

## انتشار عوز Vit B12 عند مرضى الداء السكري نمط 2 المعالجين بالميتفورمين

الدكتور يونس قبلان\*  
ريا حمدان\*\*

(تاريخ الإيداع 21 / 4 / 2013. قُبِلَ للنشر في 23 / 6 / 2013)

### □ ملخص □

شملت الدراسة 184 مريضاً من مرضى الداء السكري نمط 2 المراجعين العيادة الاختصاصية أو المرضى المقبولين في أقسام مشفى الأسد الجامعي بدمشق خلال عامي 2012-2013. تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات: المجموعة A: وهي مجموعة المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين وعددهم 72 مريضاً (39,1%)، والمجموعة B: وهي مجموعة المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن 18 شهراً وعددهم 72 مريضاً (39,1%)، و المجموعة C: وهي مجموعة المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تقل عن 6 أشهر وعددهم 40 مريضاً (21,8%). وقد بينت الدراسة أن 43,5% من المرضى لديهم عوز Vit B12 إذ تطوّر لدى 32,6% من المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين العوز بالمقارنة مع 10,9% من المرضى غير المعالجين بالميتفورمين. كما تم تقسيم المرضى المعالجين بالميتفورمين (112 مريضاً) حسب الجرعة المتناولة ثم حسب مدة العلاج إلى مجموعتين لكل فئة وتبين وجود علاقة ارتباط عكسية بين مدة العلاج بالميتفورمين وجرعته ومستويات Vit B12. وقد وجدنا أيضاً أنه على الرغم من زيادة خطورة حدوث عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين فإن هذا لم يترافق مع حدوث الأعراض مثل فقر الدم العرطل والأعراض العصبية.

الكلمات المفتاحية: سكري نمط 2، الميتفورمين، عوز Vit B12.

\*أستاذ - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة دمشق - دمشق - سورية.  
\*\* طالبة ماجستير - قسم الأمراض الباطنة - كلية الطب - جامعة دمشق - دمشق - سورية.

## The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type2 Diabetes Mellitus on Metformin

Dr. Younes Kabalan\*  
Rouba Hamdan\*\*

(Received 21 / 4 / 2013. Accepted 23 / 6 / 2013)

### □ ABSTRACT □

The study included 184 patients with type 2 diabetes referred to the specialist clinic or admitted in the sections of Al-Assad University Hospital in Damascus during the years 2012-2013.

The patients were divided into three groups: Group A: a group of patients with diabetes is not treated with Metformin, 72 patients (39,1%). Group B: a group of patients with diabetes is treated with Metformin for more than 18 months, 72 patients (39,1%). Group C: a group of patients with diabetes is treated with Metformin for less than 6 months, 40 patients (21,8%).

This study showed that 43,5% of the patients have Vit B12 deficiency: 32,6% of patients with diabetes treated with Metformin compared with 10,9% non treated with Metformin. The patients who were treated with Metformin (112 patients) were divided by dose intake and then depending on the duration of treatment into two groups for each category and shown an inverse correlation between duration and dose of therapy with metformin and levels of Vit B12.

We also found that despite the increased risk of Vit B12 deficiency in patients with diabetes treated with Metformin but this was not associated with the occurrence of symptoms such as megaloplastic anemia and neurological symptoms.

**Key words:** type 2 diabetes, Metformin, Vit B12 deficiency.

\* Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Damascus, Damascus, Syria.

\*\* Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tishreen, Lattakia, Syria.

**مقدمة:**

لا يزال الميتفورمين يعتبر حجر الأساس في علاج الداء السكري نمط 2 على الرغم من عمره الطويل الذي يقارب الخمسين عاماً، ويمكن أن يستخدم بمفرده أو بالمشاركة مع خافضات السكر الفموية الأخرى أو الأنسولين [1]. بالإضافة إلى ذلك يعتبر أحد خافضات سكر الدم الفموية القليلة التي تسبب تحسناً في المراضة والوفيات القلبية الوعائية [2,3] التي تعتبر السبب الرئيس في وفيات مرضى الداء السكري نمط 2 [4]. وحالياً ومع تزايد الاهتمام بالمتلازمة الاستقلابية نجد العديد من الدراسات التي تتحدث عن دور الميتفورمين في مجال الحماية الوعائية المستقلة وعن وظيفته المنظمة لسكر الدم، ومن هنا تبرز أهمية استخدامه لدى المرضى غير السكريين [5]. بالإضافة إلى أنه وفي بداية التسعينات دخل في تدبير متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCO التي تلعب المقاومة للأنسولين دوراً في آليتها الإمبراضية، وأكثر من ذلك هناك دراسة حديثة عن فائدة الميتفورمين في تحسين الأداء القلبي عند السيدات غير السكريات المصابات بخناق الصدر مع شرايين إكليلية سليمة [6].

بالمقابل فإن الآثار الجانبية للميتفورمين قليلة، وأهمها التأثيرات المعوية المعوية التي يمكن تجنبها بتناوله بعد الوجبات وبالبدء بجرعة بدئية صغيرة ثم تزداد تدريجياً أو باستخدام مستحضرات الميتفورمين البطيئة التحرر [7]. أما الحمض اللبني فإنه نادر الحدوث حالياً خاصة إذا ما احترمت مضادات استطباب استخدام الميتفورمين [8].

