۸PMOL/L، لب مرزی: ۱۴۸ تا ۲۲۱ PMOL/L و نرمال: بیش از PMOL/L۲۲۱ در نظر گرفته شد. در این پژوهش ویتامین B12 به روش ELISA و با کیت VIT B12 MONOBIND اندازه‌گیری شد.

در تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا نرمال بودن داده‌ها با آزمون یک نمونه‌ای کلوموگروف- اسمیرنف با اصلاح لی لی فرس (LILLIEFORS) بررسی شد. با تأیید نرمال بودن از روش‌های پارامتری مانند آزمون استیودنت و آنالیز واریانس و در صورت نرمال نبودن از آزمون من ویتنی و کروسکال والیس استفاده شد. در تحلیل داده‌های با مقیاس اسمی از آزمون کای دو و در مواردی که بیش از ۲۰ درصد فراوانی‌های مورد انتظار جداول کم‌تر از پنج بود (کوکران) از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. جهت بررسی نتایج از رگرسیون لجستیک استفاده شد. از نرم‌افزار IBM-SPSS V.20 در پژوهش حاضر استفاده شد. سطح معنی‌داری کم‌تر از ۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۹۶ بیمار بررسی شدند. از این تعداد ۱۷ نفر (۱۷/۷ درصد) دارای سن کم‌تر از ۴۰ سال و ۷۹ نفر (۸۲/۳ درصد) دارای سن بیش از ۴۰ سال بودند. نتایج نشان داد پس از مصرف متفورمین، ۲۳ نفر (۲۴ درصد) کاهش Hb داشتند و ۲۲ نفر (۲۲/۹ درصد) MCV بیش‌تر از ۱۰۰ داشتند(جدول شماره ۱).

فراوانی سطوح مختلف ویتامین B12 در بیماران دیابتی مصرف‌کننده متفورمین براساس سن به‌طور مرزی معنی‌دار بود(P=۰/۰۶۳). فراوانی سطوح زیر ۱۴۸ ویتامین B12 در بیماران مرد دیابتی مصرف‌کننده متفورمین به صورت معناداری بیش‌تر از بیماران زن بود (۱۸/۸ درصد در مقابل ۲/۱ درصد)(P=۰/۰۲۳). سطح ویتامین B12 در بیماران مصرف‌کننده متفورمین بر اساس BMI و مصرف سایر داروهای کاهنده قند، سطح Hb تفاوت آماری معناداری نداشت(P>۰/۰۵).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

جدول شماره ۱: فراوانی سطوح مختلف ویتامین B12 در بیماران دیابتی مصرف‌کننده متفورمین بر اساس متغیرهای فردی-بالینی

