Journal of Diabetes Nursing
2020; Volume 9 Number 1

pISSN:2345-5020
eISSN:2423-5571

# Comparison of Serum Levels of Vitamin B12 and Folic Acid in Healthy Individuals and Type II Diabetic Patients Taking Metformin

**Karajibani Mansour** *[1], Zabihi Hossein[2], Montazerifar Farzaneh[3], Dashipour Alireza[4]

1. Associate Professor, Health Promotion Research Center, Department of Nutrition, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
2. General Medicine, Department of Nutrition, School of Medicine. Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
3. Associate Professor, Pregnancy Health Research Center, Department of Nutrition, School of medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
4. Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Department of Food Science, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

Article information:

**Original Article**

Received: **2020/11/6**

Accepted: **2021/01/24**

**JDN 2020; 9(1)**

**1318-1329**

**Corresponding Author**:
*M*ansour Karajibani, Zahedan University of Medical Sciences
**mkarajibani@yahoo.com**

**Abstract**

**Introduction:** Numerous studies have demonstrated different serum changes in vitamin B12 and folic acid levels in patients taking metformin. The present study aimed to make a comparison between patients with type II diabetes (T2DM) taking metformin and healthy individuals in terms of serum levels of vitamin B12 and folic acid.

**Materials and Methods**: In this cross-sectional observational study, 40 patients with T2DM and 40 healthy subjects were selected based on inclusion and exclusion criteria. After recording individual characteristics and taking fasting blood, glucose, triglyceride, cholesterol, High-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and Low-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels were measured using commercial kits employing spectrophotometric methods. Moreover, folic acid and vitamin B12 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results:** The results indicated that the mean scores of folic acid levels in T2DM patients and healthy subjects were obtained at 3.4±1.69 (ng/ml) and 9.1±4.78 (ng/ml), respectively. Moreover, the mean scores of vitamin B12 level were 176.05± 34.56 and 227.20 ±56.84 (pg/ml) in T2DM patients and healthy subjects, respectively (P=0.0001). Except for the cholesterol level, the mean values of fasting blood glucose and lipid profile were significantly different between the two groups. With regard to the risk of a high level of biochemical indicators compared to standard, these indicators showed more increase in the patient group than healthy subjects.

**Conclusion:** As evidenced by the obtained results, there was a reduction in the vitamin B12 and folic acid levels significant changes in biochemical indicators in patients with T2DM, as compared to healthy subjects. This process can be dangerous in terms of complications and disease progression; therefore, it is recommended to prescribe the abovementioned vitamin supplements for these patients.

***Keywords***: *Type II Diabetes Miletus, Metformin, Folic Acid, Vitamin B12*

| Access This Article Online | |
|---|---|
| Quick Response Code: | Journal homepage: http://jdn.zbmu.ac.ir |
| | **How to site this article:** Karajibani M, Zabih H, Montazerifar F, Dashipour A. Comparison of Serum Levels of Vitamin B12 and Folic Acid in Healthy Individuals and Type II Diabetic Patients Taking Metformin. J Diabetes Nurs. 2021; 9 (1) :1318-1329 |



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]

[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

فصلنامه علمی پژوهشی پرستاری دیابت زابل
سال ۹، شماره ۱، زمستان ۹۹
صفحات: ۱۳۲۹-۱۳۱۸

pISSN:2345-5020
eISSN:2423-5571

# مقایسه سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک در بیماران دیابتی نوع II مصرف کننده متفورمین و افراد سالم

**منصور کرجی بانی**[*1]، حسین ذبیحی[2]، فرزانه منتظری فر[3]، علیرضا داشی پور[4]

۱. دانشیار، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۲. پزشک عمومی، گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۳. دانشیار، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات بارداری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.
۴. استادیار، گروه غدد، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی ، گروه صنایع غذایی، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران.

**نویسنده مسئول:** منصور کرجی بانی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان **mkarajibani@yahoo.com**

## چکیده

**مقدمه و هدف:** مطالعات متعددی بطور متفاوت تغییرات سرمی ویتامینB12 واسید فولیک در بیماران مصرف کننده متفورمین را ارایه نموده است. این مطالعه بر اساس مقایسه ی سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک در بیماران دیابتی نوع II مصرف کننده متفورمین و افراد سالم طراحی شده است.

**مواد و روش ها:** در یک مطالعه مقطعی و مشاهده ای، ، ۴۰ بیمار دیابتی نوع۲ و ۴۰ فرد سالم بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعه انتخاب شدند. پس از ثبت مشخصات فردی و اخذ خون در حالت ناشتا مقادیر گلوکز خون ، تری گلیسیرید، کسترول، HDL-C، LDL-C، با استفاده از کیت های تجاری به روش اسپکتروفتومتریک و همچنین مقادیر اسید فولیک وویتامینB12 به روش الیزا تعیین شد.

**یافته ها:** نتایج نشان داد میانگین اسید فولیک در دو گروه بیمار و سالم به ترتیب (ng/ml) ۳/۴۰±۱/۶۹ و (ng/ml) ۹/۱۰±۴/۷۸ و ویتامین B12( pg/ml) ۱۷۶/۰۵±۳۴/۵۶و ( pg/ml) ۲۲۷/۲۰±۵۶/۸۴ بوده است(P=۰/۰۰۰۱). مقادیرمیانگین قند خون ناشتا و لیپید پروفایل بجز کلسترول بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده شد (P=۰/۰۰۰۱). براساس خطر زا بودن مقادیر شاخصهای بیوشیمیایی در مقایسه با استاندارد در گروه بیمار این افزیش بمراتب بیشتر از گروه سالم بوده است.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه کاهش مقادیر ویتامینهای B12 و اسید فولیک را در بیماران دیاتیک نشان داده و همچنین تغییرات معنی داری درمقادیر شاخص های بیوشیمیایی مورد مطالعه دربیماران دیابتی در مقایسه با گروه سالم مشاهده شد. این روند میتواند از نظر بروز عوارض و پیشرفت بیماری خطرزا باشد. لذا تجویز مکمل های ویتامینی فوق در بیماران مورد مطالعه را توصیه می نماید.

