

اثر متغورمین بر سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک در بیماران مبتلا

به دیابت نوع ۲

دکتر علیرضا عبادی^۱، دکتر سعید گل بیدی^۲، محسن تقدبی^۳، دکتر زریچهر وکیلی^۴، بهاره ارباب^۵، شکوه سربلوکی^۶، بتول زمانی^۷

^۱ استادیار بخش داخلی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ استادیار گروه فیزیولوژی فارماکولوژی

E-mail: taghadosi_1345@yahoo.com

نویسنده مسئول: مربی گروه داخلی- جراحی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ استادیار گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان ^۵ پزشک عمومی ^۶ متخصص تغذیه ^۷ استادیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

چکیده

زمینه و هدف: با توجه به شیوع بیماری دیابت و نقش متناقض درمان با متغورمین بر سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک سرم و با توجه به اهمیت موضوع این مطالعه به منظور تعیین ارتباط سطح سرمی ویتامین B12 و اسید فولیک در بیماران مبتلا به دیابت تحت درمان با متغورمین در سال ۱۳۸۲-۸۳ در مرکز دیابت کاشان صورت گرفت.

روش کار: این تحقیق به روش Historical Cohort بر روی بیماران دیابتی که جیت کنترل و آموزش به صورت دوره ای به واحد کنترل دیابت کاشان، مراجعه میکردند انجام شد. اطلاعات لازم در مورد نحوه انجام تحقیق، اهداف و نتایج داده شده و از بین افراد داوطلب کلیه افرادی که تحت درمان با آتنی اسیدها، مکملهای ویتامین B12 و اسید فولیک و داروهای شیمی درمانی و افراد الکلیک یا مبتلایه بیماریهای گوارشی و کبد بودند از مطالعه حذف شدند افراد باقیمانده به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت درمان با متغورمین بودند. گروه دوم افرادی که با سایر داروهای ضد دیابت تحت درمان بودند. کلیه افراد حداقل به مدت ۶ ماه تحت درمان با رژیم مخصوص به خود بودند. و بعد از ۱۴ ساعت ناشتا بودن سطح ویتامین B12 و اسید فولیک در سرم بیماران اندازه گیری شد و نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS و با کمک تستهای X2 و Fisher exact test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: از ۱۷۲ بیمار ۱۴۵ نفر (۸۴٪) زن و ۲۷ نفر مرد (۱۵٪) بودند. میانگین سنی بیماران $۵۲/۱ \pm ۱۲/۷$ سال بود. متوسط دوره بیماری $۴/۲ \pm ۹/۱$ سال و متوسط شاخص توده بدن $۲۷/۷ \pm ۴/۲$ کیلوگرم بر متر مریع بود. میزان اسید فولیک در بیماران دریافت کننده متغورمین $۹/۲ \pm ۵/۱$ نانو گرم در دسی لیتر در بیماران بدون دریافت متغورمین $۸/۷ \pm ۴/۶$ نانو گرم در دسی لیتر بود که تفاوت معنی داری نشان نداد. متوسط ویتامین B12 در بیماران تحت درمان با متغورمین $۵۲/۸ \pm ۳۴/۲$ پیکو گرم در دسی لیتر بود و در بیماران بدون دریافت متغورمین $۵۱/۶ \pm ۳/۲$ پیکو گرم در دسی لیتر بود که از نظر محاسبات آماری تفاوت معنی داری بین این دو گروه نبود. بین سن بیماران مورد مطالعه و میزان اسید فولیک آنان همبستگی معنی داری مشاهده شد ($P=0.01$). اما سن با میزان ویتامین B12 و اسید فولیک همبستگی معنی داری نشان نداد. همبستگی معنی داری بین سن طول دوره بیماری، شاخص توده بدن با ویتامین B12 وجود نداشت. بین طول دوره بیماری و شاخص توده بدنی با اسید فولیک نیز ارتباط معنی داری یافت نشد.

