

عوامل الخطير في إحداث عوز فيتامين B12 عند مرضى الداء السكري نط 2 المعالجين بالميتفورمين

عبير علي قدار^{1*}

^{1*} مدرس - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

abir.kaddar@damascusuniversity.edu.sy

الملخص:

الخلفية: لعوز فيتامين B12 آثار صحية خطيرة تتمثل في فقر الدم كبير الكريات والإصابات العصبية التي قد تصل للعناة. أسباب عوزه متعددة منها المعالجة بالميتفورمين.

الهدف: معرفة انتشار عوز فيتامين B12 في عينة من مرضى النط 2 من الداء السكري المعالجين بالميتفورمين، وتحديد عوامل الخطير لهذا العوز لديهم.

المواد والطرق: تضمنت هذه الدراسة المقطعية المستعرضة 120 مريضاً من مرضى النط 2 من الداء السكري السوريين المعالجين بالميتفورمين في عيادة وشبعة الغدد الصم والاستقلاب في مستشفى الأسد الجامعي بدمشق في سوريا. تضمنت الدراسة قياس مستويات فيتامين B12 وتحديد عوامل الخطير لعوزه المحدد بتركيز أقل من 150 بيوكغرام/مل، باستخدام الانحدار اللوجستي المتعدد.

النتائج: بلغ معدل انتشار عوز فيتامين B12 18.3% (22 مريضاً)، لا سيما في المرضى بأعمار 70 عاماً وأكثر مقارنة مع من هم دون السبعين 24.2% (16.1% على الترتيب) ازداد خطر الإصابة بعوز فيتامين B12 بزيادة مدة استخدام ميتفورمين أكثر من 15 عاماً (نسبة أرجحية 6.11، فاصل ثقة 95%: 20.4 – 1.82). ($P = 0.003$) مقارنة مع جرعة الميتفورمين اليومية أقل من 1000 مللغ، ونسبة الأرجحية لجرعة الميتفورمين اليومية 1000 – 2000، و > 2000 مللغ هي 2.22 ($P = 0.023$)

الخلاصة: يتراافق استخدام الميتفورمين في مرضى النط 2 من الداء السكري مع عوز فيتامين B12. ترتفع احتمالية هذا العوز في المرضى الأكبر سناً وفي استخدام جرعة الميتفورمين الكبيرة (> 2000 مللغ/يوم) ولمدة أطول.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري النط 2، ميتفورمين، فيتامين B12



Risk factors for Vitamin B12 deficiency in type 2 diabetes patients treated with Metformin

Abir Ali Kaddar^{*1}

^{*1}Associate professor Internal medicine department Faculty of Medicine Damascus University
abir.kaddar@damascusuniversity.edu.sy

Abstract:

Background: Vitamin B12 deficiency has serious health consequences, including macrocytic anemia and neurological disorders that may lead to dementia. There are multiple causes of deficiency, including treatment with metformin.

Aim: To determine the prevalence of vitamin B12 deficiency in a sample of patients with type 2 diabetes who treated with metformin, and identifying risk factors for this deficiency.

Materials and methods: This cross-sectional study included 120 Syrian patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin in the Endocrinology and Metabolism Division of Al-Assad University Hospital in Damascus, Syria. The study included measuring vitamin B12 levels and identifying risk factors for its deficiency which defined as a concentration less than 150 pg/ml, using multiple logistic regressions.

Results: The prevalence of vitamin B12 deficiency among patients with type 2 diabetes treated with metformin was 18.3% (22 patients). It was 24.2% among patients ≥ 70 years old and 16.15 in younger age. Metformin use for more than 15 years showed an increased risk of vitamin B12 deficiency (OR 6.11, 95% CI: 1.82 – 20.4) ($P = 0.003$). Compared with a daily metformin dose of <1000 mg, the adjusted odds ratios for a daily metformin dose of 1000-2000 and >2000 mg were 2.22 ($P = 0.318$).

Conclusion: The use of metformin in patients with type 2 diabetes is associated with vitamin B12 deficiency. The probability of this deficiency increases in older patients and, using high-dose metformin (>2000 mg/day) for longer duration.

