

## بررسی تأثیر کلسیم خوراکی بر سطح سرمی ویتامین B12 در مبتلایان به دیابت نوع دو

### چکیده

دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۶ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۴/۱۳ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۸/۰۱

**زمینه و هدف:** کمبود ویتامین B12 به دلیل تداخل با جذب آن، از شناخته‌شده‌ترین اختلالات ناشی از مصرف طولانی مدت متفورمین است.

**روش بررسی:** این کارآزمایی بالینی از خرداد تا مهر ۱۳۹۶ در بیمارستان شهید بهشتی قم بر روی ۶۰ بیمار دیابتی نوع دو با سابقه دیابت به مدت یک تا دو سال و مصرف متفورمین به میزان ۱-۲ g انجام گرفت. بیماران به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. گروه مداخله متفورمین را به همراه روزانه ۱ g کربنات کلسیم و گروه کنترل فقط متفورمین دریافت کردند. در دو گروه سطح ویتامین B12 بیماران پیش از شروع مداخله و پس از سه ماه اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** بین دو گروه از نظر جنسیت اختلاف وجود داشت و بین میانگین سنی در دو گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد. میانگین سطح ویتامین B12 پیش از دریافت کلسیم در گروه A (مداخله) کمتر از گروه B (کنترل) بود ( $P=0/036$ ) و پس از دریافت کلسیم سطح ویتامین B12 در گروه مداخله افزایش یافت ( $P=0/002$ ) و در گروه کنترل سطح ویتامین B12 کاهش یافت ( $P=0/030$ )، میزان نوروپاتی در پرسشنامه میشیگان، قسمت شرح حال در هر دو گروه مداخله و کنترل با اختلاف معناداری کاهش پیدا کرد، ولی قسمت معاینه در گروه مداخله با اختلاف معناداری کاهش پیدا کرد ( $P=0/006$ ) و در گروه کنترل اختلاف معناداری در قسمت معاینه در نوروپاتی نداشت ( $P=0/2$ ).

**نتیجه‌گیری:** مصرف خوراکی کلسیم به صورت روزانه، باعث افزایش سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو شد و شاید کلسیم بتواند کاهش سطح سرمی ویتامین B12 ناشی از مصرف متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو را تعدیل کند.

**کلمات کلیدی:** کلسیم، دیابت نوع دو، متفورمین، ویتامین B12

محمود پرهام<sup>۱</sup>، داود اولاد دمشقی<sup>۲</sup>، حسین ثقفی<sup>۳</sup>، اعظم سربندی فراهانی<sup>۴</sup>، سعید کریمی مطلوب<sup>۵</sup>، رسول کریمی مطلوب<sup>۶\*</sup>

۱- گروه غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۲- گروه خون و آنکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۳- گروه نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۴- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

۵- دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

\* نویسنده مسئول: اراک، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده پزشکی.

تلفن: ۰۲۵-۳۲۴۰۷۷۳۸

E-mail: rasoolkarimi2021@gmail.com

### مقدمه

متفورمین از معدود داروهای ضد هایپرگلیسمی است که ثابت شده است میزان مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی که از عوارض شایع دیابت تیپ دو می‌باشد را کاهش می‌دهد.<sup>۱-۳</sup> هرچند این دارو به طور کلی ایمن و کم‌عارضه تلقی می‌شود، اما مصرف مداوم آن شمار اندکی از اختلالات را سبب می‌شود که قابل پیش‌بینی و احتمالاً قابل پیشگیری هستند. کمبود ویتامین B12 به دلیل تداخل با جذب آن در دستگاه گوارش از شناخته شده‌ترین اختلالات

متفورمین (Metformin) اکنون از پایه‌های درمان دیابت و مشخصاً داروی خط اول توصیه شده و برای مبتلایان دیابت تیپ دو تجویز می‌شود.<sup>۱</sup> کارآیی این دارو در کنار عوارض جانبی قابل چشم‌پوشی آن از جمله ریسک اندک ایجاد هایپوگلیسمی، از متفورمین دارویی به نسبت قابل اعتماد ساخته است.<sup>۲</sup> به علاوه متفورمین

