

Kết quả bước đầu nghiên cứu nồng độ vitamin B₁₂ và homocysteine huyết thanh trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 được điều trị với phác đồ có metformin

Nguyễn Thanh Thủy¹, Lâm Văn Hoàng², Lê Văn Chi^{3*}

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Bệnh viện Tâm Anh

(3) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Điều trị đái tháo đường (ĐTĐ) với metformin trong thời gian dài có thể liên quan thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định nồng độ vitamin B₁₂ và homocysteine huyết thanh trên bệnh nhân (BN) ĐTĐ típ 2 điều trị với metformin. Đánh giá mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine huyết thanh với liều và thời gian điều trị metformin trên BN ĐTĐ típ 2. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** 114 BN ĐTĐ típ 2 được nghiên cứu. Tuổi trung bình là 51,1 ± 6,2 tuổi và 55,3% là nữ. Nồng độ vitamin B₁₂ huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh là 458 ± 211 pg/mL, thấp hơn so với nhóm chứng (647 ± 191 pg/mL), p<0,05. Nồng độ homocysteine huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh là 12,5 ± 4,3 μmol/L, cao hơn so với nhóm chứng (9,02 ± 2,37 μmol/L), p<0,05. Có 17,8% BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với metformin thiếu vitamin B₁₂, 21,9% BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với metformin tăng homocysteine và 13,7% BN thiếu vitamin B₁₂ kèm tăng homocysteine. Không có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với liều metformin (p=0,99). Có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với thời gian điều trị metformin ≥5 năm (p<0,001). **Kết luận:** Nồng độ vitamin B₁₂ huyết thanh trung bình ở nhóm BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với metformin thấp hơn so với nhóm chứng và nồng độ homocysteine huyết thanh trung bình ở nhóm BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với metformin cao hơn so với nhóm chứng: 17,8% BN thiếu vitamin B₁₂, 21,9% BN tăng homocysteine, 13,7% BN thiếu vitamin B₁₂ và tăng homocysteine. Không có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với liều metformin. Có mối liên quan có ý nghĩa giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với thời gian điều trị metformin ≥ 5 năm.

Từ khóa: Metformin, đái tháo đường típ 2, thiếu vitamin B₁₂, tăng homocysteine.

The primary results of research on the serum vitamin B₁₂ and homocysteine concentration in type 2 diabetes patients treated with metformin

Nguyễn Thanh Thủy¹, Lam Van Hoang², Le Van Chi^{3*}

(1) PhD Student Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Tam Anh Hospital

(3) Dept. of Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Abstract

Back ground: Treatment of diabetes mellitus with metformin in long duration may be associated with vitamin B₁₂ deficiency and/or hyperhomocysteinemia. **Objective:** The aims of this study were to determine the serum vitamin B₁₂ and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes treated with metformin and to examine the association between vitamin B₁₂ deficiency and/or hyperhomocysteinemia with the dose and duration of treatment with metformin in patients with type 2 diabetes. **Methods:** Cross sectional study. **Results:** A total of 114 patients with type 2 diabetes were studied. The average age was 51.1 ± 6.2, and 55.3% were female. The average serum vitamin B₁₂ concentration in the disease group was 458 ± 211 pg/mL, lower than that in the control group (647 ± 191 pg/mL), p<0.05. The average serum homocysteine concentration in the disease group was 12.5 ± 4.3 μmol/L, higher than that in the control group (9.02 ± 2.37 μmol/L), p<0.05. 17.8% of patients treated with metformin have vitamin B₁₂ deficiency,

*Tác giả liên hệ: Lê Văn Chi. Email: lvchi@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 22/10/2024; Ngày đồng ý đăng: 21/2/2025; Ngày xuất bản: 25/3/2025