Keywords: Diabetes Mellitus, Metformin, Vitamin B12



المقدمة:

النمو الجريئي المعموي الذي ينجم عنه ارتباط معقد (فيتامين B12 - العامل الداخلي) بالجراحي بدلاً من امتصاصه [7]. كذلك تم اقتراح أن الميقورمين يقلل من امتصاص فيتامين B12 عن طريق تغيير حركة الأمعاء [8].

تعتبر الآية الأكثر قبولاً في الوقت الحالي أن الميقورمين يُعاكسُ شوارد الكالسيوم ويتدخل مع الارتباط المعتمد على الكالسيوم للمعدن (فيتامين B12 - العامل الداخلي) بمستقبل الكوبيلين في اللفافيني [9].

هدف البحث:

- تحديد نسبة انتشار عوز الفيتامين B12 لدى عينة من السوريين مرضى النمط الثاني من الداء السكري المعالجين بالميقورمين
- دراسة عوامل الخطورة التي تزيد احتمالية حدوث هذا العوز في العينة.

المواد والطرائق:

تمت هذه الدراسة المقطعة المستعرضة (cross - sectional study) في عيادة وشعبة أمراض الغدد الصماء والاستقلاب في مستشفى الأسد الجامعي في دمشق جُمعت البيانات خلال الفترة ما بين شباط 2018 - كانون الثاني 2019، بعدأخذ الموافقة الأخلاقية من المجالس المختصة في كلية الطب وجامعة دمشق. كان جميع المرضى في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء وقد تمَّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية.

شملت معايير القبول مرضى النمط 2 من الداء السكري المعالجين بالميقورمين، والقادرين على إعطاء الموافقة المستنيرة للمشاركة.

أما معايير الاستبعاد فشملت المرضى المشخص لهم سابقاً فقر دم وبيتل أو داء معوي التهابي، والمريض مع عمل جراحي سابق على المعدة أو الأمعاء، والمريض مع داء كلوي مزمن (يعرف بأنه تركيز كرياتينين أكثر من 3 مغ/دل)، أو تشمع أو

داء السكري داء عالمي واسع الانتشار معدل انتشاره 10.5% عام 2021 ومن المتوقع أن تزيد لتصبح 12.2% عام 2045.

تحتل سوريا بمعدل انتشاره المرتبة 13 عالمياً وقدر عدد المصابين فيها عام 2021 بحوالي 1.5 مليون شخص. يشكل النمط 2 من الداء السكري 90-95% من حالات السكري ولم يعد حصراً على البالغين بسبب نمط الحياة الذي تغير باتجاه زيادة استهلاك الطعام لاسيما الوجبات السريعة والمشروبات المحلاة بالسكر، فضلاً عن الخمول ونقص الفاعلية الفизيائية، مما أدى إلى رفع نسبة انتشار زيادة الوزن والبدانة وما تحمله من مقاومة للأنسولين وهي الآية الأساسية في إحداث الداء السكري النمط 2 [1].

الميقورمين من فئة Biguanides يعمل على زيادة الحساسية للأنسولين ولذلك هو من الخيارات الأولى في علاج السكري نمط 2 لا سيما أنه فعال وآمنٌ وغيرٌ مكلفٌ، فضلاً عن آثاره الجانبية القليلة والتي نادراً ما تسبب إيقافه، وأكثرها شيوعاً الآثار الهضمية كالآلم البطني والغثيان والإسهال، بالإضافة إلى أعراضٍ أخرى كالصداع والطفح الجلدي. هناك أيضاً احتمال التأثير على فيتامين B12 بإيقافه امتصاصه [2-3].

كان Tomkin وزملاؤه أول من وصف سوء امتصاص فيتامين B12 المرافق لاستخدام الميقورمين في عام 1971 [4] وأظهرت الدراسات التداخلية تناسب قيم فيتامين B12 في المصل بشكلٍ عكسيٍ مع جرعة ومدة استخدام الميقورمين. تفاوتت نسب انتشار عوز الفيتامين B12 الناجم عن استخدام الميقورمين حسب الدراسات بشكلٍ كبيرٍ وتراوحت ما بين 5.8% و52%. بالرغم من تأكيد الارتباط بين استخدام الميقورمين وعوز الفيتامين B12، لم يتم تحديد الآلة بشكلٍ دقيقٍ بعد [5-6]. فقد تم اقتراح العديد من الآليات لشرح كيفية تداخله مع امتصاص فيتامين B12. من أولى الآليات المقترحة، كان فرط

لمقارنة المتغيرات المتواصلة. واختبار كاي مربع (chi-square) لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزع الطبيعي. تم استخدام تحليل الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات لتحديد عوامل الخطورة المتعلقة بعوز الفيتامين B12 وحساب نسبة الأرجحية (OR) (Odds ratio).