نتیجه گیری: در این مطالعه ارتباطی بین مصرف متغورمین و کمبود ویتامین B12 ناشی از مداخله دارو با جذب گوارشی این عامل یافت نشد. متفاوت بودن نتایج این مطالعه با سایر مطالعات شاید ناشی از مصرف بیشتر و روئین مکملهای ویتامینی می باشد که توسط بیماران بدون تجویز پزشک مصرف میگردد. و همچنین اختلافات ژنتیکی و سن بیماران در این مطالعه و ترکیب شیمیابی نوع دارو مورد مصرف در ایران از دلایل احتمالی این تناقض می باشد.

واژگان کلیدی: متغورمین، ویتامین B12، اسید فولیک، دیابت نوع ۲

مقدمه

است که تحقیقات مختلف تداخل آن را با سطح ویتامین B12 و اسیدفولیک سرم گزارش کرده اند [۷,۶]. سایر عوارض این دارو شامل عوارض گواراشی در ۲۰ تا ۳۰ درصد بیماران و اسیدوزمتاپولیک می‌باشد [۸]. متغورمین حساسیت بافتی‌ای محیطی و کبدی به انسولین را افزایش می‌دهد. مطالعات بالینی نشان می‌دهد که درمان با متغورمین به طور مداوم باعث کاهش سطح گلوکز ناشتا به میزان ۶۰ تا ۷۰ میلی‌گرم در دسی لیتر و همچنین کاهش HbA1C به میزان ۱/۵ تا ۲ درصد در بیماران با کنترل ضعیف دیابت می‌شود. این کاهش به سن بیمار، طول مدت دیابت، نمایه توده بدن یا انسولین پلاسمای ناشتا بستگی ندارد. این دارو به همراه سولفونیل اوره‌ها به عنوان داروهای خط اول در درمان دیابت به کار می‌رود [۵]. مطالعه انجام شده توسط ولفل^۲ و همکاران نشان داد که پس از مصرف متغورمین و انسولین به مدت ۱۶ هفته سطح سرمی اسید فولیک ۷٪ و سطح سرمی ویتامین B12 ۱۴٪ کاهش داشت [۹]. مطالعه‌ای در یونان توسط فلیوسی^۳ [۱۰] و همکارانش از جهت غربالگری بیماران تحت درمان با متغورمین از لحاظ کم خونی مکالوبلاستیک انجام گرفت که نتایج آن بصورت کاهش حدود ۵/۰٪ در سطح سرمی ویتامین B12 همراه افزایش غیرطبیعی در شاخص آتنی‌بادی فض سلولها ای پاریتال گزارش شد [۱۱]. دلو^۴ گزارشی از کمبود ویتامین B12 در مرد ۵۸ ساله که در یک دوره ۲۰ ساله با مصرف این دارو دچار اختلال جذب ویتامین B12 شده بود داد [۱۱]. در مطالعه دیگر توسط آندرس^۵ و همکارانش در دانشگاه استراسبورگ فرانسه در ۱۷٪ موارد دریافت طولانی مدت متغورمین منجر به کاهش سطح ویتامین B12 و علایم کلینیکی نورپاتی و دماسن گردید [۱۲]. گارسیا^۶ و همکاران مردی ۶۳ ساله‌ای را که پس از ۵ سال دریافت متغورمین دچار کمبود شدید ویتامین B12 شده بود را

دیابت یکی از معضلات پزشکی جوامع کنونی است. آمار نشان می‌دهد که بیش از ۱۵ میلیون نفر در دنیا از دیابت رنج می‌برند [۱]. برطبق بررسی‌های بعمل آمده در سال ۲۰۰۰ توسط فدراسیون بین‌المللی دیابت (IDF)^۱ تعداد مبتلایان به دیابت تا ۲۵ سال آینده به ۳۰۰ میلیون نفر می‌رسد [۲]. در کشور ما در مطالعه‌ای که توسط مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران انجام شده شیوع دیابت رادر تهران ۷/۴٪ و در بوشهر ۱۳/۶٪ گزارش کرده اند. دیابت زیرمجموعه‌ای از بیماری‌های متابولیک است که فنوکیپ آن هایپرگلیسمی می‌باشد. چند نوع مشخص از دیابت وجود دارد که در واقع تداخلی از عوامل ژنتیکی، محیطی و تغییر در روش و سبک زندگی در ایجاد آنها دخالت دارد بسته به علت دیابت شیرین عوامل ایجاد‌کننده هایپرگلیسمی شامل کاهش ترشح انسولین، کاهش مصرف گلوکز توسط سلولها و افزایش تولید گلوکز می‌باشد [۳]. بنظری متابولیک در ارتباط با دیابت منجر به تغییرات پاتوفیزیولوژیک ثانویه می‌گردد که ارگانهای مختلف را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۳].