**کلید واژه ها:** دیابت نوع II ، متفورمین، اسید فولیک، ویتامین B12

**How to site this article:** Karajibani M, Zabih H, Montazerifar F, Dashipour A. Comparison of Serum Levels of Vitamin B12 and Folic Acid in Healthy Individuals and Type II Diabetic Patients Taking Metformin. J Diabetes Nurs. 2021; 9 (1) :1318-1329



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]
[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

## مقدمه و هدف

دیابت یکی از شایع ترین بیماری های متابولیکی است که در صورت ابتلا به آن، بدن با کاهش انسولین مواجه شده ویا قادر به استفاده از انسولین نمی باشد (۱). در حال حاضر تعداد بیماران دیابتی در ایران حدود ۱/۵ میلیون نفر می باشد (۲). دیابت با عوارض مختلفی از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی ، نروپاتی و عوارض قلبی عروقی همراه است .مهم ترین علائم بالینی دیابت شامل پر ادراری و پرنوشی می باشد (۱). دیابت نوع دو با ناهنجاری پاتوفیزیولوژیک اختلال ترشح انسولین، مقاومت محیطی به انسولین و تولید بیش از حدگلوکز بوسیله کبد مشخص می شود (۳).

امروز درمان دیابت به صورت تغییر شیوه زندگی مانند تغذیه مناسب ، ورزش و مصرف داروهای خوراکی وتزریق انسولین انجام می گردد (۵و۴). چندین گروه مختلف داروی خوراکی در دسترس می باشد،که داروی متفورمین از گروه دارویی بیگوانیدها به عنوان اولین داروی درمانی در نوع دو دیابت تجویز می شود (۶). مصرف متفورمین در سال ۱۹۹۴ به وسیله FDA مورد تصویب قرار گرفت. این دارو موجب کاهش گلوکونئوژنز کبدی و مقاومت به انسولین و افزایش مصرف محیطی گلوکز میشود. از طرفی مصرف متفورمین می تواند باعث اسیدوز متابولیک، اختلال در جذب ویتامین $B_{12}$ وکاهش سطح اسید فولیک گردد (۷،۸) که در نتیجه باعث افزایش غلظت هموسیستئین می شود، که خود عاملی برای افزایش بیماری های قلبی عروقی و سکته های مغزی می باشد. اثر متفورمین بر افزایش حساسیت به انسولین نیز به صورت مستقیم میتواند باعث افزایش سطح هموسیستئین شود (۹). همچنین گزارش شده با توقف مصرف دارو در برخی بیماران سطح ویتامین $B_{12}$ به مقدار طبیعی برمیگردد (۱۱و۱۰). ولفل و همکاران (۲۰۰۳) و همکاران گزارش نمودند بعد از مصرف متفورمین و انسولین طی ۱۶ هفته سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین $B_{12}$ کاهش داشته است (۱۲).

نتایج مطالعه عبادی و همکاران (۱۳۸۳) نشانداد که مقادیر اسید فولیک وویتامین $B_{12}$ در بیماران تحت درمان با متفورمین وسایر داروهای ضد دیابت تفاوت معنی داری نداشته و نیز همبستگی معنی داری بین سن، طول دوره بیماری، شاخص توده بدن با میزان ویتامین $B_{12}$ و میزان اسید فولیک مشاهده نشده است (۴). همچنین دربیماران دیابتی نوع دو ارتباط معناداری بین مصرف متفورمین با میانگین سطح سرمی ویتامینهای فوق گزارش شده بنحویکه مصرف متفورمین موجب کاهش سطح سرمی آنها شده است (۱۳). جهانشاهی و همکاران در خصوص مقایسه سطح اسید فولیک و ویتامین $B_{12}$ در بیماران دیابتی تحت درمان با متفورمین با مصرف کنندگان سایر داروهای ضد دیابت و انسولین ارتباطی بین مصرف متفورمین با میانگین سطح سرمی $B_{12}$ و اسید فولیک مشاهده ننمودند. همچنین متغیرهایی مدت بیماری، طول مدت مصرف متفورمین، دوز متفورمین مصرفی روزانه و شاخص توده بدن تاثیری در سطح سرمی ویتامین $B_{12}$ واسید فولیک نداشت (۱۴). در مطالعه آقا محمدی و همکاران با هدف تاثیر مکمل فولات بر شاخص های کنترل قند خون ، مقاومت به انسولین و شاخصهای لیپید ی در بیماران تحت درمان با متفورمین بشکل کارآزمایی بالینی تصادفی ۶۸ مرد مبتلا به دیابت نوع ۲ را مورد مطالعه قراردادند. بیماران به طور تصادفی در دو گروه اسید فولیک ۵ میلی گرم در روز و دارونما تقسیم شده و همه بیماران به مدت ۸ هفته قرص دریافت کردند. نتایج نشانداد مصرف مکمل اسید فولیک منجر به کاهش HbA1C ($P = ۰/۱۹$)، کاهش قند خون ناشتا ($P = ۰/۰۰۶$) ، کاهش انسولین سرم ($P = ۰/۰۳$)، کاهش مقاومت به انسولین ($P = ۰/۰۴۳$) و افزایش فولات سرم ($P <۰/۰۰۱$) گردید.همچنین هیچ تغییر معنی داری در گروه کنترل مشاهده نشد ($P> ۰۵ / ۰$). بنظر میرسد یک دوز دارویی از مکمل های اسیدفولیک باعث کنترل قند خون ، مقاومت به انسولین و سطح فولات می شود (۱۵).
با توجه به روند فزاینده بیماری دیابت و عوارض ناشی از آن و مصرف متفورمین به عنوان داروی انتخابی جهت کنترل قند خون در در بیماران و عوارض ناشی از مصرف آن مطالعات مختلف بطور متفاوتی تغییرات سرمی ویتامین $B_{12}$ و اسید فولیک در بیماران مصرف کننده این دارو را نشانداده است (۱۶). لذا باتوجه به روند افزایشی این بیماری و عوارض دارویی ناشی از مصرف متفورمین در این مورد این مطالعه بر اساس مقایسه ی سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک دربیماران دیابتی نوع دو مصرف کننده متفورمین و افراد سالم طراحی گردید.



