

عوامل الخطر في إحداث عوز فيتامين B12 عند مرضى الداء السكري نمط 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 للعتاهة. أسباب عوزه متعددة منها المعالجة بالميتفورمين.

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

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

النتائج: بلغ معدل انتشار عوز فيتامين 22) 18.3% B12 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%: 1.82 - 20.4). (P = 0.003) مقارنة مع جرعة الميتفورمين اليومية أقل من 1000 ملغ، و نسب الأرجحية لجرعة الميتفورمين اليومية 1000 - 2000، و >2000 ملغ هي 2.22 (P = 0.023).

الخلاصة: يترافق استخدام الميتفورمين في مرضى النمط 2 من الداء السكري مع عوز فيتامين B12. ترتفع احتمالية هذا العوز في المرضى الأكبر سناً وفي استخدام جرعة الميتفورمين الكبيرة (> 2000 ملغ/يوم) و لمدة أطول.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري النمط 2، ميتفورمين، الفيتامين B12

تاريخ القبول: 2024/10/27

تاريخ الإيداع: 2024/10/2

حقوق النشر: جامعة دمشق - سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب CC BY-NC-SA

ISSN: 2789-7214 (online)

<http://journal.damascusuniversity.edu.sy>



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:

الداء 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 وقدّر 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 الفعالية الفيزيائية، مما أدى إلى رفع نسبة انتشار زيادة الوزن والبدانة وما تحمله من مقاومة للإنسولين وهي الآلية الأساسية في إحداث الداء السكري النمط 2. [1]

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

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

النمو الجرثومي المعوي الذي ينجم عنه ارتباط معقد (فيتامين B12- العامل الداخلي) بالجراثيم بدلاً من امتصاصه [7]. كذلك تم اقتراح أن الميتفورمين يقلل من امتصاص فيتامين B12 عن طريق تغيير حركية الأمعاء [8].

تُعتبر الآلية الأكثر قبولاً في الوقت الحالي أن الميتفورمين يُعكس شوارد الكالسيوم ويتداخل مع الارتباط المعتمد على الكالسيوم للمعقد (فيتامين B12 - العامل الداخلي) بمستقبل الكوبيلين في الفانفي [9].

هدف البحث:

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

المواد والطرائق:

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

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

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

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

النتائج:

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

بلغ متوسط تركيز فيتامين B12 لدى كامل العينة 551.7 ± 142 بيكوغرام/مل. وُجد عوز فيتامين B12 (> 150 بيكوغرام/مل) لدى 22 مريضاً (18.3%)، و 19.1% من الذكور (13 مريضاً) و 17.3% من الإناث (تسع 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، بفاصل ثقة 95%: $0.6 - 4.44$ مقارنةً بمن هم أصغر من هذا السن.

تمت مقارنة المتوسطين الحسابيين باستخدام اختبار ت - 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 11.6 ± 5.3 سنة، ومتوسط مدة تشخيص الداء السكري للمرضى مع عوز فيتامين B12 وبدون عوزه على الترتيب:

داء كبدي مزمن أو أعراض قصور قلب، والمعالجين بالإنسولين، أو خافضات السكر الفموية الأخرى، أو الأدوية العشبية، أو مثبطات مضخة البروتون، أو الفيتامينات، وكذلك المرضى النباتيين والحوامل، ووجود مرض حاد في الأشهر الثلاثة السابقة كالخمج الشديد، أو السرطان، أو المتلازمة الإكليلية الحادة.

بعد ملء استمارة البحث ليأخذ قصة سريرية مفصلة وتوثيق المعلومات التالية: الجنس والعمر وقصة التدخين والسوابق المرضية والسوابق الدوائية ومدة تشخيص الداء السكري (بالسنوات) ومدة استخدام ميتفورمين (بالسنوات) وجرعة الميتفورمين المستخدمة (بالميلي غرام)، تم أخذ الوزن بالكيلوغرام والطول بالسنتيمتر (ملابس خفيفة وبدون الحذاء) باستخدام الجهاز الرقمي الألماني Seca. وحُسب مشعر كتلة الجسم بتقسيم الوزن على مربع الطول (كغ/م²) 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 والكرياتينين وخمائر الكبد وفق طريقة مقياس اللون الإنزيمي GOD-PAP (enzymatic colorimetric assay)، باستخدام جهاز 912 Hitachi 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 بيكوغرام/مل.
- مجموعة سواء فيتامين B12: حيث القيم المصلية ≤ 150 بيكوغرام/مل.

الدراسة الإحصائية:

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

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

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 مريضاً)	سواء فيتامين B12 (98 مريضاً)	
0.023	7.482	2 (9%)	23 (23.4%)	1000 >
		12 (54.5%)	62 (62.3%)	1000 - 2000
		8 (36.5%)	13 (13.3%)	2000 <

وُجد فقر الدم في 27.2% في مجموعة عوز فيتامين B12 مقابل 10.2% في مجموعة سوائه 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 مقطعية 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=0.036).

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

12.9 ± 5.1 سنة و 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

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

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

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

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

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

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

إحصائياً. ويزيد التقدّم 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 أنّ تشخيص الداء السكري لمدة ≤ 15 سنة، يزيد من خطر حدوث عوز الفيتامين B12. في دراستنا، كان متوسط جرعة الميتفورمين اليومية للمرضى مع عوز فيتامين B12 (1556مغ) أكبر بالمقارنة مع المرضى بدون عوز فيتامين B12 (1238مغ) بفارق هام إحصائياً.

الخلاصة:

نسبة انتشار عوز الفيتامين B12 لدى مرضى العينة (النمط 2 من الداء السكري المعالجين بالميتفورمين) 18.3%. وكان متوسط عمر المرضى مع عوز فيتامين B12 أكبر من متوسط عمر المرضى بدونهم. وكذلك متوسط مدة تشخيص الداء السكري للمرضى مع عوز فيتامين B12. زادت جرعة الميتفورمين اليومية الأكبر ومدة الاستخدام الأطول من عوز فيتامين B12. مما سبق يُقترح مراقبة عيار فيتامين B12 خاصةً عند استخدام ميتفورمين بجرعة يومية مرتفعة (> 2000 مغ/يوم) وفترات زمنية طويلة (> 15 سنوات).

في دراسة (Kim et al) [12]، كانت الجرعة اليومية من ميتفورمين 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 أنّ كل ارتفاع بمقدار 1مغ/يوم في جرعة ميتفورمين يترافق مع انخفاض بمقدار 0.142 بيكوغرام/مل في مستوى

في دراسة (Kim et al) [12]، كانت الجرعة اليومية من ميتفورمين 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 أنّ كل ارتفاع بمقدار 1مغ/يوم في جرعة ميتفورمين يترافق مع انخفاض بمقدار 0.142 بيكوغرام/مل في مستوى

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

References:

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th edn. 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 08 November 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 Ahmed Metformin 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 2 diabetes. Medicine 2019;98:46(e17918).

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