مبتلا به کمبود ویتامین B12 بود. جمعیت مدنظر در کلینیک اندوکرینولوژی پس از طی مراحل دریافت رضایت‌نامه آگاهانه به‌عنوان نمونه انتخاب شده و پیش از شروع مداخله سطح ویتامین B12 آزاد سرم آنان اندازه‌گیری شد. میزان نمونه مورد نیاز به میزان ۲ ml می‌باشد که ویتامین B12 به‌روش الیزا انجام شد و سطح نرمال آزمایشگاه بین ۲۰۰ تا ۸۳۵ در واحد پیکوگرم می‌باشد. نوروباتی بیماران براساس پرسشنامه میشیگان (Michigan) ارزیابی شد که شامل دو قسمت شرح حال و معاینه می‌باشد که قسمت شرح حال (A) دارای ۱۵ مورد و قسمت معاینه (B) شامل چهار مورد می‌باشد. اطلاعات در پرسشنامه هریک ثبت گردید و سپس بیماران با روش تصادفی سازی بلوک به دو گروه مساوی ۳۰ نفره تقسیم شدند. به این صورت که افراد مذکور جهت قابلیت مقایسه افراد و حفظ تعادل نمونه‌ها به‌روش تصادفی سازی بلوکی به دو گروه مساوی ۳۰ نفره تقسیم شدند. در این روش اندازه بلوک‌ها هم به‌صورت تصادفی (بلوک‌های ۴، ۸، ۱۰) تایی که در هر بلوک به تعداد مساوی از هر گروه در آن موجود است استفاده شد. به‌عنوان مثال در بلوک چهار نفره دو تا درمان و دو تا کنترل قرار داده شده است یا در بلوک هشت‌تایی چهار تا درمان و چهار تا کنترل قرار داده شده است. برای جلوگیری از فاش شدن آخرین تخصیص در هر بلوک، خود بلوک‌ها نیز به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. بلوک انتخاب شده به‌عنوان مثال چهار تایی می‌باشد که به ازای هر فرد در مطالعه یک برگه از داخل بلوک چهارتایی برداشته شد که بر حسب تصادف به یکی از گروه‌های مداخله یا کنترل تعلق گرفت و این روند تا تمام شدن برگه‌های داخل بلوک ادامه پیدا کرد. دوباره بلوک چهارتایی به کشو میز برگردانده شده و برای تعیین گروه سایر افراد باز یک بلوک به‌صورت تصادفی انتخاب شد که ممکن است هشت‌تایی یا ۱۰ تایی و غیره باشد و این روند تا تمام شدن حجم نمونه ادامه پیدا کرد. یکی از مشکلات بالقوه در روش بلوک‌بندی فاش شدن آخرین تخصیص در هر بلوک می‌باشد این مسئله زمانی رخ می‌دهد که مطالعه از روش بلوک‌بندی با بلوک‌های ثابت (مثلاً فقط بلوک‌های چهارتایی) استفاده کرده باشد. این مسئله با انتخاب تصادفی اندازه بلوک‌ها (بلوک‌های ۴، ۸، ۱۰) تایی مرتفع شد. گروه اول یا گروه مداخله متفورمین را به همراه روزانه ۱ g کربنات کلسیم دریافت کرد و گروه دوم یا گروه کنترل متفورمین را بدون کلسیم طبق نظر پزشک خود ادامه دادند.

ناشی از مصرف طولانی‌مدت متفورمین است که در صورت عدم پیشگیری می‌تواند باعث اختلالات برگشت‌ناپذیر نورولوژیک و آنمی مگالوبلاستیک شود.<sup>۶-۸</sup> اختلال در جذب ویتامین B12 ناشی از مصرف مرتب متفورمین را متأسفانه با تجویز ساپلمنت‌های خوراکی حاوی این ویتامین‌ها نمی‌توان پیشگیری کرد.<sup>۹-۱۱</sup> تا آنجا که می‌دانیم جذب ویتامین B12 در ایلئوم یک پروسه نیازمند کلسیم است.<sup>۱۲، ۱۳</sup> همچنین شواهد مطالعاتی اندکی در دست است که مصرف خوراکی ۱/۲ کربنات کلسیم به‌صورت روزانه، شاید بتواند کاهش سطح سرمی ویتامین B12 ناشی از مصرف متفورمین را تعدیل کند.<sup>۱۴</sup> در این مطالعه برآن شدیم که ضمن بررسی شدت کمبود B12 ناشی از متفورمین در مبتلایان ایرانی دیابت تیپ دو، در یک کارآزمایی کنترل‌دار تصادفی‌شده (RCT) تأثیر مصرف روزانه کلسیم خوراکی را نیز در پیشگیری از کاهش سطح سرمی B12 در مبتلایان به دیابت تیپ دو مصرف‌کننده متفورمین، ارزیابی کنیم.

