

Metformin Kullanan Tip 2 Diyabetli Bireylerde B₁₂ Vitamin Eksikliğinin Belirlenmesi

Determination of Vitamin B₁₂ Deficiency in Patients with Metformin Using Type 2 Diabetes

 Hatice BEYAZAL POLAT^a,

 Teslime AYAZ^a

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

Received: 14 Oct 2018

Received in revised form: 14 Jan 2019

Accepted: 16 Jan 2019

Available online: 04 Feb 2019

Correspondence:

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

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İç Hastalıkları Kongresi (27-30 Haziran 2018,
İstanbul)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Metformin, Tip 2 diyabet (DM) tedavisinde birinci basamak tedavi olarak tüm dünyada kullanılmaktadır. Metforminin en sık yan etkisi gastrointestinal sistem ile ilgili ishal, karında rahatsızlık hissidir. Sürekli kullanımda B₁₂ vitamininin emilimini azaltabilmektedir. Bu çalışma metformin kullanan Tip 2 DM hastalarında B₁₂ vitamin eksikliği sıklığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında, iç hastalıkları polikliniğinde takip edilen, metformin kullanan Tip 2 DM tanılı 159 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, kullandıkları tedaviler, metformin dozları, B₁₂ vitamin düzeyleri ve hemogram değerleri sorgulanmış elde edilen veriler değerlendirilmiştir. Hastalar, kullandıkları metformin dozuna göre 3 gruba ayrılmış, birinci grupta 1.000 mg/gün, ikinci grupta 1.700 mg/gün ve üçüncü grupta 2.000 mg/gün metformin kullanan hastalar yer almıştır. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. **Bulgular:** Çalışmaya, metformin kullanan toplam 159 hasta dâhil edilmiştir. Metformin kullanan DM'li hastaların %18,2'sinde B₁₂ vitamin eksikliği tespit edilmiştir. B₁₂ vitamin eksikliği günlük alınan metformin dozları ile değerlendirildiğinde, 1.000 mg/dL metformin kullanan hastalara göre 2.000 mg/gün metformin kullanan hastalarda vitamin B₁₂ eksikliği istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p=0,020). **Sonuç:** Metformin, diyabetik hastalarda B₁₂ vitamini emilimini engelleyerek B₁₂ vitamin eksikliğine neden olabilir. Bu çalışmada, metformin kullanan DM'li hastaların önemli bir kısmında B₁₂ vitamin eksikliği olduğu bulunmuştur. Metformin kullanan DM'li hastaların takibinde B₁₂ vitamin düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gerekir. Özellikle yüksek doz metformin kullanan hastalarda B₁₂ vitamin eksikliği açısından daha dikkatli olunması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; metformin; B₁₂ vitamini eksikliği

ABSTRACT Objective: Metformin is used worldwide as the first-line therapy in the treatment of Type 2 diabetes (DM). The most common side effect of metformin is gastrointestinal system diarrhea, abdominal discomfort. It can reduce the absorption of vitamin B₁₂ in continuous use. This study was conducted to determine the frequency of vitamin B₁₂ deficiency in Type 2 DM patients using metformin. **Material and Methods:** A total of 159 patients diagnosed with Type 2 DM using metformin were evaluated retrospectively between January 2016-December 2017 in the internal medicine outpatient clinic. Demographic characteristics, metformin doses, vitamin B₁₂ levels and hemogram values of the patients were evaluated. Patients were divided into 3 groups according to the metformin dose they used, in the first group were 1.000 mg/day, in the second group 1.700 mg/day and in the third group 2.000 mg/day metformin patients. Statistical analysis of the data was done using SPSS 15.0 package program. **Results:** A total of 159 patients using metformin were included in the study. B₁₂ vitamin deficiency was detected in 18.2% of DM patients using metformin. Vitamin B₁₂ deficiency was found to be statistically significant in patients who received 2.000 mg/day of metformin when compared with patients receiving 1.000 mg/dL metformin when vitamin B₁₂ deficiency was evaluated with daily metformin doses (p=0.020). **Conclusion:** Metformin may cause vitamin B₁₂ deficiency by preventing the absorption of vitamin B₁₂ in diabetic patients. In this study, vitamin B₁₂ deficiency was found in a significant number of DM patients using metformin. Vitamin B₁₂ levels should be monitored regularly in the follow-up of DM patients using metformin. Patients with high dose metformin should be treated more carefully in terms of vitamin B₁₂ deficiency.