كما قد يسبب الميتفورمين أحياناً سوء امتصاص Vit B12 إذ تنقص نسبة الامتصاص بمقدار 30% عند المرضى السكريين نمط 2 المعالجين بالميتفورمين، وهذا يزيد خطورة تطوّر عوز Vit B12 الذي يحدث عند 5-10% من هؤلاء المرضى، أما فقر الدم العرطل فنادر ما يحدث، وذلك عند > 1% منهم [9]. كما أظهرت دراسات صينية وجود علاقة بين مدة العلاج بالميتفورمين وجرعته المستخدمة وشدة العوز [9] والذي قد يحتاج إلى 12-15 سنة لكي تنفذ مخازن Vit B12 الموجودة مسبقاً، والذي قد يتظاهر باعتلال أعصاب محيطي أو مركزي يمكن أن يسبق فقر الدم العرطل و يمكن إيقافه بمعالجة العوز دون أن يكون عكوساً [10].

يتظاهر اعتلال الأعصاب بعوز Vit B12 بنمل وخدر في القدمين، ويتطور إذا لم يعالج العوز إلى ضعف ورنح واضطراب مصرات وتبدلات بالحالة العقلية [10].

**أهمية البحث وأهدافه:**

أظهرت العديد من الدراسات الحديثة وجود علاقة بين العلاج بالميتفورمين وعوز Vit B12، والذي نادراً ما يشخص أو يبحث عنه [11]، على الرغم من أن تظاهراته يمكن أن تكون عكوسة بالمعالجة التعويضية بمركبات Vit B12 [10]، ولهذا يعتبر انتشار عوز Vit B12 بين مرضى الداء السكري نمط 2 المعالجين بالميتفورمين المتزايد جديراً بالاهتمام.

تهدف هذه الدراسة إلى:

1. تحديد نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين نمط 2 المعالجين بالميتفورمين لمدة < 18 شهراً.
2. تحديد نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين نمط 2 المشخصين حديثاً والمعالجين بالميتفورمين لمدة > 6 أشهر.
3. تحديد مدى ارتباط هذا العوز بمدة وجرعة الميتفورمين.

4. مقارنة نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين بنسبة انتشاره عند المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين.

### طرائق البحث ومواده:

تمت دراسة 184 مريضاً سكرياً من النمط 2 من مراجعي العيادة الاختصاصية أو المرضى المقبولين في أقسام مشفى الأسد الجامعي بدمشق خلال عامي 2012-2013.

تمّ فحص المرضى بشكل دقيق وتم تسجيل البيانات التالية لكل مريض: العمر، الجنس، الوزن، الطول، مشعر كتلة الجسم BMI، عمر الداء السكري بالسنوات، العلاج المستخدم، الجرعة اليومية للميتفورمين ومدّة العلاج، الهيموغلوبين Hb، حجم الكرية الحمراء الوسطي MCV، الخضاب الغلوكوزي HbA1c، Vit B12، الهرمون المنبّه للدرق TSH، التيروتوكسين الحر FT4 (لنفى وجود قصور درق)، كرياتينين المصل، وجود أو غياب اعتلال أعصاب محيطي سريرياً.

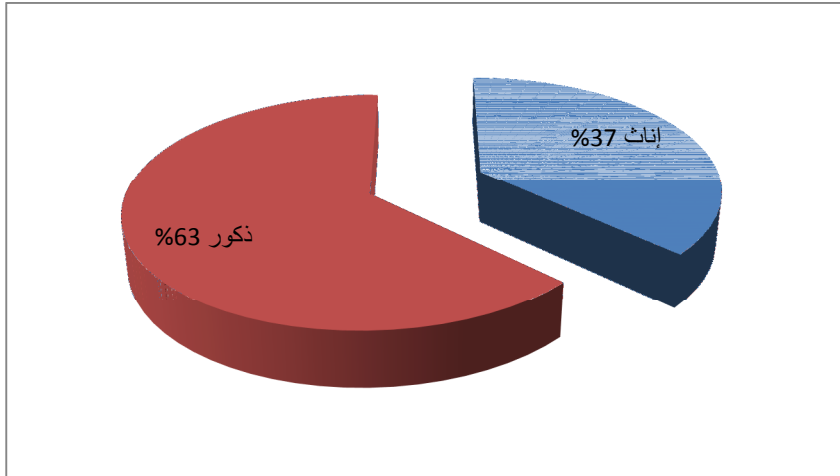
وتمّ إجراء الدّراسة الإحصائية عن طريق برنامج Open Epi و Microsoft Excel 2007 لتحليل النتائج.

#### ❖ استُبعد من الدراسة :

1. وجود إصابة سابقة بفقر دم عرطل مشخّص.
  2. معالجة سابقة ب Vit B12.
  3. وجود سوء امتصاص مشخّص سابقاً (داء زلاقي، أمراض معوية التهابية، جراحات معدية معوية).
  4. وجود إصابة سابقة بفقر دم بعوز الحديد.
  5. سوابق الإصابة بمرض درقي أو معالجة سابقة بالتيروتوكسين.
  6. وجود أمراض مناعية ذاتية أخرى (قصور جارات درق، فشل مبيضي بدئي، داء أديسون، بهاق) مشخّصة.
- تمّت معايرة Vit B12 في عيّنة من الدّم الوريدي بواسطة جهاز *Elecsys 2010* في مخبر مشفى الأسد الجامعي بدمشق. و يحدّد المعدّل الطبيعي 240-900 بيكو غرام /مل حسب مخبر المشفى.
- كما تمّ فحص المرضى السريري بدقة لمعرفة وجود اعتلال الأعصاب المحيطي أو غيابه وفحص القوّة العضلية واستخدمت الرنانة لتقييم حسّ الاهتزاز.