ویتامین B12 / متغیرها		زیر ۱۴۸ تعداد (درصد)	۱۴۸-۲۲۱ تعداد (درصد)	بالاتر از ۲۲۱ تعداد (درصد)	کل تعداد (درصد)	سطح معنی داری
سن	کم‌تر از ۴۰	۲ (۱۱/۸)	۱ (۵/۹)	۱۴ (۸۲/۴)	۱۷ (۱۰۰/۰)	۰/۰۶۳
	۴۰ سال و بیش‌تر	۸ (۱۰/۱)	۲۷ (۳۴/۲)	۴۴ (۵۵/۷)	۷۹ (۱۰۰/۰)	
جنس	زن	۱ (۲/۱)	۱۴ (۲۹/۲)	۳۳ (۶۸/۸)	۴۸ (۱۰۰/۰)	۰/۰۲۳
	مرد	۹ (۱۸/۸)	۱۴ (۲۹/۲)	۲۵ (۵۲/۱)	۴۸ (۱۰۰/۰)	
BMI (کیلوگرم بر مجذور قد)	۲۰ الی ۲۵	۲ (۱۴/۳)	۳ (۲۱/۴)	۹ (۶۴/۳)	۱۴ (۱۰۰/۰)	۰/۲۷۲
	۲۵ الی ۳۰	۷ (۱۱/۳)	۲۲ (۳۵/۵)	۳۳ (۵۳/۲)	۶۲ (۱۰۰/۰)	
	بیش‌تر از ۳۰	۱ (۵/۰)	۳ (۱۵/۰)	۱۶ (۸۰/۰)	۲۰ (۱۰۰/۰)	
مصرف سایر داروهای کاهنده قند خون	دارد	۳ (۸/۳)	۹ (۲۵/۰)	۲۴ (۹۹/۷)	۳۶ (۱۰۰/۰)	۰/۶۲
	ندارد	۷ (۱۱/۷)	۱۹ (۳۱/۷)	۳۴ (۵۶/۷)	۶۰ (۱۰۰/۰)	
سطح Hb خون (mg/dl)	نرمال (بالای ۱۲)	۸ (۱۱/۰)	۲۰ (۲۷/۴)	۴۵ (۶۱/۶)	۷۳ (۱۰۰/۰)	۰/۷۸۳
	کاهش (زیر۱۲)	۲ (۸/۷)	۸ (۳۴/۸)	۱۳ (۵۶/۵)	۲۳ (۱۰۰/۰)	
MCV خون (پیکوگرم بر دسی لیتر)	۸۰-۱۰۰	۴ (۱۸/۲)	۱ (۴/۵)	۱۷ (۷۷/۳)	۲۲ (۱۰۰/۰)	۰/۰۱۲
	بیش‌تر از ۱۰۰	۶ (۸/۱)	۲۷ (۳۶/۵)	۴۱ (۵۵/۴)	۷۴ (۱۰۰/۰)	
سابقه بیماری زمینه‌ای غیر از دیابت	دارد	۱ (۲/۹)	۸ (۲۲/۹)	۲۶ (۷۴/۳)	۳۵ (۱۰۰/۰)	۰/۰۶۳
	ندارد	۹ (۱۴/۸)	۲۰ (۳۲/۸)	۳۲ (۵۲/۵)	۶۱ (۱۰۰/۰)	
طول مدت مصرف متفورمین	۶ الی ۱۲ ماه	۱ (۴/۰)	۲ (۸/۰)	۲۲ (۸۸/۰)	۲۵ (۱۰۰/۰)	۰/۰۲۳
	۱۲ الی ۲۴ ماه	۳ (۹/۷)	۱۲ (۳۸/۷)	۱۶ (۵۱/۶)	۳۱ (۱۰۰/۰)	
	بیش‌تر از ۲۴ ماه	۶ (۱۵/۰)	۱۴ (۳۵/۰)	۲۰ (۵۰/۰)	۴۰ (۱۰۰/۰)	
میزان مصرف متفورمین	۵۰۰ میلی‌گرم	۱ (۷/۷)	۴ (۳۰/۸)	۸ (۶۱/۵)	۱۳ (۱۰۰/۰)	۰/۰۱۳
	۱۰۰۰ میلی‌گرم	۴ (۹/۵)	۲۰ (۴۷/۶)	۱۸ (۴۲/۹)	۴۲ (۱۰۰/۰)	
	۱۵۰۰ میلی‌گرم	۳ (۱۱/۵)	۱ (۳/۸)	۲۲ (۸۴/۶)	۲۶ (۱۰۰/۰)	
	۲۰۰۰ میلی‌گرم	۲ (۱۳/۳)	۳ (۲۰/۰)	۱۰ (۶۶/۷)	۱۵ (۱۰۰/۰)	