## روش بررسی

این مطالعه، به‌صورت کارآزمایی کنترل‌دار تصادفی شده به شکل دوسوکور انجام شد که در درمانگاه غدد بیمارستان شهید بهشتی قم از شهریور ۱۳۹۶ تا اردیبهشت ۱۳۹۷ انجام گرفت. این مطالعه شامل ۶۰ بیمار در گروه سنی ۳۰ تا ۶۰ سالگی با سابقه دیابت نوع دوم به‌مدت یک تا دو سال و مصرف متفورمین به میزان ۱-۲ g بود که با نمونه‌گیری متوالی انتخاب شدند. در صورت وجود نارسایی مزمن کلیه، کم‌خونی، بیماری کبدی، بیماری ریوی، هرگونه جراحی اخیر دستگاه گوارش، سرطان و مصرف آنتی‌بیوتیک در دو هفته اخیر از مطالعه خارج شدند.

معیارهای ورود شامل: افراد مبتلا به دیابت نوع دوم تحت درمان با متفورمین در گروه سنی ۳۰ الی ۶۰ سال، افراد مبتلا به دیابت نوع دو تحت درمان با متفورمین به مدت دو سال، افراد دیابتی تحت درمان با متفورمین به میزان یک تا دو گرم بود.

معیارهای خروج شامل: دریافت کنونی ساپلمنت‌های خوراکی حاوی کلسیم یا ویتامین B12، افراد مبتلا به سوء‌جذب، نارسایی کلیوی، سنگ کلیه، بیماری کبدی، بیماری ریوی، آنمی، جراحی دستگاه گوارش، سرطان، مصرف آنتی‌بیوتیک در دو هفته اخیر و افراد

و دو گروه از نظر BMI یکسان بودند ( $P=0/953$ ). میانگین نمره پرسشنامه A می‌شگان در گروه A پیش از  $Ca$   $2/53 \pm 2/06$  و پس از  $Ca$   $2/16 \pm 1/89$  بود که با توجه به  $P$  به‌دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود داشت که نشانگر آن است که میانگین نمره پس از دریافت  $Ca$  کاهش پیدا کرده است ( $P=0/019$ ). میانگین نمره پرسشنامه A می‌شگان در گروه B پیش از  $Ca$   $2/18 \pm 1/86$  و پس از  $Ca$   $1/93 \pm 1/63$  بود که با توجه به  $P$  به‌دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود داشت که نشانگر آن است که میانگین نمره پس از دریافت  $Ca$  کاهش پیدا کرده است ( $P=0/006$ ) (جدول ۱). میانگین نمره پرسشنامه B می‌شگان در گروه A پیش از  $Ca$   $0/80 \pm 1/06$  و پس از  $Ca$   $0/73 \pm 0/98$  بود که با توجه به  $P$  به‌دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود داشت ( $P=0/006$ ). میانگین نمره پرسشنامه B می‌شگان در گروه B پیش از  $Ca$   $0/85 \pm 1/19$  و پس از  $Ca$   $0/78 \pm 1/09$  بود که با توجه به  $P$  به‌دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/209$ ) (جدول ۲). میانگین B12 پیش از دریافت  $Ca$  در گروه A  $365/73 \pm 139/68$  و پس از دریافت  $Ca$   $439/63 \pm 120/42$  بود که با توجه به  $P$  به‌دست آمده نشان داد که اختلاف آماری معناداری بین میانگین پیش و پس از دریافت کلسیم در گروه A وجود دارد که بیانگر آن است که پس از دریافت کلسیم سطح ویتامین B12 افزایش یافته است ( $P=0/002$ ). میانگین B12 پیش از دریافت  $Ca$  در گروه B  $444/51 \pm 144/51$  و پس از دریافت  $Ca$   $359/38 \pm 271/24$  بود که با توجه به  $P$  به‌دست آمده اختلاف آماری معناداری در میانگین سطح ویتامین B12 پیش و پس از دریافت کلسیم در گروه B وجود دارد که نشانگر آن است که در گروه B پس از سه ماه سطح ویتامین B12