DOI: 10.34071/jmp.2025.1.17

21.9% of patients treated with metformin have hyperhomocysteinemia, and 13.7% of patients have both vitamin B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia. There was no significant correlation between vitamin B₁₂ deficiency and/or hyperhomocysteinemia with metformin dose ($p=0.99$). There was a significant correlation between vitamin B₁₂ deficiency and/or hyperhomocysteinemia with metformin treatment duration ≥ 5 years ($p<0.001$). **Conclusion:** The average serum vitamin B₁₂ concentration in the disease group was lower than that in the control group, and the average serum homocysteine concentration in the disease group was higher than that in the control group: 17.8% patients have vitamin B₁₂ deficiency, 21.9% patients have hyperhomocysteinemia, 13.7% patients have both vitamin B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia. There was no significant correlation between vitamin B₁₂ deficiency and/or hyperhomocysteinemia with metformin dose. There was a significant correlation between vitamin B₁₂ deficiency and/or hyperhomocysteinemia with metformin treatment duration ≥ 5 years.

Key words: Metformin, type 2 diabetes, vitamin B₁₂ deficiency, hyperhomocysteinemia.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vitamin B₁₂ còn được gọi là cobalamin, là một vitamin tan trong nước, đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp deoxyribonucleic acid, tạo máu và bảo vệ tế bào thần kinh [1]. Thiếu vitamin B₁₂ có thể dẫn đến bất thường huyết học, thần kinh, tích tụ homocysteine làm tăng homocysteine máu [1, 2]. Tăng homocysteine máu có liên quan bệnh tim mạch, thần kinh,... [3].

ĐTĐ là một trong những bệnh không lây nhiễm phổ biến [4] và đang tăng nhanh ở thế kỷ XXI. Năm 2021, toàn thế giới có 537 triệu người (trong độ tuổi 20 - 79) mắc bệnh ĐTĐ; Dự đoán vào năm 2045, con số này sẽ tăng khoảng 783 triệu người. Ngoài ra, hơn 6,7 triệu người (trong độ tuổi 20 - 79) đã tử vong vì các nguyên nhân liên quan ĐTĐ. Đồng thời, chi phí y tế trực tiếp do bệnh ĐTĐ đã gần 1000 tỉ đô la Mỹ và sẽ vượt qua con số này vào năm 2030 [5].

Hiện nay, metformin là thuốc được lựa chọn đầu tiên để điều trị ĐTĐ típ 2 [4]. Metformin kiểm soát glucose máu có hiệu quả, an toàn, rẻ tiền, có tác dụng tốt trên hemoglobin A1c (HbA1c) và cân nặng, làm giảm biến chứng tim mạch, giảm tỉ lệ tử vong, không gây hạ glucose máu [6]. Metformin được kê toa nhiều nhất trên thế giới và được Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đưa vào danh sách thuốc thiết yếu [7],[8]. Hội nghiên cứu đái tháo đường Châu Âu và Hội đái tháo đường Hoa Kỳ đều xem metformin là thuốc điều trị nền tảng, đầu tay để kiểm soát glucose máu trên BN ĐTĐ típ 2 [9].

Tuy nhiên, từ những năm 1970, đã có các báo cáo về tình trạng thiếu vitamin B₁₂ liên quan điều trị với metformin [10], với tỉ lệ được ghi nhận là 4,3 - 30% [11]. Một số nghiên cứu cho thấy điều trị ĐTĐ với metformin liều cao, trong thời gian dài có liên quan đến nguy cơ thiếu vitamin B₁₂ [1]. Thiếu vitamin B₁₂ có thể xảy ra trên BN ĐTĐ típ 2 sử dụng metformin với liều từ 500 đến 2700 mg/ngày trong khoảng thời gian từ 6 tháng đến hơn 10 năm. Việc tăng liều

metformin lên 1000 mg/ngày có thể làm tăng gấp 2 lần nguy cơ thiếu vitamin B₁₂ [12]. Theo tác giả Marco Infante, một trong những tiêu chí sàng lọc thiếu vitamin B₁₂ trên BN được điều trị với metformin là thời gian sử dụng metformin ≥ 5 năm [1].