### النتائج والمناقشة:

شملت الدراسة 184 مريضاً من المرضى المراجعين العيادة الاختصاصية أو المرضى المقبولين في أقسام مشفى الأسد الجامعي بدمشق المصابين بالداء السكري نمط 2 خلال فترة الدّراسة، وكان توزّع المرضى حسب الجنس 116 ذكراً (63%) و68 أنثى (37%)، كما يظهر في الشكل رقم (1) والجدول رقم (1):



شكل رقم (1) يظهر توزع مرضى الدراسة حسب الجنس

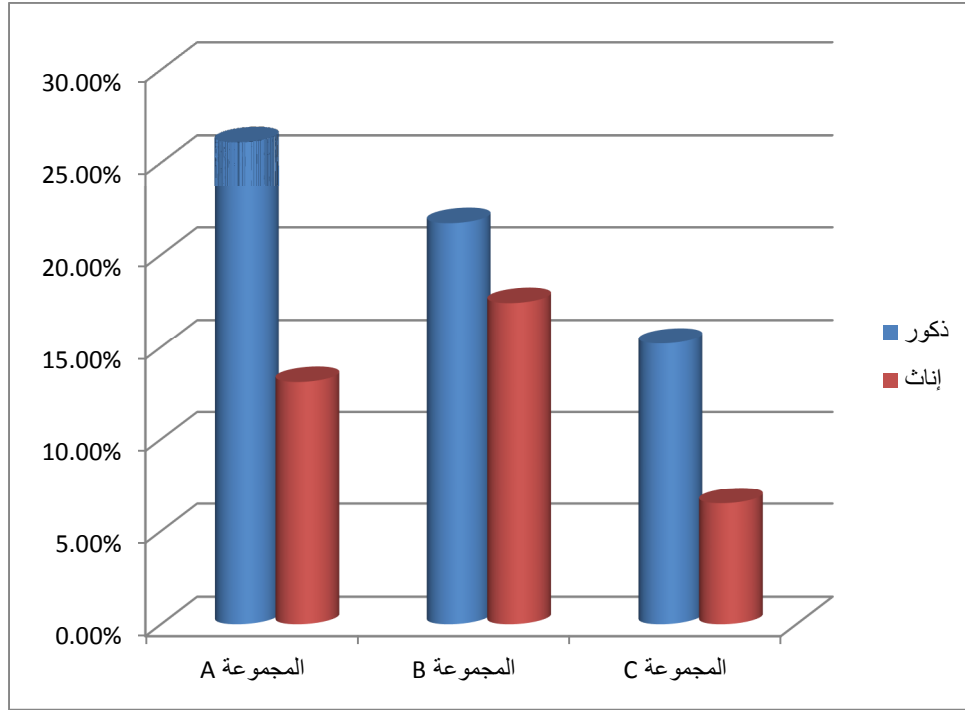
جدول رقم (1) يظهر توزع مرضى الدراسة حسب الجنس

النسبة المئوية	العدد	
%63	116	ذكور
%37	68	إناث
%100	184	العدد الكلي

وكان توزع المرضى على المجموعات الثلاثة حسب الجنس كما يلي:  
 مجموعة المرضى غير المعالجين بالميتفورمين وعددهم 72 مريضاً موزعين على 48 ذكراً (26,1%) و 24 أنثى (13%).  
 ومجموعة المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدة < 18 شهراً وعددهم 72 مريضاً موزعين على 40 ذكراً (21,7%) و 32 أنثى (17,4%).  
 ومجموعة المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدة > 6 أشهر وكان عددهم 40 مريضاً موزعين على 28 ذكراً (15,3%) و 12 أنثى (6,5%)، وهذا موضّح في الجدول رقم (2) والشكل رقم (2):

جدول رقم (2) يوضح توزع مرضى الدراسة على المجموعات الثلاثة

العدد الكلي	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	
116 (63,1%)	48 (26,1%)	40 (21,7%)	28 (15,3%)	ذكور
68 (36,9%)	24 (13%)	32 (17,4%)	12 (6,5%)	إناث
184 (100%)	72 (39,1%)	72 (39,1%)	40 (21,8%)	العدد الكلي



شكل رقم (2) يوضح توزيع مرضى الدراسة على المجموعات الثلاث

وكانت المجموعات الثلاثة متشابهة من حيث عمر المرضى، عمر الداء السكري، مؤشر كتلة الجسم BMI، Hb، MCV، HbA1C، TSH، وكرياتينين المصل، إذ كانت  $P\text{-value} > 0,05$  مما يدل على عدم وجود فرق هام إحصائياً بين المجموعات الثلاث من النواحي المذكورة، ويعبر عن النتائج بالمتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري كما يظهر ذلك في الجدول رقم (3):

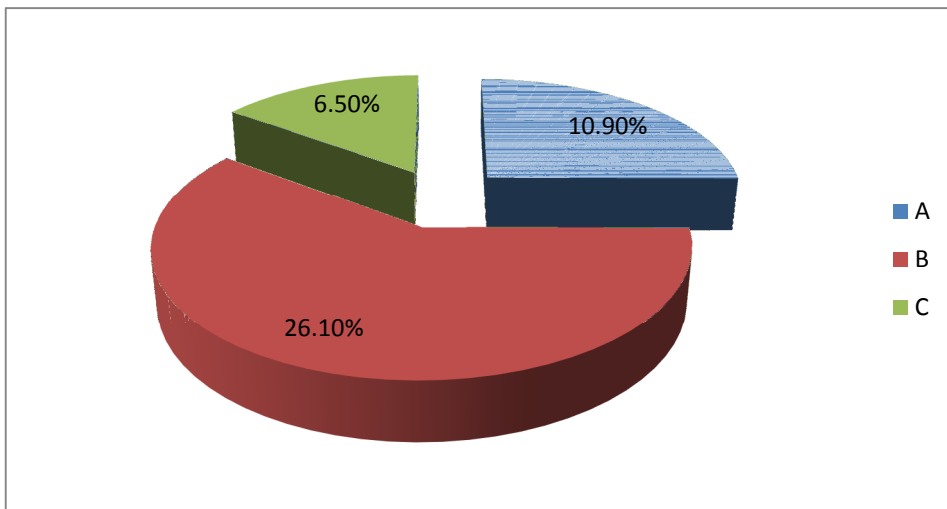
جدول رقم (3) يبين مقارنة المعايير المخبرية بين المجموعات الثلاث