هیچیک از بیماران، مجری و همکاران آزمایشگاه از قراردادن هر بیمار در یکی از دو گروه آگاه نبودند. به هریک از بیماران گروه مداخله ۲۰۰ عدد قرص کربنات کلسیم توسط منشی همکار طرح داده شد و از نظر چگونگی مصرف قرص‌ها به‌صورت تلفنی ماهیانه بررسی شده و تاکید و پیگیری لازم برای ماندن در مطالعه صورت گرفت و در پایان سه ماه به‌روش شمارش کپسول‌ها، تعداد صحیح مصرف ارزیابی شد. همچنین در پایان سه ماه از شروع دریافت کلسیم نمونه‌گیری مجدد از آنان برای اندازه‌گیری سطح سرمی B12 و ارزیابی مجدد نوروپاتی صورت گرفت. نتایج در پرسشنامه‌ها ثبت و سپس وارد دیتابیس از پیش آماده شده در SPSS software, version 16 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) شد.

## یافته‌ها

در گروه A (کلسیم) تعداد ۸ نفر (۲۶/۶۶٪) مرد و تعداد ۲۲ نفر (۷۳/۳۳٪) زن بودند و در گروه B (بدون کلسیم) تعداد ۱۷ نفر (۵۶/۶۶٪) مرد و تعداد ۱۳ نفر (۴۳/۳۳٪) زن بودند که با توجه به  $P$  به‌دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه از نظر جنسیت وجود داشت، به‌طوری‌که در گروه A تعداد زنان بیشتر و در گروه B تعداد مردان بیشتر بوده است ( $P=0/018$ ). میانگین سن در گروه A  $50/23 \pm 7/15$  و در گروه B  $65/03 \pm 7/18$  بود که با توجه به  $P$  به‌دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت و دو گروه از نظر سن همسان بودند ( $P=0/281$ ). میانگین BMI در گروه A  $31/61 \pm 5/10$  و در گروه B  $31/53 \pm 5/69$  بود که با توجه به  $P$  به‌دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت

جدول ۱: مقایسه میانگین نمره پرسشنامه A می‌شگان در گروه A و B

گروه	نوروپاتی	میانگین	انحراف معیار	P*
A	پیش از مطالعه	۲/۵۳	۲/۰۶	۰/۰۱۹
	پس از مطالعه	۲/۱۶	۱/۸۹	
B	پیش از مطالعه	۲/۱۸	۱/۸۶	۰/۰۰۶
	پس از مطالعه	۱/۹۳	۱/۶۳	

\* آزمون آماری: Paired sample t-test,  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۲: مقایسه میانگین نمره پرسشنامه B میسگان در گروه A و B

گروه	نورپاتی	میانگین	انحراف معیار	P*
A	پیش از مطالعه	۰/۸۰	۱/۰۶	۰/۱۶۱
	پس از مطالعه	۰/۷۳	۰/۹۸	
B	پیش از مطالعه	۰/۸۵	۱/۱۹	۰/۲۰۹
	پس از مطالعه	۰/۷۸	۱/۰۹	

\*آزمون آماری: Paired sample t-test, P&lt;۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: مقایسه ویتامین B12 در گروه A و گروه B

گروه	نورپاتی	میانگین	انحراف معیار	P*
A	پیش از مطالعه	۳۶۵/۷۳	۱۳۹/۶۸	۰/۰۰۲
	پس از مطالعه	۴۳۹/۶۳	۱۲۰/۴۲	
B	پیش از مطالعه	۴۴۴/۰۴	۱۴۴/۵۱	۰/۰۳۰
	پس از مطالعه	۳۵۹/۳۸	۲۷۱/۲۴	

\*آزمون آماری: Paired sample t-test, P&lt;۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۴: مقایسه سایر متغیرها در گروه A و گروه B

گروه	نورپاتی	میانگین	انحراف معیار	P*
FBS	A	۱۳۸/۱۶	۳۳/۷۴	۰/۱۷۵
	B	۱۵۳/۹۳	۵۳/۱۰	
A1C	A	۷/۴۰	۱/۱۵	۰/۱۲۳
	B	۷/۹۰	۱/۲۹	
HB	A	۱۷/۵۹	۱۹/۳۵	۰/۲۹۲
	B	۱/۷۷	۱۳/۸۲	
مدت زمان ابتلا	A	۳/۴۸	۱/۷۱	۰/۴۵۶
	B	۳/۲۰	۱/۱۵	

