

TİP II DİYABETLİ HASTALARDA METFORMİN KULLANIMI VE SERUM B12 VİTAMİNİ DÜZEYİ

METFORMIN AND SERUM VITAMIN B12 LEVELS IN TYPE II DIABETIC PATIENTS

Didem DERELİ
Harun YENİCE
Sinan ERTEN
Faruk ERGÖNEN
Ziya GÜNAL

SUMMARY

AIM: Metformin should be considered a first-line oral antidiabetic agent, particularly in obese or hyperlipidemic Type II diabetic patients. Metformin helps to control weights, serum lipids and blood pressure in diabetic patients. Metformin causes gastrointestinal side effects. The most dangerous but rare side effect is lactic acidosis. Metformin causes B12 vitamin malabsorption.

MATERIAL and METHOD: Two groups were made for this study. Forty type II diabetic patients who were using metformin and forty type II diabetic patients who were using insulin therapy. Were measured vitamin B12 and folic acid levels in serums and hemograms of all patients.

RESULTS: Serum B12 and folic acid levels were lower in metformin group than insulin group. 8 patients of metformin group had low serum B12 levels and 3 of them had megaloblastic anemia.

CONCLUSIONS: Our results indicate that metformin causes Vitamin B12 malabsorption.

(Key Words: Malabsorption, Antidiabetic Drugs.)

ÖZET

AMAÇ: Metformin, özellikle tip II şişman diyabetik hastalarda ilk seçilecek tedavi ajanı olma özelliğini halen korumaktadır. Bu ilaç hastalardaki kilo fazlalığı, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi ek problemlerin de çözümüne yardımcı olmaktadır.

Metforminin en sık görülen yan etkisi laktik asidozdur ve genellikle kap yetmezlikli hastalarda ortaya çıkmaktadır. Literatürde nadiren bildirilen bir yan etki ise B12 emilim bozukluğuna yol açmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma için 40'ı metformin kullanan 40'ı da insülin kullanan toplam 80 tip II diyabetik hasta incelendi. Hastaların serum B12, folik asid düzeyleri ve hemogramları ölçüldü.

III.İç Hastalıkları Kliniği (Uz.Dr.Z Günel Kli.Şefi,
Uz.Dr.H Yenice, Uz.Dr.S Erten, Uz.Dr.D Dereli)
SSK Tepecik Eğitim Hastanesi 35120-İZMİR

Yazışma :Uz.Dr.D Dereli

BULGULAR: Metformin kullanan grupta serum B12 ve folik asit düzeyleri anlamlı olarak düşük saptandı. Metformin kullanan grupta 8 hastanın serum B12 vitamin düzeyleri normalden düşüktü ve bu hastaların da 3 tanesinde megaloblastik anemi saptandı.

SONUÇ: Metformin,diyabetik hastalarda B12 vitamini emilimi engelleyerek megaloblastik anemi yapabileceğinden hastaların bu yönden izlemi gerekir.

(Anahtar Sözcükler: Malabsorbsiyon, Antidiyabetik ilaçlar.)

İnsülin direnci ve şişmanlığı bulunan Tip II diyabetes mellitus'lu hastalarda metformin ilk seçilecek ajandır. Metformin hipoglisemik olarak değil, antihiperglisemik olarak etki göstermektedir. Sülfonilürelerin aksine, çok yüksek dozlarda dahi alınsa klinik hipoglisemi atakları oluşturmaz. Metformin insülin salgısında artışa neden olmaz, ancak insülin üretemeyen hastalarda da etkisizdir.

Hipoglisemik etkisini temel olarak glukoneogenezi baskılayıp hepatik glukoz üretimi azaltarak sağlar. Bunun yanında barsakta anaerobik glikoliz yoluyla glukoz tüketimini arttırarak ve kas ile yağ dokusunda insüline bağımlı glukoz kullanımını arttırarak da etki göstermektedir.

En sık karşılaşılan yan etkisi, kullanan hastaların yaklaşık %20'sinde izlenen ishal, ağızda metalik tat, bulantı, karında rahatsızlık hissi gibi gastrointestinal semptomlardır. Sürekli kullanımda Vitamin B12 ve Folik asit emilimini azaltabilir. Literatürde nadir olarak metformin kullanımına bağlı megaloblastik anemili olgular bildirilmiştir.