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]
[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

## مواد و روشها

حجم نمونه مورد نیاز با توجه به اطلاعات بدست آمده از مطالعه آقا محمدی و همکاران ( ۱۵) که در آن میانگین سطح سرمی اسید فولیک ۰/۵ ± ۵/۸ نانوگرم بر میلی لیتر ذکر شده بود با در نظرگرفتن توان مطالعه ۹۵٪ و خطای نوع یک ۹۵٪ و مقدار اسید فولیک ۴/۵ ± ۸/۳ نانوگرم بر میلی لیتر در گروه نرمال تعداد ۴۰ نفر در هر گروه براورد شد.

$$n = \frac{(S1^2 + S2^2)(Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2})^2}{(\mu 1 - \mu 2)^2}$$

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به بیماری دیابت نوع دو براساس تشخیص پزشک ( گلوکز ناشتای خون بیشتر از ۱۲۶ میلی گرم در صد میلی لیترونیز گلوکز غیر ناشتای خون بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم درصد میلی لیتر به همرا علائم) ،مصرف داروی متفورمین (به مقدار ۱۵۰۰میلی گرم در روز) به مدت بیش از ۶ ماه وتمایل به شرکت در مطالعه انتخاب شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل مصرف مکمل مولتی ویتامین ومینرال طی ۶ ماه قبل از مطالعه ، استعمال دخانیات و اعتیاد به مواد مخدرو الکل، تزریق انسولین ، ابتلا به بیماری های کبدی و کلیوی، قلبی و عروقی، گوارشی ، روماتولوژی و غدد درون ریز، لوسمی و اختلالات مادرزادی درسوخت و سازهموسیستئین با تشخیص پزشک ومصرف داروهایی مانند کورتیکواستروییدها، ضد تشنج و ایزونیازید یوده است.

با توجه به اهداف تحقیق از ۴۰ نفر از بیماران مبتلا به دیابت نوع دو مصرف کننده متفورمین مراجعه کننده به کلینیک دیابت بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) و ۴۰ نفر مراجعه کننده سالم غیر دیابتی پس از اخذ رضایت نامه تکمیل پرسشنامه جهت ثبت مشخصات دموگرافیکی نمونه ها شامل سن، جنس وزن، قد انجام شد. شاخص توده بدن از تقسیم وزن( کیلوگرم) بر اندازه قد (متر مربع) محاسبه شد.، جهت تعیین میزان مقادیر قند خون ولیپید پروفایل شامل کلسترول، تری گلیسرید ، HDL-C، LDL-C و اندازه گیری سطح اسید فولیک و ویتامین $B_{12}$ ۵میلی لیترخون وریدی بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی از هر دو گروه اخذ شد. پس از لخته شدن خون نمونه ها را به مدت ۱۵ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ با دور ۱۵۰۰ بار در دقیقه قرارداده و سرم آن جدا و تا زمان اندازه گیری شاخصهای فوق در ۲۰- درجه سانتی گراد فریز شدند. اندازه گیری میزان کلسترول، تری گلیسرید ، HDL-C، LDL-C با استفاده از کیت های تجاری شرکت پارس آزمون (Commercial kits, Parsazmun, Tehran, Iran, RA- 1000 auto-analyzer) (۱۷) و اندازه گیری مقادیر اسید فولیک و ویتامین $B_{12}$ به روش الایزا با استفاده از کیت تجاری شرکت (ZellBio kit, Germany) انجام گرفت.

تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار آماری SPSS ورژن ۲۲ انجام شد. جهت آنالیز آمار توصیفی ازشاخص های میانگین، انحراف معیار، دامنه تغییرات و توزیع فراوانی استفاده گردید. آزمون های من ویتنی ،کای دو (chi-square test) و t- t test جهت مقایسه متغیر ها در آزمون های تحلیلی انجام شد .$P < 0.05$ به عنوان وجود تفاوت معنی دار در بین دو گروه در نظر گرفته شد.

## یافته ها

خصوصیات دموگرافیک واحدهای مورد بررسی در جدول ( ۱ ) آورده شده است. همانطوریکه مشاهده میشود بین دو گروه بیمار و سالم از نظر شاخصهای سن، وزن ، قد وشاخص توده بدن تفاوت معنی داری وجود نداشت (P >۰/۰۵) (جدول۱).

بین دو گروه بیمار و سالم از نظر جنسیت (P=۰/۵۸) وشاخص توده بدن تفاوت معنی داری وجود نداشت (P=۰/۳۴).

