

Metformin İntoleransı Olan Tip 2 Diyabet Hastalarında *Helicobacter pylori* Sıklığı

Helicobacter pylori Incidence in Diabetic Patients with Metformin Intolerance

İç Hastalıkları AD,
Hatice BEYAZAL POLAT^a,
Teslime AYAZ^a

^aİç Hastalıkları AD,
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Rize, TÜRKİYE

Received: 10.10.2018
Received in revised form: 27.02.2019
Accepted: 11.03.2019
Available online: 14.03.2019

Correspondence:
Hatice BEYAZAL POLAT
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD, Rize,
TÜRKİYE/TURKEY
drpolat53@hotmail.com

Bu çalışma 4. İlaç ve Tedavi Kongresi
(19-23 Eylül 2018, GİRNE)'nde sözlü olarak
sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Diyabet hastalarının tedavilerinde çok sık ve etkili olarak kullanılan metforminin bazı hasta grubunda tolere edilemediği, tedaviye uyum sağlamadığı da gözlenmektedir. Dünya nüfusunun yaklaşık %50'sini etkileyen *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu ile yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda *H. pylori* prevalansı arasında kontrol gruplarına göre çoğunlukla artış saptanmış olmasına rağmen, normal ya da düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmada diyabetik hastalarda metformin intoleransı ile *H. pylori* enfeksiyonu varlığı arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ağustos 2014-Ağustos 2018 yılları arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji polikliniği Endoskopi Ünitesine başvuran ve üst gastrointestinal endoskopisi yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Metformin intoleransı olan 49 hasta, vaka grubu ve metformin intoleransı olmayan 50 hasta kontrol grubu olarak alınmıştır. Hastaların demografik özellikleri, üst gastrointestinal endoskopi raporları ve endoskopik biyopsi sonuçları değerlendirilmiştir. Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılmış olup, istatistiksel analizler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. **Bulgular:** Araştırma kapsamında incelenen vaka grubunun yaş ortalaması 54,6±10,5 yıl olup %79,6'sı kadın, kontrol grubundaki hastaların ise yaş ortalaması 58,6±9,4 yıl olup %68,0'ı kadın olarak tespit edilmiştir. Endoskopik biyopsi sonucu *H. pylori* (-) ve (+) olarak gruplandırıldığında vaka grubundaki hastaların %73,5'inde *H. pylori* (+) iken kontrol grubunun %50,0'ında (+) olarak tespit edilmiştir. Araştırmaya dahil edilen 99 hastanın tamamında ise; %61,6'sında (n=61) *H. pylori* (+) saptanmıştır. **Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda tüm hastalarda bulunan *H. pylori* pozitifliği Türkiye'de yapılmış olan çalışmalar ile uyumlu olarak bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada metformin intoleransı olan hastalarda *H. pylori* pozitifliği oranı metformin intoleransı olmayan hastalara göre yüksek tespit edilmiştir. Metformin intoleransı olan diyabetik hastalarda *H. pylori* eradikasyonu sonrasında metformin kullanımı açısından bir şans olabilir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; *Helicobacter pylori*; metformin

ABSTRACT Objective: It is observed that the metformin used frequently and efficiently in the treatment of diabetes patients can not be tolerated in some patient groups, and does not adapt therapy. Studies with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection that affects about 50% of the world's population, have been shown to be normal or low, although there is a significant increase in the prevalence of the *H. pylori* with diabetic patients. The aim of this study was to examine the relationship between metformin intolerance and presence of *H. pylori* infection in diabetic patients. **Material and Methods:** Between August 2014-August 2018 years, admitted to Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine Hospital Gastroenterology Polyclinic Endoscopy Unit and retrospectively evaluated patients with upper gastrointestinal endoscopy. A total of 49 patients with metformin intolerance were taken as control group of 50 patients with no group and metformin intolerance. Demographic characteristics, upper gastrointestinal endoscopy reports and endoscopic biopsy results were evaluated. All data was transferred to the computer environment and statistical analyzes were made using the SPSS 22.0 package program. The p value less than 0.05 is statistically significant. **Results:** The mean age of the study group was 54.6±10.5 years and 79.6% were female and mean age was 58.6 ±9.4 years, and 68.0% were women. As a result of endoscopic biopsy *H. pylori* (-) and (+), 73.5% of the cases were determined as *H. pylori* (+) at 50.0% (+). In all of the 99 patients included in the study, *H. pylori* (+) was found in 61.6% (n=61). **Conclusion:** As a result of this study, the *H. pylori* positivity of all patients was consistent with studies in Turkey. In addition, *H. pylori* positivity rate in patients with metformin intolerance was higher in patients with metformin intolerance. Diabetic patients with metformin intolerance may have a chance to use metformin after *H. pylori* eradication.