\*آزمون آماری: Paired sample t-test, P&lt;۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

دو گروه یافت نشد. همچنین میانگین مدت زمان ابتلا در گروه A  $3/48 \pm 1/71$  و در گروه B  $3/20 \pm 1/15$  بود که با توجه به P به دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/456$ ) (جدول ۴). میانگین متفورمین در گروه A  $1182/33 \pm 334/33$  و در گروه B  $284/16 \pm 1283/33$  بود که با توجه به P به دست آمده اختلاف

کاهش می‌یابد ( $P=0/030$ ) (جدول ۳). میانگین FBS در گروه A  $138/16 \pm 33/74$  و در گروه B  $153/93 \pm 53/10$  بود، میانگین A1C در گروه A  $7/40 \pm 1/15$  و در گروه B  $7/90 \pm 1/29$  بود. میانگین HB در گروه A  $17/59 \pm 19/35$  و در گروه B  $1/77 \pm 13/83$  بود. بین FBS، A1C، ( $P=0/123$ ) Hb ( $P=0/292$ ) تفاوت معناداری بین

آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/217$ ).

## بحث

بررسی‌های مختلف در سال‌های متمادی بیانگر آن بوده‌اند که استفاده از متفورمین در درمان بیماران دیابتی موجب کاهش سطح ویتامین B12 می‌گردد. این نکته به‌خصوص از این نظر حایز اهمیت است که ممکن است کمبود این ویتامین یکی از عوامل مستعدکننده نوروپاتی دیابتی نیز باشد. در مطالعه Bell و همکاران در یک گزارش موردی، به‌دنبال مصرف شش ساله متفورمین، آنمی و عوارض عصبی ناشی از کمبود ویتامین B12 به‌صورت پارستزی در پاها شده ایجاد شده بود که پس از کشف علت و درمان کمبود شدید B12 بیمار با تزریق عضلانی، آنمی به سرعت اصلاح شد ولی حتی یک سال بعد عوارض عصبی بهتر یا بدتر نشده بودند.<sup>۱۶</sup>

Jager در یک کارآزمایی به این نتیجه رسیدند که چهار سال و سه ماه درمان با متفورمین به میزان ۸۵۰ mg سه بار در روز در مقایسه با پلاسبو با همین دوزاژ و مدت منجر به کاهش ۱۹ درصدی سطح سرمی ویتامین B12 (پی معادل ۰/۰۰۱) شده است. همچنین پس از حذف نقش ایندکس توده بدنی و سیگار به این نتیجه رسیدند که مصرف چهار سال و ۳ ماه متفورمین در مقایسه با پلاسبو بر میانگین فولت سرم تأثیری نداشته است در مطالعه ما نیز مصرف متفورمین منجر به کاهش سطح ویتامین B12 در گروه کنترل شده و با این مطالعه همسو بوده است.<sup>۱۷</sup>

در مطالعه Bauman این نتیجه به‌دست آمد که در پایان ماه سوم پس از شروع درمان با متفورمین سطح سرمی ویتامین B12 و هولوترانس کوبالامین II به شکل کاملاً معناداری از گروه کنترل کمتر است. سپس تجویز همزمان کلسیم در گروه متفورمین باعث معکوس شدن معنادار کاهش سطح سرمی هولوترانس کوبالامین ۲ شد ( $P<0/005$ )، در صورتی‌که تأثیر معناداری بر تغییرات سطح سرمی ویتامین B12 نداشت.