Keywords: Diabetes mellitus; metformin; vitamin B₁₂ deficiency

Metformin, günümüzde tüm dünyada Tip 2 diabetes mellitus (DM) tedavisinde ilk tercih edilen ilaçtır.¹ Yaygın olarak verilen bu ajanın kullanımını kısıtlayan yan etkileri bulunmaktadır. En sık görülen yan etkiler, gastro-intestinal intolerans diye adlandırılan; ishal, bulantı, iştahsızlık, gaz ve ağızda metalik tat gibi şikâyetlerdir. Bu istenmeyen etkiler doz titrasyonu ile giderilebilmektedir.²

Metformin, B₁₂ vitamininin (Vit B₁₂) emilimini bozarak vit B₁₂ eksikliğine yol açmaktadır.³ Metforminin terminal ileumda kalsiyum bağımlı membran işlevini bozarak vit B₁₂ emilimini engellediği düşünülmektedir.⁴

Ayrıca, vit B₁₂ hematopoietik sistem, sinir sistemi gibi birçok sistemin işlevi için önemli rol oynar.³ Son yıllarda vit B₁₂'nin hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında rol oynadığı düşünülmektedir.⁴

Vit B₁₂ emilimindeki azalma metformin kullanılmaya başlandıktan 4 ay sonra başlamaktadır.⁴ Vit B₁₂ karaciğerde depo edildiğinden, klinik olarak eksiklik 3 yıl sonra ortaya çıkmakta, ancak nadiren megaloblastik anemiye neden olmaktadır.³ Vit B₁₂ eksikliği klinik olarak önemlidir, önlenmesi ve tedavisi mümkündür.⁵

Bu çalışmada, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen, metformin kullanan Tip 2 DM'li hastalarda vit B₁₂ eksikliği sıklığını ve vit B₁₂ eksikliğinin kullanılan metformin dozuyla ilişkili olup olmadığını ayrıca bu eksikliğin beraberinde kullanılan başka ajanlardan etkilenip etkilenmediğini inceleme amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniğinde takip edilen, metformin kullanan 159 Tip 2 DM'li hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Etik Kurulu, 2018/117 sayılı, 06.07.2018 sayılı kararı ile etik onay alınmıştır.

Çalışmaya, yaş aralığı 18-65 yıl olan hastalar alınmış; emilim bozukluğu olan, bilinen mide pa-

tolojileri olan, mide ve bağırsak operasyonu geçiren, kronik alkol kullanan, vit B₁₂ eksikliği olduğu bilinen, hipotiroidisi olan, gebe ve vejetaryen hastalar çalışma dışı tutulmuştur. Hastaların demografik özellikleri, kullandıkları metformin dozları, kullanım süreleri sorgulanmış ve kullanım süresi en az 3 yıl olanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastaların serum vit B₁₂ düzeyleri ve hemogram değerleri kaydedildi.

Vit B₁₂ düzeyi ≤ 200 pg/mL olanlar düşük, 201-299 pg/mL olanlar sınırda-düşük, 300 pg/mL'nin üstü değerler normal olarak kabul edilmiştir. Hastalar kullandıkları metformin dozuna göre 3 gruba ayrılmış; birinci grupta 1.000 mg/gün, ikinci grupta 1.700 mg/gün ve üçüncü grupta 2.000 mg/gün metformin kullanan hastalar yer almıştır.

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılmış, istatistiksel analizler SPSS 15.0 paket programı ile yapılmıştır. p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya, metformin kullanan %63,5 (n=101)'i erkek, %36,5 (n=58)'i kadın toplam 159 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşları 54,23±7,45 yıldır. Hastalar kullandıkları metformin dozuna göre 3 gruba ayrılarak incelenmiştir. Birinci grupta 1.000 mg/gün metformin kullanan 30 hasta, ikinci grupta 1.700 mg/gün metformin kullanan 14 hasta, üçüncü grupta 2.000 mg/gün metformin kullanan 115 hasta yer almıştır. Her 3 grupta yer alan hastaların yaşlarının benzer olduğu, istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı saptanmıştır (p=0,23). Hastaların %74,8'inin sadece metformin, %16,4'ünün metformin+sitagliptin, %6,9'unun metformin+vil-dagliptin, %1,9'unun metformin+linagliptin kullandıkları tesbit edilmiştir (Tablo 1).