Keywords: Diabetes mellitus; *Helicobacter pylori*; metformin

Metformin, tip 2 diabetes mellitus (DM) tedavisinde yaşam tarzı değişikliklerinden sonra birinci basamak tedavisi olarak yaygın kullanılmakta olan bir ajandır. Fakat hastaların bir kısmında gastrointestinal intolerans nedeni ile bu ajanın kullanımı kısıtlanmaktadır.¹ Metformin intoleransı, metformin tedavisi sırasında ortaya çıkan ishal, bulantı, kusma, hazımsızlık, gaz ve karında rahatsızlık hissi oluşması ile kendini gösterir.²

Metformin intoleransı nedenleri olarak en sık suçlananlar genetik yapı, başka ilaçlarla birlikte kullanılması, bariatrik cerrahi, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonudur.³

Metformin intoleransı nedenlerinden biri olarak düşünülen *H. pylori* enfeksiyonu diyabetik hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre yüksek düzeyde bulunmuştur.⁴

Metformin intoleransı olan diyabetik hastalarda olası bir *H. pylori* enfeksiyonunu da göz önünde bulundurmak ve bu yönde tedaviyi düzenlemek önemli olabilir. Bu çalışmada diyabetik hastalarda metformin intoleransı ile *H. pylori* enfeksiyonu varlığı arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, Ağustos 2014-Ağustos 2018 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Polikliniği Endoskopi Ünitesine başvuran ve üst gastrointestinal sistem endoskopisi yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışma için kurumumuz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24/06/2016 tarihli 2016/33 karar numaralı etik onay alınmıştır. 49 metformin intoleransı olan, 50 metformin intoleransı olmayan tip 2 diyabetli 99 hasta değerlendirilmiştir. Bilinen mide-barsak hastalığı olan, mide-bağırsak operasyonu geçiren, daha önce *H. pylori* eradikasyonu tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Hastaların demografik özellikleri kaydedilmiştir. Gastroskopik bulgular ve endoskopik bi-

yopsi ile *H. pylori* enfeksiyonu değerlendirilmiştir. *H. pylori* varlığının gösterilebilmesi için patoloji laboratuvarında biyopsi materyalinin modifiye giemsa yöntemi ile boyanarak ışık mikroskopisinde incelenmiş sonuçlar değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılmış olup, istatistiksel analizler SPSS 22,0 paket programı ile yapılmıştır. p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 26 (%25,7)'sı erkek, toplam 99 hasta dahil edilmiştir.

Olgular metformin intoleransı olan ve metformin intoleransı olmayan diyabetik hastalar olarak iki grupta incelenmiştir. Metformin intoleransı olan grupta 49, metformin intoleransı olmayan grupta 50 diyabetik hasta yer almıştır. Vaka ve kontrol grupları arasında yaşın, cinsiyetin ve diyabet süresinin dağılımı Tablo 1'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen vaka grubunun yaş ortalaması 54,6±10,5 yıl ve %79,6'sı kadındır. Olgu grubundaki hastaların diyabet süresi ortalaması 5,1±5,9 yıl olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastaların ise yaş ortalaması 58,6±9,4 yıl olup %68,0'ı kadınlar oluşturmuştur. Kontrol grubunda diyabet süresi ortalaması 6,9±4,4 yıl olarak tespit edilmiştir. Çalışma grupları arasında diyabet süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,008). Vaka grubunda yer alan hastaların diyabet süresi kontrol grubundan anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Diğer taraf-

TABLO 1: Çalışma grupları arasında yaşın, cinsiyetin ve diyabet süresinin dağılımı.

	Vaka (n=49)	Kontrol (n=50)	p
Yaş (yıl)	54,6±10,5	58,6±9,4	0,072 ^a
Cinsiyet			
Erkek	10 (20,4)	16 (32,0)	0,190 ^b
Kadın	39 (79,6)	34 (68,0)	
Diyabet süresi (yıl)	5,1±5,9	6,9±4,4	0,008^a

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma;

^aMann-Whitney U Testi; ^bKi-Kare Testi.

tan çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet, ek hastalıklar ve ilaç kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Araştırma kapsamında incelenen hastaların %30'unun endoskopi sonucu normal saptanmıştır.

Diğerleri; %30 ile ilk sırada pangastrit, %28.4 ile antral gastrit, %4 alkalen reflü, %2 duodenal ülser, antral erozyon, antrumda nodül, antrumda nodüler lezyon, atrofik gastrit, duodenal ülser, erozif gastrit, kronik gastrit ve özofagus varisi olarak tespit edilmiştir.

Ayrıca endoskopik biyopsi sonucu negatif ve pozitif olarak gruplandırıldığında vaka grubundaki hastaların %73,5'inde *H. pylori* pozitif iken kontrol grubunun %50,0'ında pozitif saptanmıştır. Çalışma grupları arasında endoskopik biyopside *H. pylori* pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,016$). Vaka grubunda *H. pylori* pozitif olanların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (Tablo 2, Şekil 1).