این مطالعه نتیجه‌گیری می‌کند که احتمالاً سطح سرمی Holo-TCLII سریع‌تر از اندازه‌گیری خود B12 سوء جذب آن را که ناشی از متفورمین است، نمایان می‌سازد. در مطالعه ما نیز در گروه متفورمین بدون کلسیم باعث کاهش سطح ویتامین B12 شد و با نتایج

این مطالعه همسو بود و در گروه متفورمین همراه با کلسیم منجر به افزایش ویتامین B12 شد که در مطالعه Bauman کلسیم تأثیری بر سطح ویتامین B12 نداشت ولی سطح هولوترانس کوبالامین را کاهش داده است.<sup>۷</sup> Moore و همکاران به این نتیجه رسیدند که اختلالات شناختی در گروه مبتلا به دیابت بیشتر بود ( $OD:1.5$ )، این اختلال شناختی در افراد دیابتی با مصرف متفورمین مرتبط بوده که در افراد دریافت‌کننده فرآورده حاوی کلسیم کمتر بوده است، به‌نظر اختلال‌شناختی مرتبط با ویتامین B12 بوده و کلسیم در بهبود آن تأثیر داشته است. در مطالعه ما نیز دریافت کلسیم در گروه مصرف‌کننده متفورمین باعث کاهش عوارض گوارشی و افزایش سطح ویتامین B12 شد.<sup>۱۸</sup> مطالعه Singh و همکارانش بر روی ارتباط کمبود سطح ویتامین B12 و نوروپاتی در افراد مبتلا به دیابت تیب دو انجام شد نشان داد که سطح ویتامین B12 به‌طور چشم‌گیری در گروه متفورمین پایین‌تر بود ( $P=0/001$ ) شدت نوروپاتی در گروه دریافت‌کننده متفورمین نسبت به گروه فاقد متفورمین بیشتر می‌باشد ( $P=0/064$ ) در مطالعه ما نیز در گروه متفورمین بدون کلسیم کاهش سطح ویتامین B12 را داشتیم ولی نوروپاتی در هر دو گروه کاهش یافته بود.<sup>۱۹</sup> Jahanshahi و همکارانش سطح اسیدفولیک و ویتامین B12 در بیماران دیابتی تحت درمان با متفورمین با مصرف‌کنندگان سایر داروهای ضددیابت و انسولین را مورد مقایسه قرار دادند که به این نتیجه رسیدند که بین دو گروه از نظر میانگین سطح سرمی B12 و اسیدفولیک تفاوتی یافت نشد و همچنین میانگین سطح سرمی اسیدفولیک و ویتامین B12 در زنان و مردان گروه متفورمین و سایر داروها تفاوتی نشان نداد. درحالی‌که در مطالعه ما بین سطح سرمی B12 و مصرف‌کنندگان متفورمین ارتباط معناداری وجود داشت و با نتایج این مطالعه همسو نبود.<sup>۲۰</sup>

در مطالعه Ebadi و همکارانش نشان داد که ارتباطی بین مصرف متفورمین و کمبود ویتامین B12 ناشی از مداخله دارو با جذب گوارشی این عامل یافت نشد درحالی‌که در مطالعه ما این ارتباط وجود داشت و با نتایج این مطالعه یکسان نبود.<sup>۲۱</sup> همچنین در مطالعه Aboutorabi نیز نشان داد کمبود ویتامین B12 در بیماران دیابتی شایع بوده ولی ارتباطی با مصرف و مدت زمان و مقدار متفورمین مشاهده نشد و این مطالعه نیز با مطالعه ما همخوانی نداشت.<sup>۲۲</sup> نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف خوراکی کلسیم

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان نامه تحت عنوان "بررسی تأثیر کلسیم خوراکی بر سطح سرمی ویتامین B12 در مبتلایان به دیابت نوع دو" در مقطع پزشکی در سال ۱۳۹۶ و کد ۱۱۳۸ می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی قم اجرا شده است.

به صورت روزانه، باعث افزایش سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو شده و شاید کلسیم بتواند کاهش سطح سرمی ویتامین B12 ناشی از مصرف متفورمین در بیماران مبتلا به دیابت تیپ دو را تعدیل کند.