P-value	المجموعة C	المجموعة B	المجموعة A	
0,19	8,2±57	11,6±58,6	7,6 ± 60,8	متوسط عمر المرضى (سنة)
0,07	4,6±6,25	5,2±7,8	4,2±8,8	متوسط عمر الداء السكري (سنة)
0,17	5±27,9	3,4±27,6	3,9±26,3	متوسط BMI (كغ/م <sup>2</sup> )
0,99	1,7±12	2,8±12	2,2±12,3	متوسط Hb (غ/دل)
0,2	5±85,8	2,6±85,4	5,2±84,8	متوسط MCV (fl)
0,99	1,3±8,5	1,8±8,6	0,9±8,9	متوسط HbA1 (%)
0,9	1±1,6	0,8±1,7	0,6±1,3	متوسط TSH (ميلي وحدة/ل)
1	0,7±1,5	0,5±1,2	0,6±1,3	متوسط Cr (مغ/دل)

كما تم تقسيم المرضى إلى 3 مجموعات بناءً على وجود عوز Vit B12 بين المجموعات الثلاث السابقة، وتبين أن 20 مريضاً (10,9%) من المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين لديهم عوز Vit B12، فيما 48 مريضاً (26,1%) من المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن 18 شهراً لديهم عوز بالمقارنة مع 12 مريضاً (6,5%) من المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تقل عن 6 أشهر، وهذا مبين في الجدول رقم (4) والشكل رقم (3):

جدول رقم (4) يُظهر توزع مرضى العوز على المجموعات

المجموع	المجموعة C		المجموعة B		المجموعة A		
	إناث	ذكور	إناث	ذكور	إناث	ذكور	
80	0	12	20	28	4	16	عدد المرضى
%43,5	%0	%6,5	%10,9	%15,2	%2,2	%8,7	النسبة المئوية



شكل رقم (3) يظهر توزع مرضى عوز Vit B12 على المجموعات الثلاث

وكان متوسط Vit B12 في المجموعات كما هو موضح في الجدول رقم (5)، ويعبر عنه بالمتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري ويُظهر أيضاً فرقاً هاماً إحصائياً بينها من حيث شدة العوز حيث  $P = 0,0000004$ :

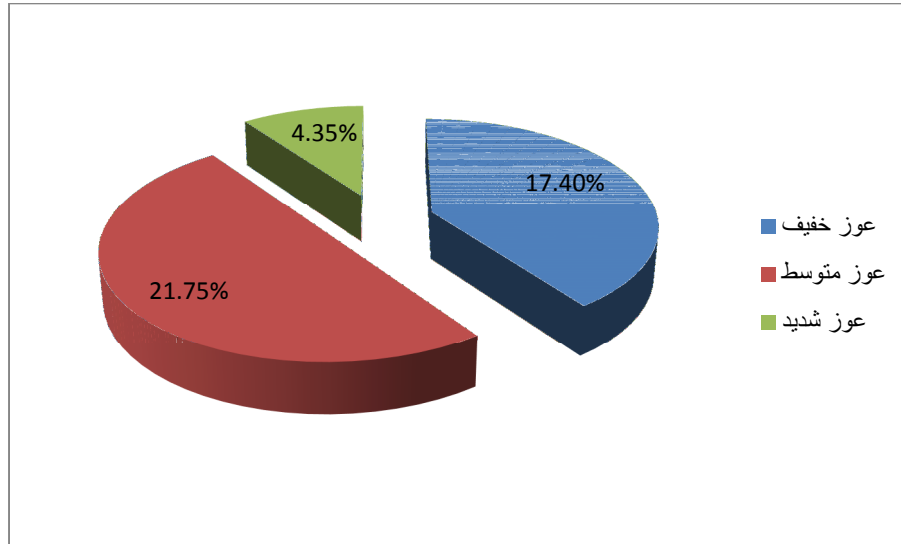
جدول رقم (5) يوضح مقارنة متوسط Vit B12 بين المجموعات الثلاث

P-value	المجموعة C	المجموعة B	المجموعة A	
0,0000004	210±394	225±271	269±498	متوسط Vit B12

كما تمّ تقسيم المرضى مع عوز Vit B12 (80 مريضاً) حسب شدة العوز إلى 3 مجموعات فتبين أن 32 مريضاً (17,4%) لديهم عوز Vit B12 خفيف يتراوح بين 190-240 بيكوغرام/مل، بالمقارنة 40 مريضاً (21,75%) لديهم عوز متوسط بين 120-190 بيكوغرام /مل، فيما 8 مرضى (4,35%) لديهم عوز شديد > 120 بيكوغرام/مل، كما يُظهر ذلك الجدول رقم (6) والشكل رقم (4):

جدول رقم (6) يُبين توزع المرضى حسب شدة عوز Vit B12

120> Vit B12 pg/ml	Vit B12 بين pg/ml 190-120	Vit B12 بين pg/ml 240- 190	
8 (4,35%)	40 (21,75%)	32 (17,4%)	عدد المرضى
4,2 ±113	20±164	7,3 ± 200,7	متوسط Vit B12



شكل رقم (4) يُبين توزع المرضى حسب شدة عوز Vit B12

وتمّ تقسيم المرضى المعالجين بالميتفورمين (112 مريضاً) حسب الجرعة المتناولة إلى مجموعتين، وكان عدد الذين يتناولون  $1000 \leq$  مغ من الميتفورمين يومياً 68 مريضاً (61%) بالمقارنة مع 44 مريضاً (39%) يتناولون  $1000 >$  مغ ميتفورمين يومياً، وهذا مذكور في الجدول رقم (7)، حيث يظهر وجود فرق هام إحصائياً في مستوى vitB12 عند المرضى حسب الجرعة المتناولة من الميتفورمين حيث إن  $P = 0,006$ .