Araştırmaya dahil edilen 99 hastanın tamamına bakıldığında ise; %61,6'sında ($n=61$) *H. pylori* pozitif saptanmıştır.

Vaka grubunda yer alan hastalardan *H. pylori* (+) olanlarla (-) olanlar arasında yaş, cinsiyet, diyabet süresi, ek hastalık varlığı ve operasyon öyküsü pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Metformin kaynaklı gastrointestinal yan etkileri izah etmek için her ne kadar farklı hipotezler öne sürülmüş olsa da patofizyolojisi net değildir. Bununla beraber, mevcut veriler kişiler arası farklılığı açıklamakta yetersiz kalmaktadır.⁵

Metformin intoleransı nedenleri arasında *H. pylori* enfeksiyonu da suçlanmaktadır. Diyabetik hastalarda *H. pylori* enfeksiyonuna karşı duyarlılığın artmış olmasını gösteren çeşitli kanıtlar vardır.⁴ *H. pylori* enfeksiyonu karın ağrısı, kusma, anoreksiya ve dispepsi gibi metformin intoleransı ile benzer gastrointestinal yan etkileri gösterir. *H. pylori* enfeksiyonu olan bir hasta metformin alır-

ken, metformin ve *H. pylori* enfeksiyonunun gastrointestinal semptomları üst üste gelebilir ve birbirini güçlendirilebilir.⁵

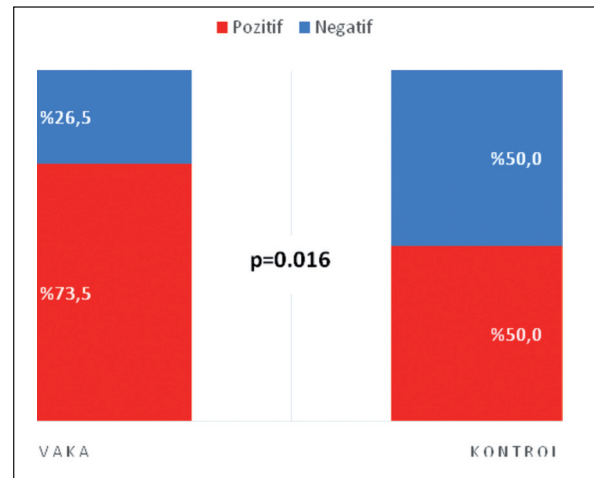
Zhou ve ark.nın yaptığı 14080 hastayı kapsayan 42 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, genel olarak *H. pylori* pozitiflik oranı %42,2 bulunmuş olup, alt grup analizinde diyabetik hastalarda bu oranın anlamlı olarak yüksek çıktığı saptanmıştır.⁶ Jeon ve ark.nın yapmış olduğu çalışmada diyabetik hastalarda *H. pylori* enfeksiyonu sıklığı %53,7 olarak gösterilmiştir.⁷ Türkiye'de Güvener ve ark.nın yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda *H. pylori* prevalansı %80,4 gibi yüksek oranda bulunmuştur.⁸

TABLO 2: Çalışma grupları arasında endoskopik biyopsi sonuçlarının dağılımı.

	Vaka (n=49)	Kontrol (n=50)	p
<i>H. pylori</i> Pozitifliği			
Negatif	13 (26,5)	25 (50,0)	0,016*
Pozitif	36 (73,5)	25 (50,0)	
Endoskopik Biyopsi Sonuçları			
Negatif	13 (26,5)	25 (50,0)	0,022*
<i>H. pylori</i> (+)	26 (53,1)	22 (44,0)	
<i>H. pylori</i> (++)	5 (10,2)	0 (0)	
<i>H. pylori</i> (+++)	5 (10,2)	3 (6,0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma;

*Ki-Kare Testi.



ŞEKİL 1: Çalışma grupları arasında *H. pylori* pozitiflik oranları.

Bu çalışmada çalışma gruplarının genelinde *H. pylori* sıklığı %61,6 olarak bulunmuş olup, metformin intoleransı olmayan gruptaki %50'lik *H. pylori* pozitifliği oranı Türkiye'nin batı bölgelerinde yapılmış olan çalışmalarla benzerlik göstermektedir.^{9,10}

Metformin intoleransı olan diyabetik hastalarda *H. pylori* sıklığını gösteren sınırlı çalışmalar vardır. Bu nedenle bu çalışmada metformin intoleransı olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunan %73,5'lik *H. pylori* pozitiflik oranını yapılmış başka çalışmalarla karşılaştırma olanağı yoktur. Ama diyabetik hastalarda genel olarak *H. pylori* sıklığı değerlendirildiğinde metformin intoleransı olan grupta bulunan *H. pylori* pozitifliği literatüre bakıldığında yüksek bir değer olduğu görülmektedir.^{6,7}