Hastaların ortalama vit B₁₂ düzeyi 287,47±105,93 pg/mL olup; 29 (%18,2) hastada vit B₁₂ eksikliği, 68 (%42,8) hastada vit B₁₂ düzeyleri sınırda düşük, 62 (%39) hastada vit B₁₂ düzeyleri normal olduğu bulunmuştur. Kadınlarda vit B₁₂ eksikliğinin erkeklerden daha fazla olduğu, cinsiyetler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,031). Hastalar yaşa göre değer-

TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri.

TABLO 1: Hastaların demografik özellikleri.	
Parametre	
Yaş Ort±SS (yıl)	54,23±7,45
Cinsiyet (n/%)	
Erkek	101 (63,5)
Kadın	58 (36,5)
Kullanılan ilaçlara göre hasta sayısı (n/%)	
Sadece metformin	119 (74,8)
Metformin+sitagliptin	26 (16,4)
Metformin+vildagliptin	11 (6,9)
Metformin+vildagliptin	3 (1,9)

n: Hasta sayısı; %: Hasta yüzdesi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma.

lendirildiğinde, yaş grupları arasında vit B₁₂ eksikliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,123).

Vit B₁₂ eksikliğinin, günlük alınan metformin dozları ile değerlendirildiğinde de 2.000 mg/gün metformin alan hastaların vit B₁₂ düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (p=0,020). Metformin dozunun 1.000 mg/gün olduğu grupta yer alan 30 hastanın sadece 1'inde vit B₁₂ düzeyi düşük, 13'ünde sınırda düşük, 16'sında ise normal olduğu saptanmıştır. Buna karşılık, metformin dozunun 2.000 mg/gün olduğu grupta yer alan 115 hastanın 24'ünde vit B₁₂ düzeyi düşük, 53'ünde sınırda düşük, 38'inde ise değerlerin normal olduğu saptanmıştır (Tablo 2).

Hastaların beraberinde kullandıkları dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri ile değerlendirildiğinde kullanılan DPP-4 inhibitörleri ve vit B₁₂ eksikliği açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,86).

TARTIŞMA

Amerikan Diyabet Birliği ve Avrupa Diyabet Araştırmaları Derneği Tip 2 DM'de, yaşam tarzı değişiklikleri ve tıbbi beslenme tedavisinden sonra, medikal tedavide birinci basamakta metformin kullanılmasını önermektedir.¹ Metforminin en sık görülen yan etkisi, ishal ve karında şişkinlik gibi gastrointestinal intolerans semptomlarıdır. Metformin kullanımının vit B₁₂ eksikliğine neden olduğu bilinmektedir. Vit B₁₂ eksikliği makrositer anemi ve bazı nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkilidir.⁶ Vit B₁₂ eksikliğinin sonuçlarından biri de nöropatidir.⁷ Bu durum, diyabetik hastalarda diyabetik periferik nöropati ile karışabilmektedir. Dahası, diyabetik periferik nöropatiyi şiddetlendirebilmektedir.⁸ Bu yüzden vit B₁₂ eksikliğinin teşhisi ve tedavisi önemlidir.

Filioussi ve ark., metformin kullanan 600 DM'li hastanın ortalama 11,8 yıl takibi sonucunda 54 (%9) hastada vit B₁₂ eksikliği ve buna bağlı megaloblastik anemi tespit etmişlerdir.⁹

Wulfel ve ark., Tip 2 DM'li 353 hasta ile yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada, dört aylık kısa süreli kullanımında dahi metforminin serum vit B₁₂ düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰

Tomkin ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, uzun süreli metformin tedavisi alan 71 DM'li hastanın izleminde %5,63 oranında vit B₁₂ eksikliği olduğu gösterilmiştir.¹¹

Niafar ve ark., 8.089 hastanın yer aldığı ve 29 çalışmayı inceledikleri bir meta-analizde, metfor-

TABLO 2: Grupların vitamin B₁₂ düzeyleri.