در امریکا و سایر مناطق جهان از جمله در ایران دیابت شیرین یک علت مهم در نارسایی کلیه، آمپوتا سیون غیرتروماتیک اندام تحتانی و نایینایی بالغین می‌باشد [۲]. با افزایش میزان بروز دیابت در سراسر دنیا، این بیماری بعنوان علت مهم مرگ و میر و ناخوشی در آینده مطرح می‌باشد. مهمترین علایم بالینی دیابت شامل پر شاشی، پر نوشی می‌باشد [۳]. روش‌های متداول امروزی جهت کنترل و درمان مبتلایان، شامل استفاده از داروهای خوراکی و تزریق انسولین جهت کاهش قند خون به همراه ورزش و رژیم غذایی است. از اقدامات دیگر کنترل و پیشگیری از عوارض حاد و مزمن بیماری است [۴,۵]. در حال حاضر داروهای خوراکی متعددی با ترکیبات مختلف جهت این بیماران توصیه می‌شود. از جمله این داروها قرص متغورمین

² Wulffele

³ Fillioussi

⁴ Delva

⁵ Andres

⁶ Garcia

¹ International Diabetes Federation

سن، جنس، سابقه مصرف دارو، کم خونی، مصرف مکمل های ویتامینی، سابقه بیماری کبدی، سابقه بیماری گوارشی، سرطان، مصرف سیگار، مصرف الکل، شیمی درمانی بودند در نظر گرفته شد.

افرادی که تحت درمان با متغورمین بودند در گروه مورد وسایر بیماران که داروهای دیگر ضد دیابت شامل انسولین و گلی بن کلامید با یا بدون متغورمین مصرف میکردند در گروه های شاهد قرار گرفتند. افرادی که در هر دو گروه دچار بیماریهایی که بر روی سطح سرمی اسیدفولیک و ویتامین B12 موثر بود شامل: بیماری های گوارشی و کبد و سوء جذب ویتامین B12 و مصرف الکل، مصرف داروهای ضد اسید از مطالعه حذف شدند ولی مصرف روتین مکملهای ویتامینی که توسط بیماران بدون تجویز پزشک مصرف گردید حذف نشد. پس از توضیح برای بیماران و جلب موافقت آنها مبنی بر رعایت موادرد تاثیرگذار بر سطح اسیدفولیک و ویتامین B12 افرادی که حداقل به مدت ۶ ماه تحت درمان با رژیم دارویی مخصوص به خود بودند پس از ۱۴ ساعت ناشتا بودن به یک آزمایشگاه معرفی شده و توسط یک نفر تکنسین خون‌گیری انجام شده و با استفاده از روش رادیوایمونوآسی با استفاده از دستگاه گاماکاتتر گاما‌ازنیس در آنها اندازه گیری شد. افرادی که سطح ویتامین B12 آنها کمتر از 160 pg/ml و میزان اسید فولیک کمتر از $3 \text{ نانو گرم در میلی لیتر}$ داشتند غیر طبیعی در نظر گرفته شدند سپس میانگین و انحراف معیار موارد فوق در دو گروه تعیین شد و نتایج حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS و با کمک تستهای X^2 و Fisher exact مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

از ۱۷۲ بیمار دیابتی، ۲۷ نفر (۱۵/۶۹٪) مردو ۱۴۵ زن بودند. متوسط سن بیماران $52/1 \pm 12/7$ سال، متوسط دوره بیماری $1/4 \pm 9/5$ سال و متوسط شاخص توده بدن $7/7 \pm 4/27$ کیلو گرم بر متر مربع بود (جدول ۱). میزان اسیدفولیک در بیماران دریافت کننده