## References

- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137(1):25-33.
- Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60(9):1577-85.
- Zhang X, Liu Y, Zhang F, Li J, Tong N. Legacy Effect of Intensive Blood Glucose Control on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Very High Risk or Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther* 2018;40(5):776-88.e3.
- Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60(9):1620-9.
- Lassila M, Allen TJ, Cao Z, Thallas V, Jandeleit-Dahm KA, Candido R, Cooper ME. Imatinib attenuates diabetes-associated atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(5):935-42.
- DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-9.
- Bauman WA, Shaw S, Jayatilake E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23(9):1227-31.
- Andrés E, Federici L. Vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin: clinical data. *Arch Intern Med* 2007;167(7):729; author reply 730-1.
- Carlsen SM, Følling I, Grill V, Bjerve KS, Schneede J, Refsum H. Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1997;57(6):521-7.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274(13):1049-57.
- Nygård O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337(4):230-6.
- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998;338(15):1042-50.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(1):193-203.
- Tomkin GH. Malabsorption of vitamin B12 in diabetic patients treated with phenformin: a comparison with metformin. *Br Med J* 1973;3(5882):673-5.
- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008;51(8):1552-3.
- Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010;103(3):265-7.
- De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffélé MG, Van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
- Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. AIBL Investigators. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. *Diabetes Care* 2013;36(10):2981-7.
- Singh AK, Kumar A, Karmakar D, Jha RK. Association of B12 deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes patients. *J Postgrad Med* 2013;59(4):253-7.
- 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 Sci Med J* 2015;14(3):344-51.
- 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 Patient with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Ardabil Univ Med Sci* 2008;8(4):403-7.
- Aboutorabi R, Bonakdaran S. Serum level of Vitamin B12 and its relation to dose and duration of metformin consumption in type 2 diabetic patients. *J Mashhad Univ Med Sci* 2016;59(2):82-7.

## The effect of oral calcium on serum level of vitamin B12 in patients with type 2 diabetes

Mahmoud Parham M.D.<sup>1</sup>  
Davoud Oulad Dameshghi  
M.D.<sup>2</sup>  
Hossein Saghafi M.D.<sup>3</sup>  
Azam Sarbandy Farahani<sup>4</sup>  
Saeed Karimi Matloub<sup>4</sup>  
Rasool Karimi Matloub<sup>5\*</sup>

1- Department of Endocrinology,  
Faculty of Medicine, Qom  
University of Medical Sciences,  
Qom, Iran.

2- Department of Blood and  
Oncology, Faculty of Medicine,  
Qom University of Medical  
Sciences, Qom, Iran.

3- Department of Nephrology,  
Faculty of Medicine, Qom  
University of Medical Sciences,  
Qom, Iran.

4- Medical Student, Faculty of  
Medicine, Qom University of  
Medical Sciences, Qom, Iran.

5- Medical Student, Faculty of  
Medicine, Arak University of  
Medical Sciences, Arak, Iran

\* Corresponding author: Faculty of  
Medicine, Arak University of Medical  
Sciences, Arak, Iran.  
Tel: +98-25-32407738  
E-mail: rasoolkarimi2021@gmail.com

### Abstract

Received: 27 Jun. 2022 Revised: 04 Jul. 2022 Accepted: 15 Oct. 2022 Available online: 23 Oct. 2022

**Background:** Vitamin B12 deficiency is one of the most well-known disorders due to long-term use of metformin due to interference with its absorption.

**Methods:** This double-blind randomized trial was conducted from June to October 2016 at Shahid Beheshti Hospital in Qom on 60 patients in the age group of 30 to 60 years with a history of type 2 diabetes for one to two years and taking metformin in the amount of one to two grams. Patients were divided into two groups of 30 people. The intervention group received metformin with 1 gram of calcium carbonate daily, and the control group received metformin without calcium. Each of the patients in the intervention group was given 200 calcium carbonate tablets. Vitamin B12 levels of the patients in both groups were measured before the start of the intervention, and they were evaluated in terms of neuropathy according to the Michigan questionnaire. Vitamin B12 of patients and neuropathy in two groups were measured before the intervention and after three months.

**Results:** There was a difference between the two groups in terms of gender, and no significant difference was observed between the mean ages in the two groups. The mean level of vitamin B12 before receiving calcium in group A (intervention) was lower than group B (control) ( $P=0.036$ ) and after receiving calcium, the level of vitamin B12 in the intervention group increased ( $P=0.002$ ). In the control group, the level of vitamin B12 decreased ( $P=0.030$ ). ( $P=0.006$ ), and in the control group there was no significant difference in the examination of neuropathy ( $P=0.2$ ).

**Conclusion:** Oral calcium daily intake increases vitamin B12 levels in patients with type 2 diabetes and calcium may be able to moderate the decrease in serum vitamin B12 levels induced by metformin in patients with type 2 diabetes.

**Keywords:** calcium, diabetes mellitus type 2, metformin, vitamin B12.