Bu çalışmada sıklıkla kullanılan bir oral antidiyabetik ajan metforminin, literatürde ender olarak incelenmiş yan etkisi olan B12 Vitamini emilimine etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Haziran 1998-Şubat 1999 tarihleri arasında İzmir Tepecik SSK Eğitim Hastanesi 3. İç Hastalıkları Kliniğinde yapılmıştır. İncelemeye alınan, yaşları 40-60 arasında değişen 286 Tip II Diyabetes Mellituslu olgudan, belirlenen koşullara uygun 80'i seçildi. Çalışmada iki grup oluşturuldu:

2x850 mg/G metformin kullanan 40 tip II diyabetik hasta (Grup 1) ve insülin tedavisi alan 40 Tip II diyabetik hasta (Grup 2).

1. Hastaların diyabet süreleri 5 ile 10 yıl arasında değişmekte idi.

2. Son iki ay içinde multivitamin preparatı kullanımı, geçmişinde enflamatuvar barsak hastalığı ve emilim bozukluğu öyküsü olanlar çalışmaya alınmadı.

3. Olguların hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyi Hitachi 911 otoanalizatöründe, Boehringer Mannheim HbA1 kit ikullanılarak ölçüldü. Kanında HbA1c değeri %8'den fazla olan olgular, çalışma dışı bırakıldı.

4. Tüm olguların hemogramları; glukoz, üre ve kreatinin değerleri ölçüldü.

5. Olguların serum B12 vitamin ve folik asit düzeyleri ölçüldü (B12 vit N: 180-970 pg/ml; Folik asit N: 15 ng/ml).

6. Serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri düşük olan hastaların periferik yaymaları yapılarak megaloblastik anemi ile uyumlu bulgular araştırıldı.

7. B12 vit düzeyleri düşük olan olgulara gastroskopi yapılarak atrofik gastrit elenmiştir.

8. Megaloblastik anemi saptanan 3 olguya kemik iliği aspirasyonu yapılarak, makrositer anemi yaabilecek diğer hastalıklar dışlanmıştır.

İstatistiksel analizler:

Bütün değerler ortalama \pm standart hata olarak verildi. İstatistiksel analizler (bağımsız iki grupta student-t testi) bilgisayarda SPSS 6.0 for Windows programı kullanılarak yapıldı.

SONUÇ VE BULGULAR

Grupların özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Olguların yaşları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Diyabet süreleri açısından da grupların arasındaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$). Grupların vücut kitle endeksleri arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Açlık ve tokluk kan şekeri olarak da gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

TABLO I: Diyabetli hastaların özellikleri

	Metformin Grubu(I)	İnsülin Grubu(II)
Yaş Ortalaması	54.22±2.95	53.92±2.21
Diyabet Süresi(yıl)	7.05±1.35	7.11±0.9
Vücut Kitle Endeksi	33.95±3.84	34.43±4.08
Açlık Kan Şekeri(mgr/dl)	142.95±17.32	139.87±14.98
Tokluk Kan şekeri(mgr/dl)	181.67±15.44	179.4±13.76
Metformin kullanma süresi(yıl)	2.82±0.95	-
İnsülin Kullanma Süresi(yıl)	-	1.92±0.65

Metformin kullanan hastalarda tedavi süresi ortalama olarak 2.82±0.95 yıl; İnsülin kullananlarda ise tedavi süresi ortalama 1.92±0.65 yıl idi (hastalar insüline başlamadan önce sulfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaç kullanmışlardır).

Grupların hemogloblin, hematokrit, serum B12 vit. ve Folik asit düzeyleri Tablo II'de sunulmuştur.

TABLO II: Hastaların vitamin ve hemogram bulguları

	B2 Vitamini* (pg/ml)	Folik Asit* (ng/ml)	Hemoglobin** (gr/dl)	Hematokri**
Grup I	584.05±171.96	9.27±2.39	14.54±1.4	42.76 ±4.97
Grup II	847.62±139.41	11.77±2.75	14.75±0.66	43.38 ±7.79

* $p<0.01$ ** $p>0.1$

Metformin kullanan grupta serum folik asit ve B12 vitamini düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.01$). Metformin kullanan 8 hastada (%20) B12 vitamini serum düzeyi normal değerlerin altında saptanmıştır. Bu

hastaların da 3'ünde megaloblastik anemi saptanmıştır.

TARTIŞMA

Metformin, biguanid bileşikler grubunda bir oral antidiyabetik ajandır. Tip II diyabetik hastaların tevasinde kullanımlarına 1950'li yıllarda başlanmıştır. Bu gruptaki ilaçlar diyabetli hastalarda hiperglisemiyi azaltırlar, fakat hipoglisemi yapmazlar yani antihiperglisemiktirler. Normal deneklerde glisemiyi düşürücü etkileri de belirgin değildir.