Bên cạnh đó, chẩn đoán thiếu vitamin B₁₂ thường gặp khó khăn do các dấu ấn sinh học có độ đặc hiệu thấp. Cho đến nay, vẫn chưa có sự đồng thuận về định nghĩa thiếu vitamin B₁₂. Nhìn chung, chẩn đoán thiếu vitamin B₁₂ nên kết hợp ít nhất hai dấu ấn sinh học [13]. Xét nghiệm (XN) vitamin B₁₂ huyết thanh riêng lẻ có độ đặc hiệu và độ nhạy thấp trong việc chẩn đoán thiếu vitamin B₁₂ thật sự ở mô. Các dấu ấn sinh học vitamin B₁₂ chức năng (homocysteine, acid methylmalonic) có ích trong chẩn đoán thiếu vitamin B₁₂ thật sự, đặc biệt trong trường hợp vitamin B₁₂ huyết thanh thấp hay bình thường và/hoặc lâm sàng nghi ngờ thiếu vitamin B₁₂ [1].

Mặc dù vậy, việc theo dõi vitamin B₁₂ trên BN được điều trị với metformin trong thực hành lâm sàng vẫn rất ít [12]. Nghiên cứu nồng độ vitamin B₁₂ và homocysteine huyết thanh trên BN ĐTĐ típ 2 điều trị với metformin đã được thực hiện ở nhiều nước trên thế giới nhưng tại Việt Nam vẫn rất ít nghiên cứu được công bố. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện “*Kết quả bước đầu nghiên cứu nồng độ vitamin B₁₂ và homocysteine huyết thanh trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 được điều trị với phác đồ có metformin*”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là nam và nữ từ 18 tuổi trở lên đến khám và điều trị tại Khoa Khám Bệnh - Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2024 đến tháng 3/2024, được chẩn đoán ĐTĐ típ 2.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- BN ĐTĐ típ 2, được chia thành hai nhóm:

+ Nhóm bệnh: BN ĐTĐ típ 2 đang điều trị với phác đồ có metformin từ 6 tháng trở lên.

+ Nhóm chứng: BN ĐTĐ típ 2 mới chẩn đoán và chưa dùng thuốc kiểm soát glucose máu, hoặc BN ĐTĐ típ 2 chẩn đoán dưới 6 tháng và đang điều trị với phác đồ không có metformin từ khi chẩn đoán ĐTĐ, hoặc BN ĐTĐ típ 2 đang điều trị với phác đồ không có metformin từ 6 tháng trở lên.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại bệnh

- Tuổi > 60 tuổi.

- Lạm dụng rượu mạn tính, ăn thuần chay.

- Phẫu thuật cắt 1 phần hoặc toàn bộ dạ dày, sử dụng thuốc ức chế bơm proton, thuốc kháng histamin H2, thuốc kháng acid trong thời gian ≥ 12 tháng.

- Phẫu thuật cắt hồi tràng, viêm đoạn cuối hồi tràng, viêm đường ruột, bệnh Crohn.

- Tăng bạch cầu ái toan.

- Phẫu thuật cắt tuyến tụy.

- Xơ gan. BN có aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) tăng ≥ 3 lần.

- Độ lọc cầu thận (eGFR) < 60 mL/phút/1,73 m² da.

- Suy giáp, suy tim, hội chứng mạch vành cấp trong vòng 3 tháng qua.

- Đang mắc bệnh ung thư, đang nhiễm trùng cấp tính.

- Đang sử dụng thuốc cholestyramine, colchicine, kháng sinh neomycin, thuốc kháng lao acid para-aminosalicylic, methotrexate, thuốc điều trị ung thư, thuốc tránh thai đường uống.

- Tiền căn thiếu máu tán huyết.

- Mang thai.

- Được bổ sung vitamin B₂, B₆, B₁₂ và/hoặc canxi trong vòng 6 tháng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có so sánh.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện trong thời gian nghiên cứu.

- Các biến số nghiên cứu

+ Đái tháo đường

• Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ ở người không mang thai [14]

HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). XN HbA1c phải được thực hiện trong phòng XN sử dụng phương pháp đã được chuẩn hoá theo tiêu chuẩn Hoa Kỳ.*

Hoặc glucose máu tĩnh mạch lúc đói ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L). Nhịn ăn là không nạp calo trong ít nhất 8 giờ.*

Hoặc glucose máu tĩnh mạch ở thời điểm sau 2

giờ làm nghiệm pháp dung nạp đường bằng đường uống ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). XN phải được thực hiện theo mô tả của WHO, sử dụng lượng đường tương đương 75 gram đường hòa tan trong nước.*

Hoặc BN có triệu chứng kinh điển của tăng glucose máu hoặc tăng glucose máu cấp kèm glucose máu tĩnh mạch bất kỳ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Glucose máu tĩnh mạch bất kỳ là bất kỳ thời điểm nào trong ngày mà không tính thời gian kể từ bữa ăn trước.

