الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

شعبة الغدد الصم والاستقلاب

انتشار عوز vit B12 عند مرضى الداء السكري نمط ٢ المعالجين بالميتفورمين

The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

بحث علمي أعدّ لنيل درجة الماجستير في أمراض الغدد الصم والاستقلاب

بإشراف الأستاذ الدكتور

يونس قبلان

إعداد الدكتورة

ربا شعبان حمدان

بطاقة شكر

لا يسعنا في نهاية هذه المرحلة وبداية مرحلة جديدة من مشوار العلم والحياة إلّا أن أنحني مع كلمات قليلة تحمل الامتنان العميق والشكر الجزيل لمن كان له الفضل الكبير في إنجاز هذا البحث والإشراف عليه:

أ.د. يونس قبلان

كما لا يمكننا أن ننسى جامعة دمشق هذا الصريح العلمي العظيم والأساتذة والأطبّاء المشرفين في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين لما قدّموه من علم ونصيحة لهم منّا وفاء طالب العلم لأستاذه وجزيل الشكر وعظيم الامتنان.

وأيضاً الشكر الجزيل لقسم الأمراض الباطنة في مشفى المواساة الجامعي متمثلاً برئيسه:

أ.د. حسام الدّين شبلي

على التسهيلات والمساعدة التي يقدّمها للطّلّاب.

الإهداء

إلى أهلي ... عائلتي الّتي تضاعفت عدداً

من اجتمعوا معي على مائدة واحدة...

تقاسمنا معاً ظلمة ليلة واحدة...

فرحوا لفرحي... وحزنوا لحزني...

إلى من أمسك بيدي في مسيرة العلم هذه...

إلى من كان خير عون وسند...

إلى من يناضل كي أصل إلى أعلى المراتب...

إلى شريك حياتي وزوجي...

محمد

إلى الضحكة البريئة الّتي دخلت حياتي بدون سابق إنذار

فصبغتها وأعطتها معنى ...

إلى من أصبحت منارةً أشقّ الطّريق لأجلها كي تتبعني...

جودي

إلى أرواح ودماء شهداء سوريا الأبرار

على أمل عودة الأمان والاستقرار إلى وطني الحبيب

سوريا

الفهرس

الدراسة النظرية:

١. الداء السكري(لمحة تشخيصية وعلاجية):
- الوبائيات.
- تصنيف الداء السكري.
- الفيزيولوجيا المرضية للداء السكري نمط ٢.
- عوامل خطر الإصابة بالداء السكري نمط ٢.
- الأعراض والعلامات.
- معايير التشخيص.
- الاختلاطات.
- المعالجة.
- الإنذار.

٢. الميتفورمين كمعيار ذهبي في المعالجة:
- اكتشاف الميتفورمين.
- الحرائك الدوائية للميتفورمين.
- آلية تأثير الميتفورمين.
- الآثار الجانبية للميتفورمين.
- عوز Vit B12.
- مضادات استطباب استخدام الميتفورمين.
- الميتفورمين كخافض لسكر الدم.
- الميتفورمين ووزن الجسم.
- الميتفورمين وشحوم الدم.
- الميتفورمين وتأثيراته القلبية الوعائية.
- الميتفورمين والمبيض متعدد الكيسات.
- الميتفورمين والحمل.
- الميتفورمين والإرضاع.
- الميتفورمين لمعالجة الأمراض الورمية.
- الميتفورمين واستخداماته المستقبلية الأخرى.

الدراسة العملية:

١. أهداف الدراسة.
٢. تصميم الدراسة.
٣. عينة الدراسة.
٤. طريقة الدراسة.
٥. النتائج.
٦. مناقشة النتائج.
٧. دراسات عالمية.
٨. الخلاصة.
٩. التوصيات.
١٠. المراجع.