میانگین قند خون ناشتا و شاخصهای لیپید پروفایل بین دو گروه بیمار و سالم مورد مقایسه قرارگرفت. میانگین قند خون، تری‌گلیسرید و LDL-C در گروه بیمار و شاخص HDL-C در گروه سالم بالاتر بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری را نشان داد (P<۰ /۰۰۰۱ ). اما در خصوص میانگین کلسترول بین دو گروه بیمار و سالم تفاوت آماری معنی اداری مشاهده نشد (P>0.05) (جدول ۲).

نتایج مقایسه میانگین اسید فولیک و ویتامین B12 بین دوگروه بیمار و سالم تفاوت معنی داری را نشان داد، بنحویکه سطح اسید فولیک و ویتامین B12 در گروه بیمار کاهش داشته است. (P<۰ /۰۰۰۱ ) (جدول ۳ ) .



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]

[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

**جدول شماره ۱: میانگین سن، قد ، وزن و شاخص توده بدن در گروههای مورد مطالعه**

| متغیرهای آنتروپومتریک | | گروه شاهد | گروه مورد | سطح معناداری |
|---|---|---|---|---|
| سن(سال) | تعداد | ۴۰ | ۴۰ | ۰/۳۱ |
| | میانگین | ۵۵/۱۷ | ۵۴/۷۳ | |
| | انحراف معیار | ۱۲/۷۹ | ۱۲/۶۹ | |
| قد(cm) | تعداد | ۴۰ | ۴۰ | ۰/۷۲۲ |
| | میانگین | ۱۶۸/ ۸۰ | ۱۰۶۷/ ۷۷ | |
| | انحراف معیار | ۱۲/۵۶ | ۱۳/۰۹ | |
| وزن (kg) | تعداد | ۴۰ | ۴۰ | ۰/۱۰۱ |
| | میانگین | ۷۱/۱۷ | ۶۷/۴۲ | |
| | انحراف معیار | ۱۲/۷۰ | ۶/۵۶ | |
| شاخص توده بدن ( $kg/m^2$ ) | تعداد | ۴۰ | ۴۰ | ۰/۳۴۱ |
| | میانگین | ۲۴/۶۸ | ۲۴/۳۴ | |
| | انحراف معیار | ۴/۱۹ | ۴/۲۵ | |

**جدول شماره ۲: میانگین قند خون کلسترول، تری گلیسیرید، HDL -C ، LDL-C در گروههای مورد مطالعه**

| شاخص | گروه | تعداد | میانگین | انحراف معیار | حداقل | حداکثر | سطح معناداری |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| قند خون(mg/dl) | گروه شاهد | ۴۰ | ۸۴ /۷۲ | ۷/ ۹۳ | ۷۱ | ۹۹ | P<۰/۰۰۱ |
| | گروه مورد | ۴۰ | ۱۸۳/۸۷ | ۳۳/۰۲ | ۱۴۵ | ۲۸۷ | |
| کلسترول(mg/dl) | گروه شاهد | ۴۰ | ۱۸۰/۴۷ | ۱۲/۴۵ | ۱۵۰ | ۱۹۹ | P=۰/۳ |
| | گروه مورد | ۴۰ | ۱۹۷/۷ | ۴۵/۷۳ | ۱۴۸ | ۲۵۴ | |
| تری گلیسیرید(mg/dl) | گروه شاهد | ۴۰ | ۱۴۵/۰۵ | ۸/۹۲ | ۱۳۱ | ۱۷۸ | P<۰/۰۰۰۱ |
| | گروه مورد | ۴۰ | ۲۵۰/۳۷ | ۶۷/۳۱ | ۱۵۶ | ۳۷۳ | |
| LDL-C (mg/dl) | گروه شاهد | ۴۰ | ۹۲/۷۰ | ۹/۳۱ | ۷۸ | ۱۱۵ | P<۰/۰۰۰۱ |
| | گروه مورد | ۴۰ | ۱۴۷/۰۲ | ۳۴/۳۹ | ۸۶ | ۱۹۴ | |
| HDL-C (mg/dl) | گروه شاهد | ۴۰ | ۶۶/۵۷ | ۱۰/۰۵ | ۳۱ | ۸۱ | P<۰/۰۰۰۱ |
| | گروه مورد | ۴۰ | ۴۸/۳۵ | ۱۲/۵۸ | ۲۷ | ۶۹ | |

**جدول شماره ۳: میانگین اسید فولیک (ng/ml) و ویتامین $B_{12}$ ( pg/ml) در گروههای مورد مطالعه**

| شاخص | گروه | تعداد | میانگین | انحراف معیار | حداقل | حداکثر | سطح معناداری |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| اسید فولیک (ng/ml) | گروه شاهد | ۴۰ | ۹/۱۰ | ۴/۷۸ | ۳/۱۰ | ۱۸/۷۰ | ۰/۰۰۰۱ |
| | گروه مورد | ۴۰ | ۳/۴۰ | ۱/۶۹ | ۱/۵۰ | ۸/۹۰ | |
| ویتامین $B_{12}$ ( pg/ml) | گروه شاهد | ۴۰ | ۲۲۷/۲۰ | ۵۶/۸۴ | ۱۴۵ | ۳۴۵ | ۰/۰۰۰۱ |
| | گروه مورد | ۴۰ | ۱۷۶/۰۵ | ۳۴/۵۶ | ۱۲۸ | ۲۸۴ | |



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]

[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

## بحث و نتیجه گیری

نتایج تحقیق حاکی از آن است که میانگین سطح سرمی ویتامین $B_{12}$ و اسید فولیک در بیماران دیابتیک دریافت کننده متفورمین کاهش معنی داری در مقایسه با افراد سالم داشته است که نمایانگر آسیب پذیری آنها از نظر کمبود ویتامینهای فوق وپیامدهای احتمالی ناشی از آنها را میتواند بازگونماید.اگرچه دامنه تغییرات مقدار ویتامینهای فوق در سرم خون بیماران از مقادیر کم تا زیاد به لحاظ خطرزا بودن گسترده بوده است. براساس مصرف داروی متفورمین در بیماران دیابتیک به نظر می رسد مقادیر بیشتری از ویتامینهای فوق الذکر در رژیم های غذایی روزانه نیازمندند. با ذکر این نکته که تاثیرمتفورمین بر روی قند خون ناشتا مشابه با سایر داروهای خوراکی کاهنده ی قند خون می باشد(۱۸ ).