* Trong trường hợp không có triệu chứng tăng glucose máu rõ ràng, để chẩn đoán xác định ĐTĐ cần có 2 kết quả XN bất thường từ cùng 1 mẫu máu XN (ví dụ HbA1c và glucose máu tĩnh mạch lúc đói) hoặc XN ở 2 thời điểm khác nhau.

• Hoặc BN đang điều trị với thuốc kiểm soát glucose máu.

+ XN vitamin B₁₂: Theo ngưỡng tham chiếu giá trị bình thường của XN vitamin B₁₂ tại Khoa Sinh Hóa - Bệnh viện Chợ Rẫy là 211 - 911 pg/mL. Từ đó chúng tôi đưa ra định nghĩa biến số như sau:

• Giảm: < 211 pg/mL

• Bình thường: 211 - 911 pg/mL

• Tăng: > 911 pg/mL

+ XN homocysteine: Theo ngưỡng tham chiếu giá trị bình thường của XN homocysteine tại Khoa Sinh Hóa - Bệnh viện Chợ Rẫy là 5,9 - 16 μ mol/L ở nam và 3,36 - 20,44 μ mol/L ở nữ. Từ đó chúng tôi đưa ra định nghĩa biến số như sau:

• Giảm: $< 5,9$ μ mol/L ở nam và $< 3,36$ μ mol/L ở nữ

• Bình thường: 5,9 - 16 μ mol/L ở nam và 3,36 - 20,44 μ mol/L ở nữ

• Tăng: > 16 μ mol/L ở nam và $> 20,44$ μ mol/L ở nữ

- Thu thập và xử lý số liệu: Nghiên cứu viên thu thập thông tin đối tượng nghiên cứu vào bệnh án nghiên cứu. Số liệu được mã hóa, nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS, phiên bản 20.0.

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 01/2024 đến tháng 3/2024, tại Khoa Khám Bệnh - Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi khảo sát được 114 trường hợp thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh, trong đó nhóm bệnh là 73 (64%) BN và nhóm chứng là 41 (36%) BN.

Về đặc điểm chung của dân số nghiên cứu, BN có tuổi trung bình là $51,1 \pm 6,2$ tuổi, nhỏ nhất là 31 tuổi và lớn nhất là 60 tuổi. Có 51 BN nam (44,7%) và 63 BN nữ (55,3%), tỉ lệ nam/nữ 0,81/1.

Bảng 1. Giá trị trung bình của các chỉ số xét nghiệm

	Nhóm bệnh	n	Nhóm chứng	n	p
Glucose máu tĩnh mạch lúc đói (mg/dL)	155 ± 52,9	73	176 ± 77,5	41	>0,05
HbA1c (%)	8,23 ± 1,88	73	9,17 ± 2,71	41	0,05
Cholesterol (mg/dL)	177 ± 50,1	73	210 ± 36,8	41	<0,05
HDL-C (mg/dL)	47,6 ± 13	73	49,4 ± 10,4	41	>0,05
LDL-C (mg/dL)	99,2 ± 41,2	73	129 ± 30,0	41	<0,05
Triglyceride (mg/dL)	233 ± 184	73	241 ± 160	41	>0,05
Nồng độ vitamin B ₁₂ huyết thanh (pg/mL)	458 ± 211	73	647 ± 191	41	<0,05
Nồng độ homocysteine huyết thanh (μmol/L)	12,5 ± 4,3	73	9,02 ± 2,37	41	<0,05

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trong tổng số 73 BN ĐTĐ típ 2 đang điều trị với metformin từ 6 tháng trở lên, có 13 BN (17,8%) thiếu vitamin B₁₂, 16 BN (21,9%) tăng homocysteine và 10 BN (13,7%) thiếu vitamin B₁₂ kèm tăng homocysteine.