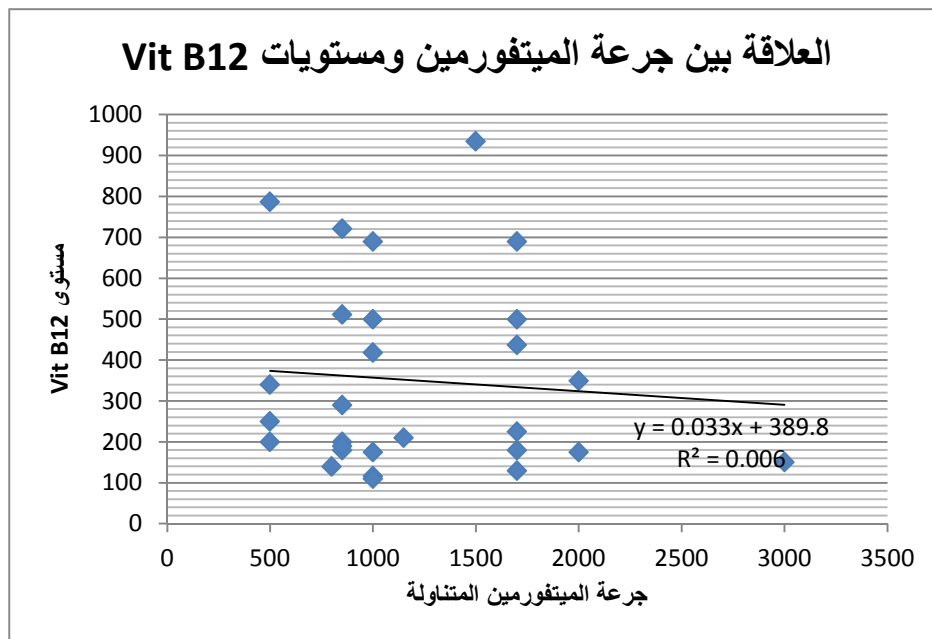


جدول رقم (7) يبيّن العلاقة بين مستويات Vit B12 و جرعة الميتفورمين

P-value	جرعة الميتفورمين 1000 > مغ يومياً	جرعة الميتفورمين 1000 ≤ مغ يومياً	
	44 (39%)	68 (61%)	عدد المرضى
0,006	268,4 ± 379,5	185 ± 280,5	متوسط vitB12
	173,6 ± 718,2	536,5 ± 1520,6	متوسط جرعة الميتفورمين(مغ/اليوم)

تمّ حساب معامل الارتباط R بين جرعة الميتفورمين المتناولة ومستوى Vit B12 فكانت  $R = -0,08$  مما يدلّ على وجود علاقة ارتباط عكسيّة قويّة بينهما.

كما تمّ إيجاد معادلة خط الانكفاء التي تظهر العلاقة بين جرعة الميتفورمين المتناولة ومستوى Vit B12 فكانت المعادلة  $y = 0,033x + 389,8$  وهذا يعني أن كل زيادة 1مغ في جرعة الميتفورمين اليومية المتناولة يقابلها نقص بمقدار 0,033 بيكوغرام /مل في مستوى Vit B12، وهذا ما يظهره الشكل رقم (5):



شكل رقم (5) يبيّن العلاقة بين جرعة الميتفورمين المتناولة ومستوى Vit B12

ووجد أيضاً فرق هام إحصائياً بمقارنة معدّل الجرعة المتناولة يومياً من الميتفورمين عند مرضى عوز Vit B12 بالجرعة المتناولة يومياً عند المرضى الطبيعيين بدون وجود عوز Vit B12 إذ كانت  $P = 0,003$  كما هو موضّح في الجدول رقم (8):

جدول (8) يوضح العلاقة بين جرعة الميتفورمين ووجود عوز Vit B12

P-value	المرضى بدون عوز Vit B12	المرضى مع عوز Vit B12	
	52 (46,4%)	60 (53,6%)	عدد المرضى
0,003	707,2 ± 1153,8	473,6 ± 1250	متوسط جرعة الميتفورمين (مغ/اليوم)
	219,3 ± 501,3	32,9 ± 166,6	متوسط vitB12

ووجد أنّ مدّة المعالجة بالميتفورمين تؤثر أيضاً في مستويات Vit B12، إذ فسّم المرضى المعالجون بالميتفورمين ولديهم عوز Vit B12 (60 مريضاً) حسب فترة العلاج إلى مجموعتين: الأولى عولجت لمدّة تزيد عن خمس سنوات والثانية عولجت لمدّة تقلّ عن خمس سنوات وتبيّن أنّ عدد المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدّة تزيد عن خمس سنوات 24 مريضاً (40%) فيما 36 مريضاً (60%) عولجوا بالميتفورمين لمدّة تقلّ عن خمس سنوات وكان متوسط Vit B12 في المجموعة الأولى  $30 \pm 147$  بالمقارنة مع  $30 \pm 179$  في المجموعة الثانية، ويعبر عن الناتج بالمتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري وتبيّن أنه لا يوجد فرق هامّ من الناحية الإحصائية بين المجموعتين، إذ كانت  $P = 0,98$  كما هو موضّح في الجدول رقم (9):