النتائج:

شملت هذه الدراسة 120 من السوريين مرضى النمط 2 من الداء السكري، عدد الذكور 68 مريضاً (56.7%)، والإإناث 52 مريضة (43.3%).

بلغ متوسط تركيز فيتامين B12 لدى كامل العينة 551.7 ± 142 بيكمول/مل. ظُهر عوز فيتامين B12 (> 150 بيكمول/مل) لدى 22 مريضاً (18.3%). 19.1% من الذكور (13 مريضاً) و 17.3% من الإناث (سبعين مريضات) دون فارق هام إحصائياً بين الجنسين.

بالنسبة لمتوسط عمر مرضى الدراسة فقد بلغ 61.5 ± 10.4 سنة، وكان متوسط العمر مع عوز فيتامين B12: 63.3 ± 10.2 سنة، أما بدون عوز فيتامين B12 فكان: 58.4 ± 10.3 سنة.

وجد عوز الفيتامين B12 لدى 16.1% من المرضى بعمر > 70 سنة، ولدى 24.2% من المرضى بعمر ≤ 70 سنة. زاد التقدم بالعمر (≤ 70 سنة) من خطر حدوث عوز فيتامين B12 لدى مرضى الدراسة بنسبة أرجحية 1.66، بفواصل ثقة 0.6 - 4.44 مقارنةً بمن هم أصغر من هذا السن.

تمت مقارنة المتوسطين الحسابيين باستخدام اختبار T - ستودنت فكان متوسط عمر مرضى العينة مع عوز فيتامين B12 أكبر منه بدون العوز بدلالة مهمة إحصائياً ($P=0.045$).

كان متوسط مدة تشخيص الداء السكري لجميع مرضى البحث 5.3 ± 11.6 سنة، ومتوسط مدة تشخيص الداء السكري للمرضى مع عوز فيتامين B12 وبدون عوزه على الترتيب:

داء كبد مزمن أو أعراض قصور قلب، والمعالجين بالإنسولين، أو خافضات السكر الفموية الأخرى، أو الأدوية العشبية، أو مثبطات مضخة البروتون، أو الفيتامينات، وكذلك المرضى النباتيين والحاومل، وجود مرض حاد في الأشهر الثلاثة السابقة كالحمى الشديد، أو السرطان، أو المتألمة الإكليلية الحادة.

بعد ملء استمارة البحث [أخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية: الجنس والعمر وقصة التدخين والسوابق المرضية والسوابق الدوائية ومدة تشخيص الداء السكري (بالسنوات) ومدة استخدام ميقورمين (بالسنوات) وجرعة الميقورمين المستخدمة (بالميلي غرام)], تمأخذ الوزن بالكيلوغرام والطول بالسنتيمتر (ملابس خفيفة ودون الحذاء) باستخدام الجهاز الرقمي الألماني Seca. وحسب مشعر كتلة الجسم بتقسيم الوزن على مربع الطول (kg/m²) استخدم المقياس الهوائي الياباني ALPK لقياس الضغط الشرياني. تم سحب عينة دم وريدي لكل مشارك بعد صيام 12 ساعة، أجريت في مخبر مستشفى الأسد الجامعي تحاليل السكر والكرياتين وخمائر الكبد وفق طريقة مقياس اللون الإنزيمي GOD-PAP (enzymatic colorimetric assay)، باستخدام جهاز Hitachi Cobas 6000.

تم قياس فيتامين B12 باستخدام جهاز Cobas 6000. قسم مرضى البحث إلى مجموعتين وفقاً لقيم فيتامين B12:

- مجموعة عوز فيتامين B12: في حال كانت القيم المصلية > 150 بيكمول/مل.
- مجموعة سواء فيتامين B12: حيث القيم المصلية ≤ 150 بيكمول/مل.