استفاده از متفورمین در درمان بیماران دیابتی موجب کاهش سطح ویتامین $B_{12}$ واسید فولیک می گردد. این نکته به خصوص از این نظر حایز اهمیت می باشد، که ممکن است کمبود این ویتامین یکی از عوامل مستعد کننده نوروپاتی دیابتی نیز باشد(۱۹). متفورمین حساسیت به انسولین را افزایش داده وباعث کاهش وزن میشود با این حال ، یکی از عوارض جانبی متفورمین کمبود ویتامین $B_{12}$ است . بروز کم خونی خطرناک می تواند منجر به کم خونی ماکروسیتیک ، نوروپاتی محیطی و تغییرات روحی و روانی ، ضعف ، خستگی و از دست دادن حافظه گردد. با اینحال دوز دارو و مدت استفاده از آن عامل مهمی در کاهش ویتامین $B_{12}$ خون میباشد (۲۰و ۱۳).

دفرونزو و همکاران (۱۹۹۵) دریافتندکه سوء جذب ویتامین $B_{12}$ می تواند در بیماران پس از ۱۰ روز درمان با دوز روزانه مصرف ۳ گرم داروی متفومین ایجاد گردد (۲۱). رینستالتر و همکاران (۲۰۱۲ ) در مطالعه خود جهت بررسی تاثیر استفاده از داروی متفورمین برای درمان دیابت نوع دو مشاهده نمودند که کمبود ویتامین $B_{12}$ در ۵/۸٪ بیماران دیابتی مصرف کننده متفورمین و ۲/۴٪ بیماران دیابتی که متفورمین مصرف نمی کنند و ۳/۳٪ بیماران غیر دیابتی ایجاد شده است (۲۲).

در مطالعه حاضر بیماران دیابتی حداقل دوره مصرف متفورمین شش ماه بوده است که احتمالا با افزایش زمان مصرف میتواند سطوح ویتامینهای فوق را تحت تاثیر قرار دهد. هرچند برخلاف یافته های مطالعه حاضر رومرو و همکاران (۲۰۱۲) گزارش نمودند هیچ گونه ارتباطی بین مقادیر دوز مصرفی و مدت زمان دریافت دارو با کاهش ویتامین $B_{12}$ در بیماران دیابتی نوع دو مشاهده نشده است (۲۳) .

ازسویی گروت کامبوئیس و همکاران (۲۰۱۳) بطور قابل توجهی افزایش سطح هموسیستئین و نیز کاهش سطح ویتامین $B_{12}$ در بیماران دیابتی درمقایسه با گروه کنترل را گزارش نمودند (۲۴).ویتامین $B_{12}$ در تبدیل اسید متیل مالونیک (MMA) به سوکسینیل CoA و همچنین هموسیستئین به متیونین بهمراه اسیدفولیک شرکت دارد. اگر چه فرایندهای کمبود ویتامین $B_{12}$ ناشی ازمتفورمین به طور کامل مشخص نشده است.اما مکانیسمهای احتمالی مانند رشد بیش از حد باکتریها در روده کوچک به دلیل دیابت ، تغییر در فلور باکتری ها ، تغییرات در تحرک روده کوچک ، غیرفعال کردن جذب ویتامین $B_{12}$ و تأثیر کلسیم در غشای سلولی در بروز کمبود ویتامین $B_{12}$ میتواند تاثیر گذار باشد(۲۵). با توجه به عملکرد اسید فولیک نشانداده شده که تجویز مکمل اسید فولیک باعث کاهش سطح هموسیستئن سرم ، افزایش سطح فولات و ویتامین $B_{12}$ سرم و کاهش چربیهای خون شده است (۲۶).متفورمین می تواند باعث کمبود ویتامین $B_{12}$ درسرم شود ، اما مطالعات در مورد تأثیر مدت و دوز آن محدوداست. اما بنظر میرسد کمبود ویتامین $B_{12}$ را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ استفاده کننده از متفورمین مرتبط با سایر بیماریها نیز میباشد. همچنین استفاده از متفورمین در دوزهای برابر یا بیشتر از ۱۵۰۰ میلی گرم در روز عامل اصلی کمبود ویتامین $B_{12}$ است و مکمل همزمان مولتی ویتامین ها می توانند به طور بالقوه از این امر محافظت کنند. برخلاف سایر یافته ها ازسویی سطح هموسیستئین سرم با سطح ویتامین $B_{12}$ ارتباط منفی داشت که بازگوکننده کمبود $B_{12}$ به دلیل استفاده از متفورمین میباشد ، هرچند این فرضیه نیازمند به مطالعه بیشتراست (۲۷). باتوجه به نقش ویتامینهای فوق درکاهش هموسیستئین و متعاقبا



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]

[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

پیشگیری ازآرتریو اسکلروزو بیماریهای قلبی و عروقی به وضعیت کمبود این ویتامینها از خفیف ، متوسط تا شدید در بیماران دیابتی بیشتر باید توجه نمود (۲۸).