معرفی کردند. جایگزین کردن متغورمین با سولفونیل اوره ها و دادن هزار میلی گرم سیانوکربالامین به مدت ۲ ماه کمبود وی را جبران کرد [۱۳]. با توجه به شیوع بیماری دیابت و میزان مرگ و میر و ناخوشی‌هایی که ایجاد می‌کند [۱۴] و با توجه به اینکه مصرف متغورمین به عنوان داروی مناسب جهت کنترل قند خون در سطح سرمی ایده‌آل در بیماران دیابتی بسیار مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۵] و با توجه به عوارض دارویی بویژه کاهش سطح سرمی ویتامین B12 و اسیدفولیک به دنبال مصرف متغورمین، مطالعه فوق جهت تعیین اثر متغورمین بر سطح ویتامین B12 و اسید فولیک سرم مبتلایان به دیابت مراجعه کننده به مرکز دیابت کاشان در سال ۱۳۸۳ انجام شد.

روش کار

این بررسی از نوع cohort است که بر روی بیمارانی که تشخیص دیابت در آنها بر اساس معیارهای تشخیصی اثبات شده و مراجعه کننده به مرکز کنترل دیابت کاشان در سال ۱۳۸۲-۸۳ بودند انجام گرفت. جهت بررسی عوارض داروها این مطالعه بر روی بیماران دیابتی ثابت شده جهت بررسی عوارض متغورمین. از کلیه بیماران شرح حال گرفته و معاینه بالینی انجام شد، هر فرد مراجعه کننده به کلینیک که داوطلب شرکت در مطالعه بوده و تحت درمان با متغورمین و یا متغورمین با انسولین قرار داشت و دچار بیماری‌های طبی با عضوی موثر بر جذب ویتامین B12 مصرف کننده الکل، داروهای آنتی اسید و داروهای شیمی درمانی و سایر درمانهای مداخله گر بر سطح ویتامین B12 و اسیدفولیک نبوده و داروهای مداخله گر با این مواد را نیز دریافت نمی‌کرد، جهت مطالعه انتخاب شدند. این افراد به دو گروه تقسیم شدند گروه اول فقط تحت درمان با قرص متغورمین بودند. گروه دوم شامل بقیه بیمارانی بودند که سایر داروهای را مصرف میکردند. برای هر کدام از افراد شرکت کننده فرم اطلاعات با متغیرهایی که شامل: مصرف متغورمین، سطح سرمی ویتامین B12 سطح سرمی اسیدفولیک،

انسولین داشتند در مقایسه با گروه دیگر که داروی هفتنه سطح سرمی اسیدفولیک به میزان ۷٪ کاهش داشت [۹] و سطح سرمی ویتامین ۱۲، ۱۴٪ کاهش داشت. در مطالعه دیگری که در یونان توسط فیلوسی و همکارانش [۱۰] بر غربالگری در بیماران دیابتی تحت درمان با بی گوانیدها از جمله متغورمین از لحاظ کم خونی مگالوبلاستیک انجام شد نتایج نشان داد که کاهش حدود ۵٪ در سطح سرمی ویتامین ۱۲ به همراه افزایش غیرطبیعی در شاخص ^۱APCA آنتی بادی ضد سلولهای پاریتال را نشان داد.

در مطالعه دیگری که در بیمارستان دلوا انجام شد [۱۱] گزارشی از یک مورد کمبود ویتامین ۱۲ در مرد ۵۸ ساله‌ای ارائه شد که بصورت پیشرونده دچار ازدست دادن حافظه ولتاژی در یک دوره ۲۰ ساله شده که هیچ علتی برای آن یافت نشد. آنها متذکر شدند که با افزایش سن بعلت اختلالات ایجاد شده در دستگاه گوارش و نیز اختلال جذب ویتامین ۱۲ کمبود آن در این بیمار رخ داده بود.