Metforminin biyoyararlılığı %50-60 dardır. Esas olarak ince barsaklardan emilir. 500-1000 mg dozunda ağızdan verilen metformin 1-2 saat sonra plazmada en üst düzeye ulaşır (1-2) mg/ml). Plazma yar ömrü yaklaşık olarak 1.5-4.9 saattir. Pratik olarak plazma proteinlerine bağlanmaz. Alımı sonrası birçok dokuda plazmadaki yoğunluğuna yakın olarak dağılır. Karaciğer, böbrek tükrük bezleri ve barsak duvarındaki yoğunluğu çok yüksektir. Alımdan 12 saat sonra glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon yolu ile %90 oranında atılır (2).

Etki mekanizmaları sülfonilüre grubu oral antidiyabetiklerden farklıdır. Beta hücrelerini etkilemezler ve insülin salgısını arttırmazlar. Etkilerinin pankreas dışındaki yapılar üzerine olduğu sanılmaktadır. Kesin olarak bilinmemekle birlikte başlıca beş şekilde etki yaptıkları düşünülmektedir:

1. Kas ve yağ dokusunda glukoz alımını arttırarak;
2. Glukozun barsaktan emilimini azaltarak
3. Hepatik glukoz üretimini azaltarak
4. İştahı azaltarak
5. İnsüline hassas olan dokularda GLUT-4 glukoz taşıyıcılarını arttırarak (3)

Ayrıca insüline bağımlı olmayan diyabetik hastalarda (İBODM), özellikle İBODM ile birlikte hipertansiyonu ve hiperlipidemisi bulunan olgularda serum lipid düzeyi üzerine oldukça olumlu etkilere sa-

hiptir. Ayrıca fibrinolitik aktiviteyi arttırıp, trombosit çökelimini azaltarak kardiyovasküler mortalite açısından faydalı olmaktadır (2).

Klinik kullanımda metformin özellikle diyete uyumu yeterli olmayan, şişman İBODM hastalarında tercih edilmelidir. Ayrıca sulfanilüre grubu ilaçlarla da birlikte kullanılabilir. Metforminin yan etkilerini azaltmak için 500 mg sabah dozu ile tedaviye başlanıp, doz en fazla 3000 mg'a çıkarılır.

Metformin tedavisinde hastalarda hafif gastrointestinal yan etkilere rastlanabilir.

Bunlar, hafif seyirli ishal, bulantı, iştahsızlık, karında şişkinlik hissidir. Bazı hastalar ağızda metalik tat hissinden yakınır. Bu etkilerin tamamı tedavi süresinin ilerlemesi ile kendiliğinden düzelir. Nadir vakalarda B12 vitamini ve folik asit emiliminin bozulmasına bağlı olarak megaloblastik anemi bildirilmiştir.

Metformin ve diğer biguanid türevi ilaçların en önemli sistemik yan etkisi laktik asidozdur. Metformin kullanımına bağlı laktik asidoz oranı diğer biguanid türevlerine oranla çok daha azdır ve genellikle ilacın kullanılmaması yersiz oluşu ama yine de metformin başlanılan olgularda karşımıza çıkmaktadır.

Plazma kreatinin düzeyleri kadınlarda 1,4 erkeklerde 1,5 mg/dl aştığı durumlarda; santral hipoksi veya periferik perfüzyon bozukluğunun hakim olduğu kalb ve solunum yetmezliklerinde; daha önce laktik asidoz geçirmiş vakalarda, doku oksijenlenmesinin bozulması olasılığı bulunan ağır enfeksiyonlarda, ağır karaciğer hastalıklarında ve intravenöz kontrast madde kullanıldığı durumlarda metformin kullanılmaz (1-3).

Megaloblastik anemiler, kemik iliğinde megaloblastik değişiklikler, Periferik kanda makrositöz ve nötrofillerde hipersegmentasyon ile karakterize bir grup anemidir. Bu anemiler B12 vitamini veya folik asit yetmezliğine bağlı olarak DNA sentezindeki bozulmalar sonucunda gelişir (7).

B12 vitamini insan kalın barsağındaki mikroorganizmalar tarafından üretildiği

halda emilimi intrinsek faktöre bağımlı olarak ile umdan gerçekleştiği için dışarıdan besinler ile alınması zordur. B12 vitamini, et, yumurta, peynir, kabuklu deniz ürünleri gibi hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunur. İnsan karaciğerinde depolanan B12 vitamini vücut için 2-6 yıl arasında yeterli olur.