Vaka grubunda *H. pylori* pozitiflik oranının yüksek olması, *H. pylori* enfeksiyonunun metformin intoleransına neden olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca vaka grubunda *H. pylori* (+), (++) , (+++) olan hastalar kontrol grubundan belirgin yüksek tespit edilmiştir ve bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Genel olarak ve klinik gözlemlere göre yaşlı hastalar metformin kullanımında gastrointestinal yan etkilere karşı daha hassas görünmektedirler. Huang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise daha çok ileri yaş hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, hastaların çoğu metformini iyi tolere etmiş ve ortaya çıkan gastrointestinal semptomların şiddeti orta ya da ileri düzeyde olan hastalar alınmıştır.¹¹ Sonuç olarak yaşın gastrointestinal semptomlarla ilişkili bağımsız bir parametre olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada metformin intoleransı olan vaka grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık bulunmadığı görülmüştür. Bunun nedeni olarak, bu çalışmanın hasta sayısının az olması gösterilebilir.

H. pylori enfeksiyonu bulunan diyabetli hastalarda dispeptik şikayetleri olsun ya da olmasın, özofajit ve peptik ülser prevalansında artış ol-

duğu gösterilmiş olup, bu populasyonun *H. pylori* enfeksiyonu ve tedaviye uygun adaylar için "risk altında" kabul edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.¹² *H. pylori* tedavisi ile, metformin intoleransı olan bir grup diyabetik hastada metforminin yeniden kullanılabilir hale gelmesi olasıdır.

SONUÇ

Tüm çalışma grubunda *H. pylori* pozitifliği %61,6 olarak bulunmuştur.

Vaka grubunda *H. pylori* pozitifliği %73,5, kontrol grubunda %50 tespit edilmiştir. Çalışma grupları arasında endoskopik biyopside *H. pylori* pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,022).

Bu sonuçlar, metformin intoleransı olan hastalar için bir şans olabilir. *H. pylori* eradikasyonu ile, metformin intoleransı olan hastalarda metformin yeniden kullanılabilir. Bu savı destekleyecek daha geniş vaka ve kontrol gruplarıyla çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Hatice Beyazal Polat; **Tasarım:** Gökhan Puşuroğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Hatice Beyazal Polat; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Gökhan Puşuroğlu; **Analiz ve/veya Yorum:** Teslime Ayaz; **Kaynak Taraması:** Hatice Beyazal Polat; **Makalenin Yazımı:** Gökhan Puşuroğlu; **Eleştirel İnceleme:** Teslime Ayaz; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Hatice Beyazal Polat; **Malzemeler:** Teslime Ayaz.

KAYNAKLAR

1. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(4):759-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 1996;334(9):574-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, Lonati D, Protti A, Papa P, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014;52(2):129-35. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Demir M, Gokturk HS, Ozturk NA, Kulaksizoglu M, Serin E, Yilmaz U. Helicobacter pylori prevalence in diabetes mellitus patients with dyspeptic symptoms and its relationship to glycemic control and late complications. *Dig Dis Sci*. 2008;53(10):2646-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Bouchoucha MB, Uzzan B, Cohen R. Metformin and digestive disorders. *Diabetes Metab*. 2011;37(2):90-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Zhou X, Zhang C, Wu J, Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):200-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Li JZ, Li JY, Wu JH, Huang CZ, Cheng D, Chen QK, et al. Helicobacter pylori infection is associated with type 2 diabetes: not type 1 diabetes: an updated meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:5715403. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Güvener N, Akcan Y, Paksoy I, Soyulu AR, Aydın M, Arslan S, et al. Helicobacter pylori associated gastric pathology in patients with type II diabetes mellitus and its relationship with gastric emptying: the Ankara study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(3):172-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
9. Korkmaz M, Sadiç M, Koca G, Demirel K, Atilgan HI, Özyurt S, et al. [The relationship of Helicobacter pylori infection with demographic, socioeconomic and environmental factors: Ankara hospital experience]. *Kafkas J Med Sci*. 2013;3(2):74-9. [[Crossref](#)]
10. Konakçı N, Gülten M, İbanoğlu MS, Yorulmaz H, Veyselöglü L, Ayyıldız T, et al. [Helicobacter pylori prevalence in chronic active gastritis]. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010;36(1):7-10.
11. Huang Y, Sun J, Wang X, Tao X, Wang H, Tan W. Helicobacter pylori infection decreases metformin tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(2):128-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Quatrini M, Boarino V, Ghidoni A, Baldassarri AR, Bianchi PA, Bardella MT. Helicobacter pylori prevalence in patients with diabetes and its relationship to dyspeptic symptoms. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32(3):215-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]