الدراسة الإحصائية:

استخدم برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 20)، مع اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 هامةً إحصائياً. استخدم اختبار T - student test (t - student test) ستودنت

قدار	عوامل الخطر في إحداث عوز فيتامين B12 عند مرضى الداء السكري نمط 2 المعالجين بالميتفورمين
------	---

الجدول (3): توزع مرضى البحث حسب جرعة الميتفورمين اليومية وقيم فيتامين B12

p-value	X2-test	المجموعة			جرعة الميتفورمين اليومية (مغ)
		عوز فيتامين B12 (22 مريض) (%) 2	سواء فيتامين B12 (98 مريض) (%23.4) 23	> 1000	
0.023	7.482	(%54.5) 12	(%62.3) 62	- 1000 2000	
		(%36.5) 8	(%13.3) 13	< 2000	

وُجد فقر الدم في 27.2% في مجموعة عوز فيتامين B12 مقابل 10.2% في مجموعة سواه بفارق هام إحصائياً ($P=0.033$).
المناقشة:

شملت دراستنا 120 مريض سكري نمط 2، بلغ معدل انتشار عوز فيتامين B12 في عينة الدراسة 18.3%， والذي يقع ضمن مجال معدلات الانتشار العالمي التي تتراوح ما بين 5.8 – 52%.

في دراسة (Khan et al) [10] في باكستان عام 2017، وهي دراسة مقطعة مستعرضة شملت 209 مرضى سكري نمط 2 بعمر أكبر من 45 سنة، وجد عوز الفيتامين B12 لدى 29.6% منهم.

في دراسة (Alharbi et al) [11] في السعودية عام 2018، وهي دراسة بأثرٍ راجعٍ شملت 412 مريض سكري نمط 2 (منهم 319 معالجين بالميتفورمين، و 93 غير معالجين به)، وجد عوز الفيتامين B12 في 9.4% من مستخدمي ميتفورمين و 2.2% من غير المستخدمين. كانت نسبة الأرجحية لحدوث عوز فيتامين B12 لدى المعالجين بميتفورمين هي 4.72، فاصل ثقة 95%: 1.11 – 20.15 ($P=.036$).

كان متوسط عمر مرضى سكري نمط 2 مع عوز فيتامين B12 أكبر من متوسط عمر المرضى بدون عوزه بفارق هام.

5.1 ± 10.5 ± 5 سنة، بفارق هام إحصائياً ($P = 0.04$)

مدة متوسط استخدام الميتفورمين للمرضى مع عوز فيتامين B12: 7.1 ± 12.5 سنة. أما بدون العوز فكانت 6.8 ± 9.2 سنة، (0.043) الجدول (1)

الجدول (1): مقارنة متوسط مدة استخدام الميتفورمين بين مجموعتي البحث

P-value	t-test	الانحراف المعياري	متوسط مدة استخدام ميتفورمين (سنة)	المجموعة
0.043	2.04	7.1	12.5	عوز فيتامين B12
		6.8	9.2	سواء فيتامين B12

كان متوسط جرعة الميتفورمين اليومية لكامل العينة 427 ± 1346 مغ/يوم بمجال تراوح ما بين 500 – 2500 مغ/يوم. ومتوسط الجرعة اليومية للمرضى مع عوز فيتامين B12: 430 ± 1556 مغ/يوم. وبين عوز: 457 ± 1238 مغ/يوم. الجدول (2).

الجدول (2): مقارنة متوسط جرعة الميتفورمين اليومية بين مجموعتي البحث

P-value	t-test	الانحراف المعياري	متوسط جرعة ميتفورمين اليومية (مغ/يوم)	المجموعة
0.0035	2.98	430	1556	عوز فيتامين B12
		457	1238	سواء فيتامين B12

أما الجدول (3) ففيه مجموعات مرضى البحث حسب جرعة الميتفورمين اليومية وقيم فيتامين B12. نسبة المرضى مع عوز فيتامين B12 الذين استخدمو ميتفورمين بجرعة يومية < 2000 مغ أكبر بالمقارنة مع المرضى بدون عوز فيتامين B12.