فراوانی سطوح زیر ۱۴۸ ویتامین B12 در بیماران مصرف‌کننده متفورمین دارای MCV نرمال به صورت معناداری بیش‌تر از بیماران با MCV کم بود (۱۸/۲ درصد در مقابل ۸/۱ درصد)(P=۰/۰۱۲). فراوانی سطوح مختلف ویتامین B12 در بیماران مصرف‌کننده متفورمین براساس بیماری زمینه‌ای تفاوت آماری معناداری نداشت(P>۰/۰۵). فراوانی سطوح زیر ۱۴۸ ویتامین B12 در بیماران مصرف‌کننده متفورمین بیش از ۲۴ ماه بیش‌ترین مقدار (۱۵ درصد) و در بیماران مصرف‌کننده شش تا ۱۲ ماه کم‌ترین مقدار بود (۴ درصد) که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود (P=۰/۰۲۳). فراوانی سطوح زیر ۱۴۸ ویتامین B12 در بیماران مصرف‌کننده متفورمین ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز بیش‌ترین مقدار (۱۳/۳ درصد) و در بیماران مصرف‌کننده ۵۰۰ میلی‌گرم در روز کمترین مقدار بود (۷/۷ درصد) که این اختلاف از لحاظ آماری معنادار بود(P=۰/۰۱۳).

بحث

مطالعه حاضر با هدف ارتباط بین مصرف متفورمین و کاهش سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو انجام شد. یافته‌ها نشان داد که ۱۰ نفر (۱۰/۴ درصد) دارای سطوح ویتامین B12 کم‌تر از ۱۴۸ (کمبود)، ۲۸ نفر (۲۹/۲ درصد) بین ۱۴۸ تا ۲۲۱ و ۵۸ نفر (۶۰/۴ درصد) دارای سطح ویتامین بیش از ۲۲۱ بودند. بیش‌تر افراد دارای کمبود ویتامین B12، مرد بودند و مدت زمان مصرف و دز مصرفی آنان بیش از افراد با ویتامین B12 نرمال و زیاد بود. این افراد دارای MCV نرمال بودند؛ بنابراین می‌توان دریافت که متفورمین سبب افت سطح ویتامین B12 در بیماران دیابتی مصرف‌کننده آن می‌شود. ازآن‌جایی‌که تعداد زیادی از افراد مبتلا به DM از متفورمین استفاده می‌کنند، اجرای غربالگری جهانی در این زمینه توصیه می‌شود؛ بنابراین، شناسایی عوامل خطر مرتبط با ایجاد کمبود ویتامین B12 راهی برای تسهیل غربالگری بیماران پرخطر است که منجربه توسعه یک سیستم غربالگری اقتصادی‌تر می‌شود. نتایج مطالعه‌ی Donnelly نشان داد که متفورمین ممکن است به طور بالقوه زوال شناختی و ایجاد نوروپاتی محیطی دیابتی وابسته به ویتامین B12 را تسریع کند(۹). یافته‌های مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

Donnelly مشابه با مطالعه حاضر است. با این تفاوت که در مطالعه حاضر، گروه کنترل بدون مصرف متفورمین وجود نداشت تا بتوان ریسک را به درستی برآورد کرد. اما ازآن‌جایی‌که میان دوز و مدت زمان مصرف با کمبود سطح ویتامین B12 رابطه معناداری وجود داشت، پس می‌توان دریافت که یافته‌های مطالعه حاضر تأییدکننده یافته‌های مطالعه مذکور است.

در مطالعه حاضر مشخص شد که ارتباط معناداری میان دوز بالاتر و مدت زمان مصرف متفورمین با کمبود شدیدتر ویتامین B12 وجود دارد. در یک مطالعه، ارتباط بین کمبود ویتامین B12 و دوز مصرف متفورمین، تأیید شد. به‌طوری‌که دوزهای بالاتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم ارتباط مستقلی با کمبود ویتامین B12 داشت(۱۰). در مطالعه دیگری، یکی از عوامل خطر مهم برای کمبود ویتامین B12، استفاده از دوز بالای متفورمین ذکر شد(۸). یافته‌های مطالعات مذکور همسو با یافته‌های مطالعه حاضر است. نتایج مطالعه اینفانته (۲۰۲۱) نیز نشان داد که ارتباط قابل ملاحظه‌ای بین مصرف طولانی‌مدت متفورمین و کاهش سطح ویتامین B12 وجود دارد(۳). یافته‌های مطالعه مذکور همسو با یافته‌های مطالعه حاضر است.