در مطالعه دیگر آندرس و همکارانش [۱۲] تحقیقی روی ۶۰ بیمار بالای ۶۵ سال که کمبود کوبالامین در رابطه با سوء‌جذب غذایی کوبالامین داشتند انجام دادند. نتایج حاصله به صورت بروز علیم کلینیکی شامل نوروباتی و دماسن، افت هموگلوبین و غیره و کاهش سطح Vit B12 بود که تمام موارد فوق ناشی از سوء‌جذب غذایی کوبالامین بود که در ۱۷٪ دریافت طولانی متفورمین و آنتی اسیدها در ۵۹٪ آتروفی معده و ۸٪ مصرف الکل بعنوان عوامل دخیل شناخته شدند. داروها بعلت تداخل در جذب ویتامین ۱۲ باعث کاهش آن می‌گردد که می‌تواند بصورت کاهش در فاکتور داخلی، نقص ترشح اسید معده و یا آنتی بادی‌های ایجاد شده بر علیه سلولهای جداری باشد.

در مطالعه حاضر نتایج نشان داد که مقادیر اسیدفولیک سرم در بیماران دریافت کننده رژیمهای مختلف دارویی اختلاف معنی‌داری نشان نداد. همچنان مقادیر

متغورمین ۱/۲±۰/۵ نانوگرم در دسی‌لیتر و در بیماران بدون دریافت متغورمین ۶/۴±۰/۷ نانوگرم در دسی‌لیتر بود که تفاوت معنی‌داری نشان نداد. متوسط ویتامین B12 در بیماران تحت درمان با متغورمین ۵۴/۵±۳/۴ ۵۴/۱±۳/۴ پیکوگرم در دسی‌لیتر بود و در بیماران بدون دریافت متغورمین ۱/۶±۳/۲ پیکوگرم در در دسی‌لیتر بود که از نظر محاسبات آماری تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه نبود. بین سن بیماران مورد مطالعه و میزان اسیدفولیک آنان همبستگی معنی‌داری مشاهده شد ($p=0/010$). اما سن با میزان ویتامین ۱۲ همبستگی معنی‌داری نشان نداد همبستگی معنی‌داری بین جنس، طول دوره بیماری و شاخص توده بدن با ویتامین ۱۲ وجود نداشت. بین طول دوره بیماری ($p=0/567$) و شاخص توده بدن ($p=0/09$) با اسید فولیک نیز ارتباط معنی‌داری یافت نشد (جدول ۲).

جدول ۱. عوامل مرتبط بر روی سطح B12 و اسید فولیک در دو گروه درمانی

| متغیرها | گروه شاهد | گروه مورد | سن بر حسب سال |
|----------------------|------------|--------------|---------------|
| | $49\pm1/3$ | $52/2\pm1/2$ | $49\pm1/3$ |
| جنس | مرد | ۲۳ | ۴ |
| دوستگی | زن | ۱۰۲ | ۴۳ |
| دوستگی بر حسب سال | | $5/42\pm9/1$ | $5/7\pm2/3$ |
| شاخص توده بدن | | $27/7\pm4/7$ | $26/1\pm2/3$ |
| (kg/m ²) | | | |

جدول ۲. ضریب همبستگی اسید فولیک و B12 سرم با سن و طول دوره بیماری و شاخص توده بدن در بیماران مورد مطالعه

| ضریب | فولیک اسید بر حسب ویتامین ب ۱۲ | ضریب | فولیک اسید بر حسب پیکو گرم بر دسی‌لیتر |
|-----------|-----------------------------------|--------|---|
| سن | $r=0/128$ ، $p=0/095$ | سن | $r=0/195$ ، $p=0/010$ |
| طول دوره | $r=0/066$ ، $p=0/389$ | بیماری | $r=0/044$ ، $p=0/567$ |
| شاخص توده | $r=0/047$ ، $p=0/539$ | بدنی | $r=0/019$ ، $p=0/09$ |

بحث

در این تحقیق سطح سرمی ویتامین ۱۲ و اسیدفولیک در بیماران دیابتی تحت درمان با متغورمین کاهش نشان نداد. بر طبق مطالعات انجام شده توسط ولفل و همکارانش، بیمارانی که مصرف متغورمین به علاوه