فيتامين B12. كما ذكرنا سابقاً، لم تظهر هذه الدراسة أيَّة علاقة بين مدة استخدام ميقورمين وحدوث عوز فيتامين B12. زاد التقدم في العمر في عينة دراستنا من حدوث عوز فيتامين B12 قد يكون للحالة التغذوية دور فضلاً عن نقص الامتصاص ولكن أحد السلبيات في دراستنا عدم إدراج التغذية ونوعية الطعام في الاستبيان واكتفينا باستبعاد النباتيين. وقد حلت التكلفة المادية دون جمع عينة أكبر.

الخلاصة:

نسبة انتشار عوز الفيتامين B12 لدى مرضى العينة (النمط 2 من الداء السكري المعالجين بالميقورمين) 18.3%. وكان متوسط عمر المرضى مع عوز فيتامين B12 أكبر من متوسط عمر المرضى بدونه. وكذلك متوسط مدة تشخيص الداء السكري للمرضى مع عوز فيتامين B12. زادت جرعة الميقورمين اليومية الأكبر ومدة الاستخدام الأطول من عوز فيتامين B12. مما سبق يقترح مراقبة عيار فيتامين B12 خاصةً عند استخدام ميقورمين بجرعة يومية مرتفعة (< 2000 مغ/يوم) ولفترات زمنية طويلة (> 15 سنة).

إحصائياً. ويزيد التقدم بالعمر (≤ 70 سنة) من خطر حدوث عوز فيتامين B12 لدى هؤلاء المرضى مقارنةً بمن هم أصغر من هذا السن. وكذلك كان متوسط مدة تشخيص الداء السكري للمرضى مع عوز فيتامين B12 أكبر بالمقارنة مع المرضى بدون العوز بفارق هام إحصائياً. أظهرت دراستنا أنَّ تشخيص الداء السكري لمدة ≤ 15 سنة، يزيد من خطر حدوث عوز الفيتامين B12. في دراستنا، كان متوسط جرعة الميقورمين اليومية للمرضى مع عوز فيتامين B12 (1556 مغ) أكبر بالمقارنة مع المرضى بدون عوز فيتامين B12 (1238 مغ) بفارق هام إحصائياً.

في دراسة (Kim et al) [12]، كانت الجرعة اليومية من ميقورمين هي العامل الأهم المتعلق بعوز الفيتامين B12. عند المقارنة بين المرضى مع جرعة يومية > 1000 مغ/يوم، كانت نسبة الأرجحية لحدوث العوز عند جرعة 1000 - 1500 مغ/يوم هي 1.72، عند جرعة 1500 - 2000 مغ/يوم هي 3.34، وعند جرعة ≤ 2000 مغ/يوم هي 8.67. أفادت هذه الدراسة أنَّ كل ارتفاع بمقدار 1 مغ/يوم في جرعة ميقورمين يترافق مع انخفاض بمقدار 0.142 بيکوغرام/مل في مستوى

التمويل: هذا البحث ممول من جامعة دمشق وفق رقم التمويل (501100020595).

References:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10thedn. BRUSSELS, Belgium:2021. Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications* 2018;32:171–178
3. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet]. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm493244.htm>. Accessed 08November 2020
4. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J* 1971 Jun 19;2(5763):685-687.
5. Iftikhar R, Kamran SM, Qadir A, Iqbal Z, bin Usman H. Prevalence of vitamin B12 deficiency in patients of type 2 diabetes mellitus on metformin: a case control study from Pakistan. *Pan Afr Med J* 2013 Oct 25;16:67.
6. 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 Oct-Dec;59(4):253- 257.
7. Caspary WF, Creutzfeldt W. Analysis of the inhibitory effect of biguanides on glucose absorption: inhibition of active sugar transport. *Diabetologia* 1971 Oct;7(5):379-385.
8. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000 Sep;23(9):1227-1231.
9. Marwan Awad AhmedMetformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Pharm Sci.* 2016; 19(3) 382 – 398
- 10.Khan A, Shafiq I, Hassan shah M Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type2 Diabetes Mellitus on Metformin: A Study from Khyber Pakhtunkhwa. *Cureus*(August 18, 2017) 9(8): e1577.
- 11.Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Bin Rsheed AM, et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* (2018) 13(10): e0204420.
- 12.Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2diabetes. *Medicine* 2019;98:46(e17918).

قدار

عوامل الخطر في إحداث عوز فيتامين B12 عند مرضى الداء السكري نمط 2 المعالجين بالميتفورمين