در مطالعه حاضر، شیوع کمبود ویتامین B12، در محدوده‌ی ۱۰/۴ درصد گزارش شد. شیوع کمبود ویتامین B12 در بیماران دیابتی تحت درمان با متفورمین در مطالعات مختلف از حدود ۶-۵ درصد متغیر است (۲۰-۱۶). با این حال، تأثیر دقیق دوز و مدت درمان با متفورمین بر وضعیت ویتامین B12 هنوز کاملاً شناخته نشده است. نتایج مطالعه دیگری نشان داد که مبتلایان به دیابت نوع دو مصرف‌کننده متفورمین شیوع بالاتری از کمبود ویتامین B12 در مقایسه با بیمارانی داشتند که از متفورمین استفاده نمی‌کردند. به‌طوری‌که هر ۱۰۰ میلی‌گرم افزایش در دوز متفورمین، هشت درصد احتمال کمبود ویتامین B12 را افزایش می‌دهد، اما استفاده از متفورمین شانس ابتلا به کم‌خونی یا نوروپاتی را پیش‌بینی نمی‌کند(۲۱). یافته‌های مطالعه مذکور نیز همسو با یافته‌های مطالعه حاضر است. در مطالعه حاضر مشخص شد که متفورمین با دوز ۲۰۰۰ میلی‌گرم در روز، ریسک کمبود ویتامین B12 را به‌صورت معناداری افزایش می‌دهد. نتایج مطالعه‌ای در هنگ‌کنگ نشان داد که افزایش خطر کمبود ویتامین B12 با دوز و مدت زمان درمان متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت مرتبط است(۲۰). نویسندگان دریافتند که هر یک گرم در روز افزایش دوز متفورمین خطر ابتلا به کمبود ویتامین B12 را بیش از دو برابر افزایش می‌دهد. در بیمارانی که به مدت سه سال یا بیش‌تر از متفورمین استفاده می‌کردند، نیز نسبت شانس تعدیل‌شده ۲/۳۹ برابر در مقایسه با افرادی که متفورمین کم‌تر از سه سال دریافت کردند، بود. این یافته‌ها مشابه با نتایج مطالعه حاضر است. مکانیسم دقیق کمبود ویتامین B12 ناشی از متفورمین هنوز به طور کامل شناخته نشده است؛ اما تصور می‌شود که تغییر جذب و متابولیسم ویتامین B12 باعث کمبود آن می‌شود(۲۱).

در پایان می توان نتیجه گرفت که متفورمین سبب افت سطح ویتامین B12 در بیماران دیابتی مصرف‌کننده آن می‌شود. با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین B12 ناشی از متفورمین و ارتباط آن با دوز و مدت مصرف، بیماران باید به صورت مرتب از لحاظ سطح سرمی ویتامین B12 بررسی شوند و در صورت بروز علائم کمبود، مکمل‌های ویتامین B12 برای بیماران شروع شود تا سبب بهبود کیفیت درمان و پیشگیری از بروز عوارض ناشی از دیابت و متفورمین شد. با توجه به محدودیت‌های موجود در این مطالعه از قبیل کمبود حجم نمونه با جامعیت بیشتر، پیشنهاد می‌شود بر مبنای اطلاعات موجود و به‌کارگیری کاراترین روش‌های آماری، مطالعه آینده‌نگر طراحی گردد تا با اطلاعات جامع‌تر، نتایج بهتری حاصل شود.

مجوز اجرای پژوهش از کمیته اخلاق دانشگاه با کد اخلاق IR.MAZUMS.RIB.REC.1401.101 اخذ شد. از افراد داوطلب اجرای پژوهش رضایت‌نامه آگاهانه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