Gruplar	Hasta sayısı (n/%)	Vit B ₁₂ düzeyi		Vit B ₁₂ sınırda-	
		Ort±SS (pg/mL)	Vit B ₁₂ düşük hast. (n/%)	düşük hast. (n/%)	Vit B ₁₂ normal hast. (n/%)
1. grup	30 (18,9)	408,36±168,91	1 (3,3)	13 (43,3)	16 (53,3)
2. grup	14 (8,8)	345,45±142,81	4 (28,5)	2 (14,2)	8 (57,1)
3. grup	115 (72,3)	159,92±42,360	24 (20,8)	53 (46,0)	38 (33,0)
Toplam	159 (100)	287,47±105,93	29 (18,2)	68 (42,7)	62 (38,9)

n: Hasta sayısı; %: Hasta yüzdesi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma.

min kullanan hastalarda vit B₁₂ eksikliğinin artmış olduğunu bildirmişlerdir.¹²

Ko ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 4 yıl ve üzerinde yüksek doz metformin kullanan hastalarda vit B₁₂ eksikliğinde belirgin artış saptanmıştır.¹³

Bu çalışmada da benzer şekilde, toplam 159 hastanın 29'unda vit B₁₂ düzeyi düşük, 68'inde ise sınırdışı düşük bulunmuştur.

Metformin tedavisinde DM'li hastaların izleminde kullanılan metformin dozu da önemlidir. Yüksek doz metformin kullanan hastalarda vit B₁₂ eksikliği riski daha yüksektir.¹⁴ 2006 yılında yapılan bir çalışmada, metformin dozu ile vit B₁₂ eksikliği gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.¹⁵

Bu çalışmada, günlük 1.000 mg metformin alan 30 hastadan 1'inde vit B₁₂ düzeyinin düşük, 13'ünde sınırdışı düşük iken, günlük 2.000 mg metformin alan 115 hastanın 24'ünde vit B₁₂ düzeyinin düşük, 53 hastanın ise sınırdışı düşük olduğu görülmüştür. Yüksek doz metformin kullanan hastaların vit B₁₂ düzeyleri, düşük doz metformin kullanan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p=0,020).

Bello ve ark.nın yapmış olduğu 1.007 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, %30 oranında vit B₁₂ eksikliği olduğu, özellikle diyabet yaşı yüksek olanlarda ve yaşlı hastalarda bu eksikliğin daha fazla olduğu görülmüştür.⁷ Bu çalışmada, hastaların vit B₁₂ eksikliği ile hasta yaşı ve diyabet yaşı arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu çalışmanın dizaynında maksimum hasta yaşı 65 ve minimum diyabet yaşı 3 yıl olduğundan, vit B₁₂ eksikliği ile ileri yaş ve diyabet yaşı ilişkisi değerlendirilememiştir.

Bu çalışmada kullanılan başka ilaçların vit B₁₂ düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Sadece metformin kullanan hastalarla, metforminle birlikte sitagliptin, vildagliptin ve linagliptin kullanan hastalar arasında vit B₁₂ düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

SONUÇ

Metformin kullanımı, hastalarda vit B₁₂ düzeylerini düşürebilmektedir. Bu yüzden metformin kullanan diyabetlilerin vit B₁₂ eksikliği açısından takip edilmesi gerekir. Bu hastaları değerlendirirken, özellikle kullanılan günlük metformin dozları ve kullanım süreleri göz önünde bulundurulmalıdır.

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

KAYNAKLAR

1. Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, Ausejo Segura M, Roqué i Figuls M, Moher D. WITHDRAWN: Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;30(9):CD002966. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
2. Scarpello JHB. Review: Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2001;1:28-36. [[Crossref](#)]
3. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia*. 2008;51(8):1552-3. [[Crossref](#)]
4. 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;333(9):541-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Andrés E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med*. 2002;162(19):2251-2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
6. Ocakçı S. [Approach to iron and B12 deficiency anemia in primary care]. *Smyrna Tıp Derg*. 2012;51-3.
7. Tavares Bello C, Capitão RM, Sequeira Duarte J, Azinheira J, Vasconcelos C. [Vitamin B12 deficiency in type 2 diabetes mellitus]. *Acta Med Port*. 2017;30(10):719-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
8. Chen S, Lansdown AJ, Moat SJ, Ellis R, Goringe A, Dunstan FDJ, et al. An observational study of the effect of metformin on B12 status and peripheral neuropathy. *British J Diabetes Vascular Dis*. 2012;12:189-93. [[Crossref](#)]
9. Filioussi K, Bonovas S, Katsaros T. Should we screen diabetes patients using biguanides for megaloblastic anemia? *Aust Fam Physician*. 2003;32(5):383-4.
10. Wulfelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Inter Med*. 2003;254(5):455-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*. 1971;2(5763):685-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
12. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader DN. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med*. 2015;10(1):93-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Ko SH, Ko SH, Ahn YB, Song KH, Han KD, Park YM, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci*. 2014;29(7):965-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122(6):253-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
15. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006;166(18):1975-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]