جدول رقم (9) يوضح العلاقة بين عوز Vit B12 ومدّة العلاج بالميتفورمين

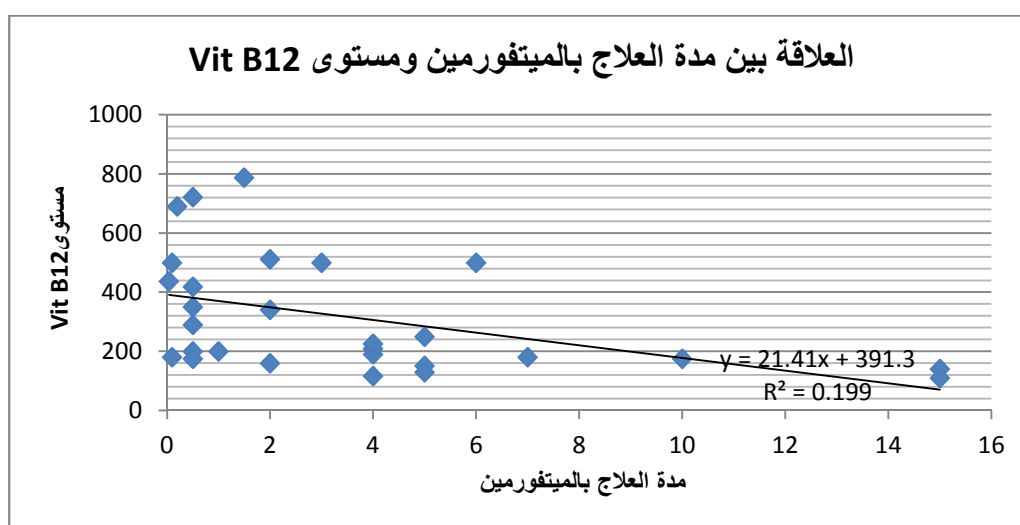
P-value	المرضى مع عوز Vit B12 المعالجين بالميتفورمين لمدّة $> 5$ سنوات	المرضى مع عوز Vit B12 المعالجين بالميتفورمين لمدّة $\leq 5$ سنوات	
	36 (60%)	24 (40%)	عدد المرضى
0,98	$30 \pm 179$	$30 \pm 147$	متوسط Vit B12
	$1,3 \pm 3,2$	$4,6 \pm 9,5$	متوسط فترة العلاج (سنة)

فيما فسّم المرضى المعالجون بالميتفورمين بغضّ النَّظر عن وجود عوز Vit B12 أو لا (112 مريضاً) إلى نفس المجموعتين بناءً على فترة العلاج بالميتفورمين وكان متوسط Vit B12 في المجموعة الأولى  $134,8 \pm 212$  فيما كان في المجموعة الثانية  $187,9 \pm 342,8$  ووُجد فرق هامّ من الناحية الإحصائية بين المجموعتين إذ كان  $P = 0,04$  كما يُظهر ذلك الجدول رقم (10):

جدول رقم (10) يُظهر العلاقة بين مدة العلاج بالميتفورمين و Vit B12 بغض النظر عن العوز

P-value	المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدة > 5 سنوات بغض النظر عن Vit B12	المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدة ≤ 5 سنوات بغض النظر عن Vit B12	
	80 (71,4%)	32 (28,6%)	عدد المرضى
0,04	187,9 ± 342,8	134,8 ± 212	متوسط Vit B12
	1,2 ± 2,9	4,3 ± 8,5	متوسط فترة العلاج (سنة)

كما تمّ حساب معامل الارتباط R بين مدة العلاج بالميتفورمين ومستوى Vit B12 فكانت  $R = -0,4$  وهذا يدلّ على وجود علاقة ارتباط عكسيّة متوسطة الشدّة بينهما. وتمّ إيجاد معادلة خط الانكفاء التي تُظهر العلاقة بين مدة العلاج بالميتفورمين ومستوى Vit B12 فكانت المعادلة  $y = 21,41x + 391,3$  ، وهذا يعني أن كل زيادة في مدة العلاج بالميتفورمين لمدة سنة يقابلها نقص بمقدار 21,41 بيكوغرام /مل في مستوى Vit B12، وهذا ما يظهره الشكل رقم (6):



شكل رقم (6) يبيّن العلاقة بين مدة العلاج بالميتفورمين ومستوى Vit B12

بالنسبة لوجود فقر دم عند المرضى، وذلك اعتماداً على  $Hb < 12$  عند الإناث أو  $Hb < 13$  عند الذكور، أو كبير في حجم خلايا الدم الحمراء  $MCV$  إذا كان  $MCV > 96$  fl [12] بين المجموعات الثلاثة حسب المعالجة بالميتفورمين، وتبيّن أن 52 مريضاً (72%) في المجموعة الأولى لديهم فقر دم بالمقارنة بـ 40 مريضاً (56%) في المجموعة الثانية و 16 مريضاً (40%) في المجموعة الثالثة، بينما لم يوجد أي مريض لديه كبير في حجم الكريات الحمراء في المجموعات الثلاث، أما وجود أعراض عصبية عند المرضى فقد ذُكرت في الجدول رقم (11):

جدول رقم (11) يوضح وجود أعراض بين مرضى المجموعات

المجموعة C	المجموعة B	المجموعة A	
16 (40%)	40 (56%)	52 (72%)	وجود فقر دم
16 (40%)	8 (11,2%)	32 (44,3%)	ذكور
0	32 (44,8%)	20 (27,7%)	إناث
0	0	0	وجود كبر في حجم الكريات الحمر
28 (70%)	32 (44%)	56 (78%)	وجود حس نمل في القدمين
28 (70%)	32 (44%)	56 (78%)	وجود حس خدر في القدمين
0	20 (27,7%)	12 (17%)	وجود ضعف عضلي
0	4 (5,6%)	8 (11%)	وجود رنج
0	8 (11%)	0	وجود تبدلات في القدرة العقلية
4 (10%)	0	8 (11%)	غياب حس الاهتزاز
0	0	8 (11%)	غياب حس الوضعة