کسب شد. به آن‌ها اطمینان داده شد که در صورت نداشتن رضایت برای ادامه شرکت در پژوهش می‌توانند از مطالعه خارج شوند. همچنین به مشارکت کنندگان اطمینان داده شد که هویت آن‌ها در تمام مراحل اجرای پژوهش و انتشار یافته ها آشکار نشود. هزینه‌ای بابت اندازه‌گیری سطح B12 از بیماران دریافت نشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از تمامی عزیزانی که در به ثمر رساندن این مقاله ما را یاری کردند تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Albai O, Timar B, Paun DL, Sima A, Roman D, Timar R. Metformin Treatment: A Potential Cause of Megaloblastic Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13: 3873-3878.
2. Wakeman M, Archer DT. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13: 2093-2108.
3. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. World J Diabetes 2021; 12(7): 916-931.
4. Means RT, Fairfield KM. Clinical manifestations and diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Up to Date. Available online: https://www. uptodate. com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency. 2022.
5. Means RT, Fairfield KM. Causes and pathophysiology of vitamin B12 and folate deficiencies. UpToDate. Post TW (ed): UpToDate, Waltham, MA. 2021.
6. Lohmann AE, Liebman MF, Brien W, Parulekar WR, Gelmon KA, Shepherd LE, Ligibel JA, Hershman DL, Rastogi P, Mayer IA, Hobday TJ. Effects of metformin versus placebo on vitamin B12 metabolism in non-diabetic breast cancer patients in CCTG MA. 32. Breast Cancer Res Treat 2017; 164: 371-378.
7. Aboutorabi R, Khajeh Daluei M, Mazloum Khorasani Z, Hassan Zadeh MT, Bonakdaran S. Serum level of Vitamin B12 and its relation to dose and duration of metformin consumption in type 2 diabetic patients. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences 2016; 59(2): 82-87.
8. Yang W CX, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis. J Diabetes 2019; 11: 729-743 (Persian).
9. Donnelly LA, Dennis JM, Coleman RL, Sattar N, Hattersley AT, Holman RR, Pearson ER. Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study. Diabetes Care 2020; 43(10): 2493-2499.
10. Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. Medicine (Baltimore) 2019; 98(46): e17918.
11. Nsiah K, Shang VO, Boateng KA, Mensah FO. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. Int J Appl Basic Med Res 2015; 5(2): 133-138.
12. AlSaraj F, McDermott JH, Cawood T, McAteer S, Ali M, Tormey W, Cockburn BN, Sreenan S. Prevalence of the metabolic

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]

syndrome in patients with diabetes mellitus. Ir J Med Sci 2009; 178(3): 309-313.

13. Zhang X, Cui X, Li F, Wang S, Liu X, Hui L, Song N, Li N. Association between diabetes mellitus with metabolic syndrome and diabetic microangiopathy. Exp Ther Med 2014; 8(6): 1867-1873.
14. Alshammari AN, Iqbal R, Baksh IP. Vitamin B12 deficiency and the knowledge and practice of physicians regarding screening for vitamin B12 deficiency among type 2 diabetic patients on metformin in selected hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. J Family Med Prim Care 2019; 8(7): 2306-2311.
15. Greibe E, Miller JW, Foutouhi SH, Green R, Nexo E. Metformin increases liver accumulation of vitamin B12-an experimental study in rats. Biochimie 2013; 95(5): 1062-1065.
16. Wakeman M, Archer DT. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? Diabetes Metab Syndr Obes 2020; 13: 2093-2108.
17. Long AN, Atwell CL, Yoo W, Solomon SS. Vitamin B(12) deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use. Diabetes Care 2012; 35(12): e84.
18. Leung S, Mattman A, Snyder F, Kassam R, Meneilly G, Nexo E. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients. Clin Biochem 2010; 43(9): 759-760.
19. Martin D, Thaker J, Shreve M, Lamerato L, Budzynska K. Assessment of vitamin B12 deficiency and B12 screening trends for patients on metformin: a retrospective cohort case review. BMJ Nutr Prev Health 2021; 4(1): 30-35.
20. Zheng W, Li XB, Tang YL, Xiang YQ, Wang CY, de Leon J. Metformin for Weight Gain and Metabolic Abnormalities Associated with Antipsychotic Treatment: Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. J Clin Psychopharmacol 2015; 35(5): 499-509.
21. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Temprosa MG, White NH, Crandall JP; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab 2016; 101(4): 1754-1761.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-06]