الدراسة النظرية

١. الداء السكري(لمحة تشخيصية وعلاجية):

يعتبر الداء السكري من أشيع الاضطرابات الاستقلابية، وهو مرض مزمن متعدد الأسباب يتصف بارتفاع سكر دم مع اضطرابات في استقلاب النشويات والدسم والبروتين، ويحتاج إلى عناية طبية مستمرة وتثقيف طبي للمريض للوقاية من حدوث الاختلاطات الحادة وإنقاص خطورة الاختلاطات المزمنة[١،٢].

- **الوبائيات Epidemiology:**

يزداد معدل انتشار الداء السكري حول العالم، حيث بلغ عدد المصابين به حوالي ٣٦٦ مليون شخص حول العالم بمختلف الأعمار والأجناس حسب تقديرات منظمة الصحة العالمية عام ٢٠١١، ورغم الجهود المبذولة عالمياً للحد من انتشاره فإن المنظمة تحذر من أن عدد الأشخاص المصابين به سوف يتضاعف بحلول عام ٢٠٣٠[٣].

يعتبر النمط الثاني الشكل الرئيسي من الداء السكري، ويشكل حوالي ٩٠% من إجمالي الحالات، وقد اعتُبر في الماضي مرض يتزايد مع العمر أمّا حالياً فقد ازداد حدوثه عند الفئات العمرية الأصغر، حيث كان يُعتقد أن أغلب الأطفال السكريين هم من النمط الأول بينما ١-٢ % فقط منهم لديهم نمط ٢ أو أشكال نادرة أخرى من الداء السكري، أمّا اليوم فتشير الدراسات إلى أن ٨-٤٥ % من الأطفال السكريين المشخصين حديثاً لديهم أشكال غير مناعية أي سكري نمط ٢ وهذا ناتج عن ازدياد نسبة البدانة وزيادة الوزن عند المراهقين، وبذلك يمكن اعتباره حالياً جائحة نسبياً[٤،٥،٦،٧].

تصنيف الداء السكري Classification[٨]:

I. الداء السكري نمط ١: عوز مطلق في الأنسولين ناتج عن تخريب خلايا β وهو إما:

A. مناعي ذاتي.

B. مجهول السبب.

II. الداء السكري نمط ٢: يمكن أن يتراوح من حالة تسيطر فيها المقاومة للأنسولين مع عوز نسبي في إفراز الأنسولين إلى حالة يطغى فيها الخلل في إفراز الأنسولين.

III. أنماط نوعية أخرى:

A. عيوب جينية في وظيفة خلايا β تتميز بطفرات في:
١. مودي ١: الصبغي ٢٠، عامل الانتساخ النووي للخلية الكبدية (HNF-4α).
٢. مودي ٢: الصبغي ٧، غلوكيناز.
٣. مودي ٣: الصبغي ١٢، HNF-1α.
٤. مودي ٤: الصبغي ١٣، عامل مشراع الأنسولين-١ (IPF-1).
٥. مودي ٥: الصبغي ١٧، HNF-1β.
٦. مودي ٦: الصبغي ٢، Neuro D1.

٧. DNA المتقدري.
٨. عيوب أخرى.

B. عيوب جينية في عمل الأنسولين:
١. مقاومة للأنسولين نمط A.
٢. مرض الحن Leprechaunism.
٣. متلازمة Rabson-Mendenhall.
٤. متلازمات الحثل الشحمي.
٥. عيوب أخرى.

C. أمراض البنكرياس خارجية الإفراز: التهاب البنكرياس- استئصال البنكرياس- الأورام- التليف الكيسي- ترسب الأصبغة الدموية Hemochromatosis- اعتلال البنكرياس الليفي العصبي Fibrocalculous Pancreatopathy.

D. أمراض الغدد الصم: ضخامة النهايات Acromegaly- متلازمة كوشينغ – ورم مفرز للغلوكاغون – ورم القواتم pheochromocytoma– فرط نشاط الدرق – ورم مفرز للسوماتوستاتين – ورم مفرز للألدوسترون .