Bảng 2. Mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với liều metformin

Liều metformin (mg)	Thiếu vitamin B ₁₂ và/hoặc tăng homocysteine		OR	95% KTC OR	p
	Có n (%)	Không n (%)			
500 - < 1500	5 (26,3%)	13 (24,1%)	0,88	0,27 - 3,22	0,99
1500 - 2000	14 (73,7%)	41 (75,9%)			

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với liều metformin (p = 0,99) (bảng 2), nhưng có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với thời gian điều trị metformin ≥ 5 năm (p<0,001) (Bảng 3).

Bảng 3. Mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với thời gian điều trị với metformin

Thời gian điều trị với metformin	Thiếu vitamin B ₁₂ và/hoặc tăng homocysteine		OR	95% KTC OR	p
	Có n (%)	Không n (%)			
06 tháng - <5 năm	4 (21,1%)	48 (88,9%)	27	7,29 - 127	<0,001
≥5 năm	15 (78,9%)	6 (11,1%)			

4. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 51,1 ± 6,2 tuổi, nhỏ nhất là 31 tuổi và lớn nhất là 60 tuổi. Khi so sánh tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu nước ngoài thì có sự khác biệt [11, 15, 16]. Điều này có thể do tiêu chuẩn chọn bệnh trong các nghiên cứu khác nhau, mục tiêu nghiên cứu khác nhau. BN trong nghiên cứu của Inácio có độ tuổi từ 38 - 83 tuổi [11]. Nghiên cứu của Hassna Osama có tuổi trung bình là 49,8 ± 11,3

tuổi, nhỏ nhất là 22 tuổi và lớn nhất là 75 tuổi [16]. Theo kết quả nghiên cứu của Zahid Miyan, tuổi trung bình của những BN không điều trị với metformin là 39,77 ± 14,95 tuổi và tuổi trung bình của những BN điều trị với metformin là 51,16 ± 14,64 tuổi [15].

ĐTĐ típ 2 xảy ra ở cả hai giới nam và nữ. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, BN nữ (55,3%) chiếm tỉ lệ cao hơn nam (44,7%). Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Hassna Osama là có tỉ lệ nữ cao hơn (65/88) [16], nhưng khác biệt so với nghiên cứu của Inácio là có tỉ lệ nam cao hơn (64,3%) [11].

Giá trị trung bình của các chỉ số xét nghiệm

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của glucose máu tĩnh mạch lúc đói, HbA1c, HDL-C, triglyceride ở nhóm bệnh không có sự khác biệt so với nhóm chứng ($p \geq 0,05$). Tuy nhiên, giá trị trung bình của cholesterol, LDL-C ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Điều này có thể do nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có những BN mới được chẩn đoán ĐTĐ típ 2, nên có thể những BN này chưa được điều trị rối loạn lipid máu theo khuyến cáo.

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ vitamin B₁₂ huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh (458 ± 211 pg/mL) thấp hơn so với nhóm chứng (647 ± 191 pg/mL) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), nồng độ homocysteine huyết thanh trung bình ở nhóm bệnh ($12,5 \pm 4,3$ μ mol/L) cao hơn so với nhóm chứng ($9,02 \pm 2,37$ μ mol/L) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các nghiên cứu trước đây đã từng báo cáo mối liên quan giữa điều trị với metformin và nồng độ vitamin B₁₂ thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài là nồng độ vitamin B₁₂ ở nhóm BN được điều trị với metformin thấp hơn so với nồng độ vitamin B₁₂ ở nhóm BN điều trị với phác đồ không có metformin [11, 16, 17].

Thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine huyết thanh trên BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với metformin

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trong tổng số 73 BN ĐTĐ típ 2 đang được điều trị với metformin từ 6 tháng trở lên, có 13 BN (17,8%) thiếu vitamin B₁₂, 16 BN (21,9%) tăng homocysteine và 10 BN (13,7%) thiếu vitamin B₁₂ kèm tăng homocysteine. Tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ trên BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với metformin trong các nghiên cứu là không đồng nhất, với tỷ lệ từ 4,3 - 30% [13]. Điều này có thể do việc sử dụng các dấu ấn sinh học khác nhau để đánh giá tình trạng thiếu vitamin B₁₂ (như vitamin B₁₂, homocysteine và/hoặc methylmalonic acid), phương pháp chọn mẫu khác nhau, chưa có sự đồng thuận về định nghĩa thiếu vitamin B₁₂. Do không có tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán thiếu vitamin B₁₂ nên rất khó để đánh giá chính xác tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ trên những BN đang điều trị với metformin.

Tuy nhiên, tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ và tăng homocysteine trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu được thực hiện trước đây. Nghiên cứu của Inácio cho thấy tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ (< 211 pg/mL) là 12,5% và tỷ lệ tăng homocysteine ≥ 15 μ mol/L là 42,9%. Bằng cách XN nồng độ methylmalonic acid hoặc homocysteine, Inácio nhận thấy nhiều BN bị thiếu vitamin B₁₂ hơn

là chỉ XN vitamin B₁₂ đơn thuần, vì homocysteine và methylmalonic acid là những dấu ấn sinh học nhạy hơn trong việc chẩn đoán thiếu vitamin B₁₂ [11]. Theo kết quả nghiên cứu của Yuka Sato, tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ (< 150 pmol/L) là 13% và vitamin B₁₂ ở mức giới hạn thấp (150 - 220 pmol/L) là 29%, có mối liên quan độc lập giữa điều trị với metformin và giảm nồng độ vitamin B₁₂ ($p = 0,02$; $r = -0,25$), giảm nồng độ vitamin B₁₂ và tăng nồng độ homocysteine ($p < 0,01$; $r = -0,34$) [17]. Nghiên cứu của Zahid Miyan ghi nhận tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ (< 200 pg/mL) ở nhóm BN được điều trị với metformin (3,9%) cao hơn nhóm BN không được điều trị với metformin (2,1%) ($p = 0,002$) và nồng độ vitamin B₁₂ có tương quan nghịch với nồng độ homocysteine ($r = -0,147$; $p = 0,038$) [15]. Nghiên cứu của Maryam Yakubu chỉ ra rằng tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ (< 100 pg/mL) là 32,1% [18]. Theo tác giả Hassna Osama, những BN điều trị với metformin mà không bổ sung vitamin B₁₂ có tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ cao và nồng độ homocysteine tương đối cao hơn so với những BN có bổ sung vitamin B₁₂, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu nhỏ (30 BN) ở mỗi nhóm. Tuy nhiên, tác giả này cho rằng nồng độ homocysteine tăng khi nồng độ vitamin B₁₂ giảm và mối tương quan nghịch này có ý nghĩa thống kê ($r = -0,448$; $p < 0,01$) [16].

Mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với liều, thời gian điều trị với metformin trên BN ĐTĐ típ 2

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận không có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với liều metformin ($p = 0,99$), nhưng có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với thời gian điều trị với metformin ≥ 5 năm trên BN ĐTĐ típ 2 ($p < 0,001$). Kết quả này có sự khác biệt so với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài. Nghiên cứu của Zahid Miyan cho thấy nồng độ vitamin B₁₂ có tương quan nghịch với thời gian điều trị với metformin ($r = -0,24$; $p = 0,0001$) và liều metformin ($r = -0,21$; $p = 0,0001$) [15]. Còn theo tác giả Yuka Sato, liều metformin có tương quan nghịch với nồng độ vitamin B₁₂ ($p = 0,02$; Spearman's $\rho = -0,3$) và không có mối liên quan đáng kể giữa thời gian điều trị với metformin và nồng độ vitamin B₁₂ [17]. Tác giả Maryam Yakubu cho rằng điều trị với metformin trong thời gian dài, liều metformin cao có liên quan với tăng tỷ lệ thiếu vitamin B₁₂ có ý nghĩa thống kê [18].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là cơ sở khoa học giúp bác sĩ lâm sàng quan tâm hơn tình trạng thiếu vitamin B₁₂ trên những BN ĐTĐ típ 2 đang điều trị với metformin. Đồng thời, các bác sĩ cũng nên lập kế hoạch, thường xuyên XN theo dõi nồng độ vitamin