أما بالنسبة لوجود الأعراض نفسها عند مرضى عوز Vit B12 فقد ذُكرت في الجدول رقم (12):

جدول رقم (12) يبين وجود أعراض عند مرضى عوز Vit B12

عوز Vit B12 شديد	عوز Vit B12 متوسط	عوز Vit B12 خفيف	
8 (100%)	12 (30%)	20 (62,5%)	وجود فقر دم
0	4 (10%)	16 (50%)	ذكور
8 (100%)	8 (20%)	4 (12,5%)	إناث
0	0	0	وجود كبر في حجم الكريات الحمر
8 (100%)	32 (80%)	16 (50%)	وجود حس نمل في القدمين
8 (100%)	32 (80%)	16 (50%)	وجود حس خدر في القدمين
4 (50%)	8 (20%)	0	وجود ضعف عضلي
0	4 (10%)	0	وجود رنج
0	4 (10%)	0	وجود تبدلات في الحالة العقلية
0	4 (10%)	0	غياب حس الاهتزاز
0	4 (10%)	0	غياب حس الوضعة

## المناقشة:

شملت الدراسة 184 مريضاً من المرضى المراجعين العيادة الاختصاصية و المرضى المقبولين في أقسام مشفى الأسد الجامعي بدمشق المختلفة المصابين بالداء السكري نمط 2 خلال فترة الدراسة.

❖ تم تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على طريقة العلاج ومدته وكانت هذه المجموعات متشابهة من حيث المعايير المخبرية المجراة للمرضى إذ كانت  $P\text{-value} > 0,05$  وتبين أن 184/80 (43,5%) من المرضى السكريين نمط 2 لديهم عوز Vit B12 وكانت نسبة تعرّض المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين للإصابة بعوز Vit B12 أكبر من نسبة تعرّض المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين للعوز 32,6% مقابل 10,9% على التوالي، كما أن نسبة الذين أصيبوا بالعوز عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن 18 شهراً أكبر من الذين أصيبوا بالعوز عند السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تقلّ عن 6 أشهر 26,1% مقابل 6,5% على التوالي، وكان هناك فرق هامّ من الناحية الإحصائية بين المجموعات الثلاثة، من حيث شدة العوز، إذ كانت  $P\text{-value} = 0,00004$ ، ممّا يدلّ على أن للميتفورمين دوراً في تعرّض المرضى السكريين نمط 2 للإصابة بعوز Vit B12.

❖ كما تم تقسيم المرضى مع وجود عوز Vit B12 إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على شدة العوز، وتبين أن 17,4% من المرضى لديهم عوز خفيف فيما 21,75% لديهم عوز متوسط و 4,35% لديهم عوز شديد.

❖ وقسم المرضى المعالجون بالميتفورمين بناءً على الجرعة المتناولة إلى مجموعتين وكان هناك فرق هامّ من الناحية الإحصائية في متوسط جرعة الميتفورمين بين المجموعتين إذ كان متوسط الجرعة في المجموعة الأولى التي عولجت بالميتفورمين بجرعة  $1000 \leq$  مغ يومياً  $536,5 \pm 1520,6$  وكان متوسط Vit B12 عندهم  $280,5 \pm 185$  بالمقارنة بمتوسط جرعة الميتفورمين في المجموعة الثانية التي عولجت بالميتفورمين بجرعة  $1000 >$  مغ يومياً  $173,6 \pm 718,2$  ومتوسط Vit B12 عندهم  $268,4 \pm 379,5$ ، وكانت  $P\text{-value} = 0,006$  والعلاقة بينهما عكسية قوية أي كلما زادت الجرعة اليومية المتناولة من الميتفورمين كان مستوى Vit B12 أقل.

❖ كما تبين وجود فرق هامّ من الناحية الإحصائية في متوسط مدة العلاج بالميتفورمين بين المجموعتين ويتقسيم المرضى حسب مدة العلاج كان متوسط المدة عند المجموعة الأولى التي عولجت لمدة  $5 \leq$  سنوات  $8,5 \pm 4,3$  ومتوسط Vit B12 عندهم  $134,8 \pm 212$  بالمقارنة بمتوسط المدة في المجموعة الثانية التي عولجت لمدة  $5 >$  سنوات  $1,2 \pm 2,9$  ومتوسط Vit B12  $187,9 \pm 342,8$ ، وكانت  $P\text{-value} = 0,04$  مع وجود علاقة عكسية متوسطة الشدة بينهما حيث كلما زادت مدة العلاج بالميتفورمين كلما انخفضت مستويات Vit B12.

❖ أما بالنسبة لوجود أعراض عوز Vit B12 فعلى الرغم من زيادة خطورة حدوث عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن 18 شهراً فإن هذه الزيادة لم تتناسب مع زيادة الأعراض عندهم مثل فقر الدم العرطل والأعراض العصبية، فقد تبين أن فقر الدم موجود عند 72% من المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين بالمقارنة بـ 56% عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن 18 شهراً و 40% عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تقلّ عن 6 أشهر فيما لم يوجد فقر دم عرطل عند أي من المرضى السكريين في المجموعات الثلاث، وبالتالي فإن معدل حدوث فقر الدم شائع عند السكريين بغض النظر عن طريقة العلاج أو مدته وهذا ربّما يعكس ترافق الداء السكري مع قصر عمر الكريات الحمراء أو مع احتمال وجود فشل كلوي متوسط غير مكتشف [9].