Folik asit ise vücuda meyve ve sebzeler ile alınır. Pişirilme işlemi sırasında bir kısmı tahrip olur. Vücutta büyük oranda karaciğerde depolanır, depolanan miktar vücutta 3-4 ay yeterli olur. Alım daha uzun sürelerde bozulursa folik asit yetmezliği gelişir (7).

Çalışmamızda metformin kullanan grupta ortalama B12 ve folik asit düzeyleri normal sınırlar içinde bulunmuş ama kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalmış olarak saptanmıştır. Bu, başka herhangi bir neden gösterilmediği için metformin kullanımına bağlanabilir. Literatürde de metforminin bu iki vitaminin emilimini bozduğu bildirilmektedir (8,9).

Çalışmamızda, metformin kullanan gruptan 8 kişide serum B12 vitamin düzeyleri normalden daha düşük bulunmuştur. Bu literatür ile kıyaslandığında daha yüksek bir orandır. Hele 40 kişilik metformin grubunun 3 vakasında megaloblastik anemi saptanmış olması literatürdeki nadir bildirilen megaloblastik anemi vakaları göz önüne alındığında oldukça ilgi çekicidir.

Literatürde metformin kullanımının yan etkilerini araştıran bir çalışmada (8), Metformin hastalara 26 hafta verilmiş daha sonra hastaların serum B12 vit Folik asit düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçta kan düzeylerinde düşme saptanmış ama megaloblastik anemi izlenmemiştir. Çalışmamızda hastaların ortalama metformin kullanım süreleri 2,8 yıldır. 26 hafta B12 vitamini depolarının boşalıp megaloblastik anemi gelişmesi için yeterli süre oluşmazken, 2,8 yıl yeterli olabilir. Ayrıca çalışmamızda yüksek oranda saptadığımız serum B12 vitamin düşüklüğü ve megaloblastik anemiyi, SSK hastanelerinde tedavi gören hastaların düşük sosyo ekonomik koşullarına da bağlıyoruz. Çünkü

gruptaki hastalar daha çok bitkisel kaynaklı gıdalar ile beslenmektedirler. Bu da onları B12 vitamini eksikliği için zaten risk altında bırakmaktadır. Ayrıca aynı beslenme şekli, kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunan ama halen normal sınırlarda izlenen folik asit düzeylerini de açıklayabilmektedir.

Sonuç olarak, İBODM tedavisi için metformin kullanan hastalarda periyodik Kan folik asit ve B12 Vit. kontrollerinin yapılması ve eğer eksikliği saptanırsa yerine konmasının yararlı olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Satman I. Biguanidler ve Yeni geliştirilen hipoglisemik ajanlar. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1996 ; 1(8) 572-6.
2. Hermann LS, Melander A. Biguanides: Basic aspects and clinical uses. In Aliberti K.G.M.M, De Fronzo RA; Keen H, Zimmet P. (Eds) : *International Textbook of Diabetes Mellitus*. New York. John Wiley. 1992 ; 773-95.
3. Kilo-C; Metformin: a safe and effective treatment in the management of NIDDM. *Mo-Med*. 1997 ; 94(3) : 114-23.
4. Dunn C.J.Peters D.H. Metformin: A review of its properties and therapeutic use in NIDDM. *Drugs*. 1995 ; 49 : 721-49.
5. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996 ; 334 : 574-8.
6. Campbel I.W, Howlet H.C.S. Worldwide experience of metformin as an effective Glucose lowering agent: A meta-analysis *Diabetes Metab Rev*. 1995 ; 11(1) : 57-62.
7. Müftüoğlu E. Megaloblastik anemiler. Müftüoğlu E (Ed) *Klinik Hematoloji*. Diyarbakır. Şahin Yayıncılık. 1994 : 81-4.
8. DeFronzo-RA; Goodman-AM; Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Muticenter Metformin Study Group; *N Eng J Med*. 1995 ; 31 : 333(9) : 541-9.
9. Melchior WR; Jaber LA; Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes. *Ann Pharmacother*. 1996 ; 30(2) : 158-64.
10. Çetinalp Ş, Yılmaz C, Hamulu F, Metformin kullanan diyabetik hastalarda B12 ve folik asit düzeyi. *Türk Diyabet Yıllığı*. 1998 ; 9 : 224-8.