اوهین و همکاران (۲۰۱۹) کمبود ویتامین $B_{12}$ در ۴۱٪ بیماران تحت درمان با متفورمین و ۲۰ ٪ افراد تحت درمان با دارونمارا گزارش نمودند ، بنحویکه مقدار این ویتامین در ۵۹٪ از بیماران تحت درمان با متفورمین و ۸۰٪ از بیماران تحت درمان با دارونما در سرم درحد مرز قرارداشتند و در هر دو گروه عمدتا مقدار این ویتامین در سطوح طبیعی نبوده است(۲۹) .

نتایج تحقیق نشان داد مقادیر لیپید پروفایل بجز کلسترول سایر شاخصها شامل تری گلیسیرید ، LDL-C ، HDL-C در گروه های بیمار و سالم تفاوت معنی داری داشته است. اگرچه دامنه ی تغییرات شاخص های فوق گسترده بود. لازم بذکر است وضعیت فردی، تغذیه ای ، استرس اکسیداتیو ونوع داروی مصرفی میتواند بر مقادیرلیپید پروفایل به شکل مقادیر طبیعی ، در معرض خطر و بالا تاثیر گذار باشد. بنحویکه بر اساس مقادیر خطر زا بودن شاخصهای بیوشیمیایی مورد مطالعه در گروه بیمار بمراتب بیشتر از گروه سالم بوده است . هر چند نوساناتی در میانگین مقادیر شاخصهای فوق در مقایسه با نرمهای طبیعی و گروه سالم وجود داشته است که آسیب پذیری بیماران دیابتی را بیشتر مورد توجه قرار میدهد. بنظر میرسد کاهش حجم نمونه ها میتواند در نتیجه فوق موثر باشد هرچند مناسبترین روش ، پایش نمونه ها بر اساس سنجش شاخصهای مختلف بیو شیمیایی در مراحل مختلف درمان با متفورمین بر اساس دوز مصرفی و مدت زمان دریافت داروی فوق میباشد که تغییرات فوق را بنحو مطلوبتری میتوان تجزیه و تحلیل نمود. از طرفی باتوجه به مشکلات هیپرلیپیدمی در بیماران دیابت ملیتوس استفاده از داروهای کاهنده ی چربی خون در این افراد متداول بوده مضافا این که یافته های تحقیق نشان می دهد مقادیر شاخص های فوق تقریبا در دامنه طبیعی و به صورت کنترل شده در بیماران مورد مطالعه وجود داشته است. در هر حال نتایج نشان می دهد که شاخص های بیوشیمیایی فوق بایستی کنترل شود، زیرا از عوامل خطرساز دیابت می توان به هیپرلیپیدمی در بیماران وسایر تظاهرات بالینی اشاره نمود.

یافته ها نشانداد میانگین قند خون ناشتا در افراد بیمار نسبت به کنترل افزایش چشمگیری داشته است که نمایانگر افزایش نامطلوب قند خون در این بیماران می باشد .با توجه به اینکه دامنه تغییرات قند خون ناشتا در گروه بیمار بیشتر از سالم بوده است. لذا استفاده از داروی متفورمین یا هر نوع ترکیب درمانی کاهش دهنده قند خون در این بیماران اجتناب ناپذیر میباشد. از طرفی براساس شاخص هایی مانند وزن و قد و شاخص توده بدن بین دو گروه تفاوت معنی داری مشاهده نشد، که نمایانگر همسان سازی دو گروه براساس معیارهای ورود وخروج مطالعه درشروع تحقیق بوده است. در پژوهش حاضر تاثیر مصرف متفورمین بر میزان سطح سرمی اسید فولیک و ویتامین $B_{12}$ در بیماران دیابتی نشانداد که بین دوگروه بیمار و سالم از نظر میانگین ویتامین $B_{12}$ واسید فولیک تفاوت معنی داری وجود دارد. با بررسی مقادیر ویتامینهای فوق درسرم افراد مشخص شد،که مصرف متفورمین تاثیر معنی داری بر سطح سرمی ویتامین $B_{12}$ واسید فولیک داشته است که همسو با سایریافته ها میباشد(۳۰و۳۱و۳۲).

عواملی مانند تفاوت های ژنتیکی ، تغذیه ، همچنین عدم مصرف صحیح داروی متفورمین همچنین تفاوت ترکیب دارویی متفورمین میتواند بر مقادیر ویتامینهای سرمی مورد مطالعه تاثیر گذار باشد. به موازات استفاده از متفورمین یکی دیگر از عوامل تاثیر گذار درکاهش سطح سرمی ویتامین $B_{12}$در بیماران دیابتی سن میتواند باشد زیرا با افزایش سن بروز اختلالات گوارشی، کاهش قابلیت زیست دسترسی وسوی جذب این ویتامین میتواند ایجاد شود(۴). با توجه به دامنه تغییرات سنی بیماران مورد مطالعه این موضوع روند تاثیر گذاری افزایش سن بیماران برکاهش ویتامینهای فوق به موازات سایر عوامل را مورد تاکید قرار میدهد. در مطالعه ما با توجه به یکسان بودن میانگین دو گروه سنی به نظر می رسد که سن افراد نقش مهمی در تاثیر متفورمین بر ویتامین $B_{12}$و اسید فولیک نداشته است.