B₁₂ và homocysteine huyết thanh, đặc biệt trên những BN được điều trị với metformin từ 5 năm trở lên. Việc sàng lọc thiếu vitamin B₁₂ trên những BN đang điều trị với metformin giúp bác sĩ đưa ra phương pháp điều trị thiếu vitamin B₁₂ thích hợp, kịp thời, giúp giảm các biến chứng do thiếu vitamin B₁₂ và tăng homocysteine gây ra, giảm chi phí điều trị cho BN.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ vitamin B₁₂ huyết thanh trung bình ở nhóm BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với metformin (458 ± 211 pg/mL) thấp hơn so với nhóm chứng (647 ±

191 pg/mL) (p<0,05). Nồng độ homocysteine huyết thanh trung bình ở nhóm BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với metformin (12,5 ± 4,3 μmol/L) cao hơn so với nhóm chứng (9,02 ± 2,37 μmol/L) (p<0,05). Trên BN ĐTĐ típ 2 được điều trị với phác đồ có metformin, có 17,8% thiếu vitamin B₁₂, 21,9% tăng homocysteine và 13,7% thiếu vitamin B₁₂ kèm tăng homocysteine. Không có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với liều metformin (p=0,99). Có mối liên quan giữa thiếu vitamin B₁₂ và/hoặc tăng homocysteine với thời gian điều trị metformin ≥ 5 năm (p<0,001).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. Zhang Q, Li S, Li L, Li Q, Ren K, et al. Metformin treatment and homocysteine: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2016; 8: 798.
3. Cristiana F, Nina Z, Elena A. Homocysteine in red blood cells metabolism - Pharmacological approaches. *Blood Cell - An Overview of Studies in Hematology*. 2012; pp. 31-68.
4. Bộ Y Tế. Quyết định 5481/QĐ-BYT 2020 về Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2. 2020; trang 2-24.
5. International Diabetes Federation. The 10th edition confirms that diabetes is one of the fastest growing global health emergencies of the 21st century. *IDF Diabetes Atlas 2021 - 10th edition*. 2021; pp. 5.
6. American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(1): S158-S178.
7. Bailey CJ. Metformin: Historical overview. *Diabetologia*. 2017; 60: 1566-1576.
8. World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines - 22nd List. 2021; pp. 44.
9. Alhaji JH. Vitamin B₁₂ deficiency in patients with diabetes on metformin: Arab countries. *Nutrients*. 2022; 14: 2046.
10. Davies S. Metformin use and vitamin B₁₂ deficiency: New MHRA guidance. *Journal of Diabetes Nursing*. 2022; 26(5): 1-4.
11. Inácio I, Azevedo T, Balsa AM, Alves M, Dantas R, et al. Relationship between metformin use and vitamin B₁₂, homocysteine and methylmalonic acid levels in patients with type 2 diabetes. *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2022; 17(1): 15-22.
12. Longo SL, Ryan JM, Sheehan KB, Reid DJ, Conley MP, et al. Evaluation of vitamin B₁₂ monitoring in patients on metformin in urban ambulatory care settings. *Pharmacy Practice*. 2019; 17(3): 1499.
13. Obeid R, Heil SG, Verhoeven MMA, van den Heuvel EGHM, de Groot LCPGM, et al. Vitamin B₁₂ intake from animal foods, biomarkers, and health aspects. *Frontiers in Nutrition*. 2019; 6: 93.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes - 2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(1): S20-S42.
15. Miyan Z, Waris N. Association of vitamin B₁₂ deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: A multicenter study, Karachi, Pakistan. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2020; 8: e001151.
16. Osama H, Hussein HAE, Abdelrahim ME, Salem HF. Screening the effect of metformin on serum vitamin B₁₂ and blood homocysteine levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medicine Science*. 2015; pp. 1-11.
17. 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*. 2013; 60(12): 1275-1280.
18. Yakubu M, Laing EF, Nsiah P, Anthony R, Acheampong E, 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.