❖ وكذلك الأمر بالنسبة للأعراض العصبية إذ وجد الخدر والنمل عند 56% من المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين فيما كان عند 32% عند المجموعة الثانية و28% عند مرضى المجموعة الثالثة، وهذا ربّما عائد إلى وجود اعتلال الأعصاب السكري الذي يحدث عند المرضى السكريين بغضّ النظر عن طريقة المعالجة أو وجود عوز Vit B12 أو عدمه، بالإضافة إلى أن عوز Vit B12 المسبّب بالعلاج بالميتفورمين قد يحتاج إلى 12-15 سنة حتى تنفذ مخازن Vit B12 الموجودة مسبقاً ثم يتظاهر بفقر دم عرطل أو بالأعراض العصبية المعروفة [10]، أما في دراستنا فكانت متوسط مدّة العلاج بالسنوات  $9,5 \pm 4,6$ ، ولذلك ربّما كنّا بحاجة إلى أبحاث تدرس مدّة العلاج الأطول حتّى تتظاهر الأعراض بشكل أوضح.

❖ أما بالنسبة للأعراض الموجودة عند مجموعات عوز Vit B12 فقد تبين وجود فقر الدم عند 100% من مرضى العوز الشديد  $pg/ml > 120$  ولكن من دون كبر في حجم كريات الدم الحمراء كما كانت الأعراض العصبية من خدر ونمل موجودة عند 100% من مرضى العوز الشديد كما وجد غياب حسّ الاهتزاز والوضعة عند 10% من مرضى العوز المتوسط، وهذا ربّما يعود أيضاً إلى وجود اعتلال الأعصاب السكري بغضّ النظر عن عوز Vit B12 وإلى أسباب أخرى ربّما تكون موجودة عند مرضانا ولم يتمّ البحث فيها في دراستنا.

## الاستنتاجات والتوصيات:

### الاستنتاجات:

- ❖ بلغت نسبة انتشار عوز Vit B12 عند مرضى الدراسة 43,5%.
- ❖ بلغت نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين 32,6% فيما بلغت نسبة انتشاره عند المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين 10,9%.
- ❖ كما بلغت نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن 18 شهراً 26,1% بالمقارنة بـ 6,5% عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تقلّ عن 6 أشهر.
- ❖ وأظهرت الدراسة عدم ترافق عوز Vit B12 بأعراضه من فقر دم عرطل والأعراض العصبية التي تحتاج إلى فترة زمنية طويلة من العوز لكي تتظاهر.
- ❖ كما تبين وجود علاقة ارتباط خطي عكسيّة بين جرعة العلاج بالميتفورمين ومدّته ومستوى Vit B12.

### التوصيات:

1. تأكيد إجراء عيار Vit B12 عند جميع المرضى السكريين نمط 2 المعالجين بالميتفورمين الذي يجب أن يُعتبر جزءاً من المراقبة السنويّة التي تجرى للمرضى السكريين، ليكون من شأنه أن يكشف وجود العوز ومعالجته مبكراً، وبالتالي عكسه قبل أن يتظاهر سريرياً.
2. لا يوصى باستخدام مركّبات Vit B12 روتينياً عند المرضى السكريين.
3. يجب عدم اعتبار الأعراض التي يمكن أن توجد عند المرضى السكريين عائدة للعوز دائماً بدون إجراء اختبارات تؤكّد وجوده.
4. يُنصح بإجراء دراسات لاحقة مستقبلية بهدف دراسة عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لفترة زمنية أطول ودراسة تظاهرات هذا العوز التي توجد مع الزمن.

## المراجع:

1. NATHAN, D. M.; BUSE, J. B.; DAVIDSON, M. B.; et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes :a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinedione :a consensus statement from the American Diabetes Association and The European Association for The Study of Diabetes*. Diabetes Care, 2008, 31, 173-175.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 3u)*. Lancet, 1998, 352, 854-65.
3. KOOY, A.; DE JAGER, J.; LEHERT, P.; BETS, D.; WULFFELE, M. G.; DONKER, A. J. M.; et al. *Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 2009, 169, 616-25.
4. PYORALA, K.; LAAKSO, M.; UUSITUPA, M. *Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view*. Diabetes Metab Rev, 1987, 3, 463-524.
5. LUIZGUILHERME KRAEMER de AGUIAR, M. D.; LUCIANA, R.; BAHIA, M. D.; Nivaldo Villela. *Metformin Improves Endothelial Vascular Reactivity in First-Degree Relatives of Type 2 Diabetic Patients With Metabolic Syndrome and Normal Glucose Tolerance*. Diabetes Care, 2006, 29, 1083-1089.
6. JADHAV, S.; FERRELL, W.; GREER, I. A.; PETRIE, J. R.; COBBE, S. M.; SATTAR, N. *Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. J Am Coll Cardiol, 2006 Sep 5, 48(5), 956-63.
7. BAILEY, C. J.; WILCOCK, C.; SCARPELLO, J. H. *Metformin and the intestine*. Diabetologia, 2008, 51, 1552-1553.
8. NATHAN, D. M.; BUSE, J. B.; DAVIDSON, M. B.; et al; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: 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, 193- 203.
9. TING, R. Z. W.; SZETO, C. C.; CHAN, M. H. M.; MA, K. K.; CHOW, K. M. *Risk factors of vitamin B12 defficiency in patients receiving metformin* . Arch Intern Med, 2006, 166, 1975-9.
10. DAVID, S. H.; BELL, M. D. Southside Endocrinology and Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism , University of Alabama Medical School, Birmingham . Al, *Metformin – Induced Vitamin B12 Defficiency Presenting as a Peripheral Neuropathy*. South Med J, 2010, 103(3), 265-267.
11. DE FRONZO, R. A.; GOODMAN, A. M. The Multicenter Metformin Study Group. *Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1995, 333, 541-9.
12. World Health Organization . *Indicator and Strategies for Iron Defficiency and Anemia Programmes*. Geneva, Switzerland , 6 December, 1993, WHO,1994.