استفاده از متفورمین در درمان دیابت نوع دو به اثبات رسیده است زیرا کنترل گلیسمی مناسبتری در این بیماری



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]
[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

ایجاد میشود. معهذا نیاز به نظارت منظم بر میزان ویتامین $B_{12}$سرم بویژه در بیمارانیکه دوز روزانه معادل ۱۵۰۰ میلی گرم ویا بیشترمتفورمین به مدت شش سال یا بیشترمصرف مینمایند پیشنهاد میگردد (۲۵). یک دوز دارویی از مکمل اسیدفولیک باعث کنترل قند خون ، مقاومت به انسولین و سطح فولات و کاهش هموسیستئین خون می شود (۱۵). استفاده از متفورمین در درمان بیماران دیابتی موجب کاهش سطح ویتامین $B_{12}$ و اسید فولیک شده که ممکن است کمبود این ویتامین یکی از عوامل مستعد کننده نوروپاتی دیابتی وکم خونی مگالوبلاستیک نیز باشد(۱۹و۳۳).از سویی درمطالعه ای گزارش شده اگرچه متفورمین بر مقادیر هموسیستئین تاثیر گذار نبود ، اما نتایج نشان می دهد که هنگامی که ویتامین های گروه B یا مکمل اسید فولیک به بیماران دیابتی داده نمی شود ، متفورمین می تواند غلظت همو سیستئین را افزایش دهد (۳۴). همچنین گزارش شده که در بیماران مبتلا به دیابت که داروی متفورمین را استفاده می کردند، به طور قابل توجهی افزایش سطح هموسیستئین وجود داشته که میتواند از عوامل مهم خطرزا بیماریهای قلبی و عروقی باشد(۲۴).اسیدفولیک وویتامین $B_{12}$ نقش مهمی درتنظیم روند متابولیک هموسیستئن دارند. بنحویکه کمبود ویتامینهای فوق باعث هیپرهموسیستئنمی وخطربروزبیماری قلبی وعروقی را بهمراه دارد (۳۵). همچنین اسید فولیک باعث انتقال گروههای تک کربنه و ساختن متیونین از هموسیستئن نقش داشته بنحویکه کاهش فولات در خون منجر به پیشرفت هیپومیتلاسیون میشود که باعث مشکلات و عوارض دیابت میشود (۱۵).کمبود هم زمان اسید فولیک باید با مکمل اسید فولیک خوراکی در دوزهای ۵ میلی گرم روزانه به مدت ۴-۱ ماه درمان گردد.اسیدفولیک باید بعد از مکمل ویتامین $B_{12}$ تجویز شود؛ در غیر این صورت ممکن است منجر به پیشرفت تظاهرات عصبی شود (۳۶). بر اساس مطالعه حاضر مصرف دوزدارو متفورمین معادل ۱۵۰۰ میلی گرم و بیشتر و دوره مصرف بیشتر از شش ماه را در بیماران دیابتی نشانداده که کاهش معنی دارمقادیرویتامینهای$B_{12}$ و اسید فولیک سرم را همسو با یافته های سایر مطالعات بازگو مینماید (۱۳و۱۲).

## نتیجه گیری

نتایج مطالعه حاضر حاکی از آنست دریافت متفورمین موجب کاهش چشمگیرمقادیر ویتامینهای $B_{12}$ و اسید فولیک دربیماران دیاتیک نسبت به افراد سالم شده است ،مضافا این که تغییرات معنی داری درمقادیر شاخص های بیوشیمیایی بیماران دیابتی در مقایسه با مقادیر نرمال مشاهده گردید. لذا استفاده از مکمل های ویتامینی به موازات بکارگرفتن روشهای درمانی میتواند درارتقای سلامتی بیماران دیابتی موثر باشد. هرچند پایش وضعیت تغذیه ای و شاخصهای بیوشیمیایی، کاهش استرس اکسیداتیو و برقراری الگوی تغذیه ای مناسب توام با افزایش فعالیت فیزیکی در بهبودی وضعیت بیماران و ارتقای سلامتی آنان موثر میباشد. از سویی رویکرد مطالعات مقطعی بشکلی میباشد که نمی تواند رابطه علی و تقدم و تاخر بین عوامل مختلف و کمبود ویتامین $B_{12}$ واسید فولیک را بررسی کند.با توجه به محدودیتهای مطالعه حاضر انجام پژوهش به شکل گسترده با حجم نمونه بیشتر وبشکل کارآزمایی بالینی، تعیین شاخص هایی مانند هولوترانس کوبالامین ( متیل مالونیک اسید )،ارزیابی ویتامینهای $B_{12}$ و اسید فولیک وسایر شاخص های بیوشیمیایی در افراد دیابتی مصرف کننده انواع داروهای کاهنده قند خون توصیه میشود. لازم به ذکر است غذاهای حیوانی مانند گوشت ، ماهی و لبنیات سرشار از ویتامین $B_{12}$ هستند و ترجیحا ارزیابی رژیمهای غذایی میتواند مکمل یافته های تحقیق باشد اما با توجه به شرائط اجتماعی و اقتصادی افراد جامعه مورد مطالعه دردو گروه محدودیت وکاهش دریافت گروههای غذایی فوق درالگوهای تغذیه ای ملموس و از مشکلات معیشتی آنان میباشد. همچنین تلاش گردد با توجیه اهداف مطالعه رضایت شرکت کنندگان در مطالعه بویژه گروه سالم جلب شود. با ذکر این نکته که هزینه بالای کیت های تجاری یک محدودیتی را از نظر تعداد نمونه های مورد مطالعه ایجاد نمود.

## تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان نامه مصوب به شماره ۸۸۹۰ – ۱۳۹۷/۴/۲۴ در شورای پژوهش دانشگاه و تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به شماره مصوب



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]

[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

IRZAUMS.REC.13970187 میباشد.درخاتمه ازپزشک متخصص دکتر کیخایی و کلیه بیماران و افراد سالم مراجعه کننده به کلینیک تخصصی دیابت بیمارستان و همچنین سایر همکاران کادر پرستاری و آزمایشگاهی سپاسگزاری بعمل می آید.

**تضاد منافع**

بین نویسندگان تضادف منافعی وجود ندارد

[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]

[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

***References***


1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013; 36(Suppl 1): S67.
2. Larejani B, Zahedi F. Epidemiology of diabetes mellitus in Iran. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2001; 1(1): 1-8.
3. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. Clinical Biochemist Reviews. 2005; 26(2): 19.
4. Ebadi A, Golbidi S, Taghaddosi M, Vakili Z, Arbab B, Sarboluki S, et al. Effect of metformin in serum level B12 and folic acid in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2008; 8(4): 403-7.
5. Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Sevillano-Collantes C, del Cañizo-Gómez FJ. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. World Journal of Diabetes. 2016; 7(17): 354.
6. Marion JF. MNT for diabetes mellitus. In: Mahan LK, Escott-Stump S, editors. Krause's food and nutrition therapy. 12th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. P. 764-804.
7. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Non-insulin antidiabetic therapy in cardiac patients: current problems and future prospects. Cardiovascular Dialectology: Clinical, Metabolic and Inflammatory Facets. 2008; 45: 154-70.
8. Mashavi M, Hanah R, Boaz M, Gavish D, Matas Z, FuxA, et al. Effect of homocysteine-lowering therapy on arterial elasticity and metabolic parameters in metformin-treated diabetic patients. Atherosclerosis. 2008; 199: 362-7.
9. 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.
10. Shtaynberg N, Singh M, Sohn P, Goldman M, Cohen N. Methylmalonic acid as an indicator of vitamin B12 deficiency in patients on metformin. Journal of Diabetes Mellitus. 2012; 2(1): 72.
11. 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. Endocrine Practice. 2012; 18(2): 179-84.
12. Wulffele MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger Van Der Burg B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. Journal of Internal Medicine. 2003; 254(5): 455-63.
13. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-




[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]

[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

analysis. Diabetes & Metabolism. 2016; 42(5): 316-27.
14. Jahanshahi A, Yazdanpanah L, Shahbazian H, Varaminian B, Latifi SM. Serum folic acid and vitamin B12 levels in diabetic patients under metformin treatment compared with treatment with insulin and other glucose-lowering medications. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2015; 14(3): 344-51.
15. Pourghassem Gargari B, Aliasgharzadeh A. Effect of folic acid supplementation on indices of glycemic control, insulin resistance and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2011; 13(4): 354-60.
16. Rojas LB, Gomes MB. Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes. Diabetology & Metabolic Syndrome. 2013; 5(1): 1-5.
17. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book. New York: Elsevier Health Sciences; 2012.
18. American Diabetes Association. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. Diabetes Care. 1995; 18: 1510-8.
19. Pflipsen MC, 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.
20. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. Archives of Internal Medicine. 2006; 166(18): 1975-9.
21. Defronzo RA. Goodman am and the multicenter metformin study group. Efficacy of metformine in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. The New England Journal of Medicine. 1995; 333: 541-9.
22. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. Diabetes Care. 2012; 35(2): 327-33.
23. Romero JM, Lozano JM. Vitamin B12 in type 2 diabetic patients treated with metformin. Endocrinología y Nutrición (English Edition). 2012; 59(8): 487-90.
24. de Groot-Kamphuis DM, Van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. The Netherlands Journal of Medicine. 2013; 71(7): 386-90.
25. Yakubu M, Laing EF, Nsiah P, Anthony R, Acheampong E, Asamoah SK, et al. Vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients on metformin: a cross-sectional study from South-Western part of Ghana. Alexandria Journal of Medicine. 2019; 55(1): 58-67.



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]
[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]

**26.** Vijayakumar A, Kim EK, Kim H, Choi YJ, Huh KB, Chang N. Effects of folic acid supplementation on serum homocysteine levels, lipid profiles, and vascular parameters in post-menopausal Korean women with type 2 diabetes mellitus. Nutrition Research and Practice. 2017; 11(4): 327.

**27.** Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. Medicine. 2019; 98: 46.

**28.** Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. The New England Journal of Medicine. 2002; 346(6): 393-403.

**29.** Owhin SO, Adaja TM, Fasipe OJ, Akhideno PE, Kalejaiye OO, Kehinde MO. Prevalence of vitamin B12 deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in a tertiary institution, South-South Nigeria. SAGE Open Medicine. 2019; 7: 2050312119853433.

**30.** 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.

**31.** Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes and Its Complications. 2007; 21(2): 118-23.

**32.** Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. Diabetes Research and Clinical Practice. 2012; 97(3): 359-67.

**33.** Wakeman , M. Archer D T. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity 2020, 13: 2093–2108.

**34.** Zhang Q, Li S, Li L, Li Q, Ren K, Sun X, et al. Metformin treatment and homocysteine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients. 2016; 8(12): 798.

**35.** Ma Y, Peng D, Liu C, Huang C, Luo J. Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B 12 are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases. BMC Cardiovascular Disorders. 2017; 17(1): 1-7.

**36.** Jeetendra S, Tushar B. Metformin use and vitamin B 12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus. MVP Journal of Medical Science. 2016; 3(1): 67-70.



[ Downloaded from jdn.zbmu.ac.ir on 2026-11-15 ]

[ DOR: 20.1001.1.23455020.1399.9.1.5.3 ]