^۱ Anti Parietal Cell Antibody

البته باید این نکته نیز تذکر داده شود که در مطالعات قبلی که تأکید بر کاهش سطح این دو ویتامین گردیده بود میانگین سن افراد مورد مطالعه از افراد بررسی شده در این تحقیق بیشتر بوده است (در مطالعات دیگر میانگین سن افراد مورد مطالعه ۷۵ سال بوده اما در این تحقیق میانگین سن افراد ۵۲ سال بوده است) لذا عامل سن و بیماریهای مربوط به افراد مسن میتواند یک عامل تاثیر گذار باشد که لزوم انجام تحقیق بر روی افراد دیابتیک مسن که متغورمین مصرف می کنند را نشان میدهد. در این مطالعه ارتباطی بین مصرف متغورمین و کمبود ویتامین B12 ناشی از مداخله دارو با جذب گوارشی این عامل یافت نشد.

ویتامین B12 در بیماران دریافت کننده رژیمهای مختلف دارویی اختلاف معنی داری نشان نداد ($p=0.639$) عدم تطابق یافته های تحقیق انجام شده با سایر تحقیقات احتمالاً به علت استفاده بیشتر مکملهای دارویی اسیدفولیک و ویتامین ۱۲ در ایران و از جمله در شهرستان کاشان می باشد که حتی بدون تجویز پزشک بنابر باور عمومی بیماران در اثربخشی مکملها در بدن استفاده می شود. علت دیگر عدم تطابق یافته های تحقیق با سایر تحقیقات عدم مصرف صحیح داروی متغورمین همچنین تفاوت ترکیب دارویی متغورمین استفاده شده در کشور ما و متغورمین از استاندارد جهانی همچنین تفاوت های ژنتیکی عامل مهم دیگری است که مطرح می گردد.

References

- 1- Alpert JE, Fava M. Nutrition and depressions, the role of folate. *Nutrition Rev.* 1997; 5(5):145-149
- 2- Harris MI, Flegal KM, Cowi CC, Eberhardt MS, Colstein DE, little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S adult. the third national Health is Nurition examined survey 1988-1994 diabetic care. 1988; 21: 518-26
- 3- Klein F. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetic care.* 1995; 18: 258-68
- 4- Alpert JE, Mischoulon D, Nierengery AA, Fava M. Nutrition and depressions focus on folate. *Nutrition.* 2000; 16: 544-581.
- 5- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes care.* 1998; 21:1414-1431
- 6- Joosten, Etienne. Metalbolic evidence that deficiencies of vit B12, folate and vitamin B6 occur commonly in elderly people. *Nutrition.* 2002; 22: 344-361.
- 7- Elia M. Oral or parenteral therapy for B12 defecency. *The lancet.* 1998; 352(28): 1721-27.
- 8- Lederle A. Oral cobalamin for pernicious anemia: Back from the verge of extincition. *JAGS,* vol. 46, Sept 1998: 1125-27.
- 9- Wullfele MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogtrop JC,BorgerVA, et al. J Intern Med.2 Metalbolic evidence that deficiencies of vit B12, folate and vitamin B6 occur. 2003; 254(5): 455-63.
- 10- Filloussi K, Bonovas S, Katsaros T. Megaloblastic anemia. *Aust Fam Physician.* 2003; 32(5): 383.
- 11- Delva M. Dianne B. Vitamin B12 replacement or not. *Canadian family physician.* 1997; 43: 917-22.
- 12- Andres M, Noel E, Kaltenbach G, Perrin AE, Vinzio S, Goichot Schlienger JL, et al. Rev Med Intern. Effect of B12 defecency.2003; 24(4):p218-23
- 13- Garcia A. Is low dose oral cobalamin enough to normalize cobalamin function in older people? *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(8): 1401-4.
- 14- Andreoli TE, carpenter CJ, Griggs C, loscalzo J. Cecil essentials of medicine, 6th edition 2004: p451-454.
- 15- Braunwald E, Fauci AS, dennis L, Harrison TR, Stephen I, Hauser SL, et al. Harrison's principles of internal medicine 15th edition. 2001:p601-605.