E. دوائي أو كيميائي : القشرانيات السكرية – الهرمون الدرقي – المدرات التيازيدية – انترفيرون ٧ - vacor- Pentamidine –nicotinic acid- Diazoxide.

F. الانتانات: الحصبة الألمانية الولادية – الفيروس المضخم للخلايا CMV.

G. أشكال غير شائعة من الداء السكري المناعي :
متلازمة الشخص المتيبس Stiff person syndrome- أضداد مستقبلات الأنسولين.

H. متلازمات وراثية أخرى تترافق مع الداء السكري في بعض الأحيان :
متلازمة داون – متلازمة كلاينفلتر – متلازمة تورنر – متلازمة وولفرام – رنح فريدريخ Friedreich's ataxia – رقص هنتنغتون Huntington's chorea– متلازمة لورانس مون بيدل Laurance Moon Biedle syndrome – الحثل العضلي التأتّري myotonic dystrophy - متلازمة برادر ويلي prader- Willi syndrome .

IV. الداء السكري الحملي GDM .

▪ .الفيزيولوجيا المرضية للداء السكري نمط ٢ Pathophysiology:

مع أن الآلية الإمراضية الخاصة للداء السكري نمط ٢ غير واضحة بشكل تام، إلا أنه يعتقد أنها ناتجة عن عدة عوامل بيئية وجينية[٩،١٠].

تعتبر المقاومة للأنسولين الخلل المرضي الأساسي، وتكون مبدئياً في النسج العضلية ولاحقاً في الكبد، وتحدث نتيجة زيادة النسيج الشحمي الحشوي، حيث ترتبط البدانة الحشوية أكثر من البدانة المعممة مع المقاومة للأنسولين وبالتالي الداء السكري نمط ٢، وسجّلت The U.S.Centers for Disease Control and Prevention أن حوالي ٥٥% من السكريين بدينين و٨٥% منهم زائدي الوزن و٨٠% تقريباً

لديهم مقاومة للأنسولين، ويعتقد أن الآلية الهامة التي تلعب دوراً في إحداث المقاومة للأنسولين هي التحرر المباشر للحموض الدسمة الحرة و/أو منتجات أخرى من النسيج الشحمي الحشوي إلى الدوران البابي و الكبد، وتتطور هذه المقاومة قبل بدء فرط سكر الدم بعدة سنوات، وهذا يزداد بوجود استعداد وراثي أو بتأثيرات محيطية مما يجعل من الصعوبة تحديد السبب الأساسي للمرض[١١،١٢،١٣،١٤،١٥،١٦].

تزيد خلايا β من إفراز الأنسولين في البداية بشكل كافي لمعاوضة المقاومة للأنسولين وبهذا تحافظ على استقلاب سكر الدم بشكل طبيعي لفترة من الزمن، ومع مرور الوقت يؤدي العجز في استقلاب الغلوكوز إلى تناقص عدد خلايا β و تفشل الخلايا المتبقية في النهاية في المحافظة على المعدل العالي لإفراز الأنسولين مما يؤدي إلى إنهاك البنكرياس وبالتالي نقص إفراز الأنسولين ثمّ عدم تحمل الغلوكوز، المقاومة للأنسولين وداء سكري صريح [١٧،١٨،١٩].

يبدأ الخلل الإفرازي في خلايا β بفشل إفراز الأنسولين في الطور الأول كاستجابة لتناول الطعام وهذا الخلل يمكن أن يسبق بدء الداء السكري، وهو مترقي مما يؤدي إلى زيادة الحاجة للمعالجة بالأنسولين في النهاية عند العديد من المرضى، حيث وجد أنه عند التشخيص تكون حوالي ٥٠% من وظيفة خلايا β مفقودة، ولاحقاً خلال سير المرض يبدأ العجز في إفراز الطور الثاني للأنسولين وهذا التأثير يمكن أن يُعكس جزئياً عند بعض المرضى على الأقل من خلال الضبط الجيد لسكر الدم[٢٠،٢١،٢٢].

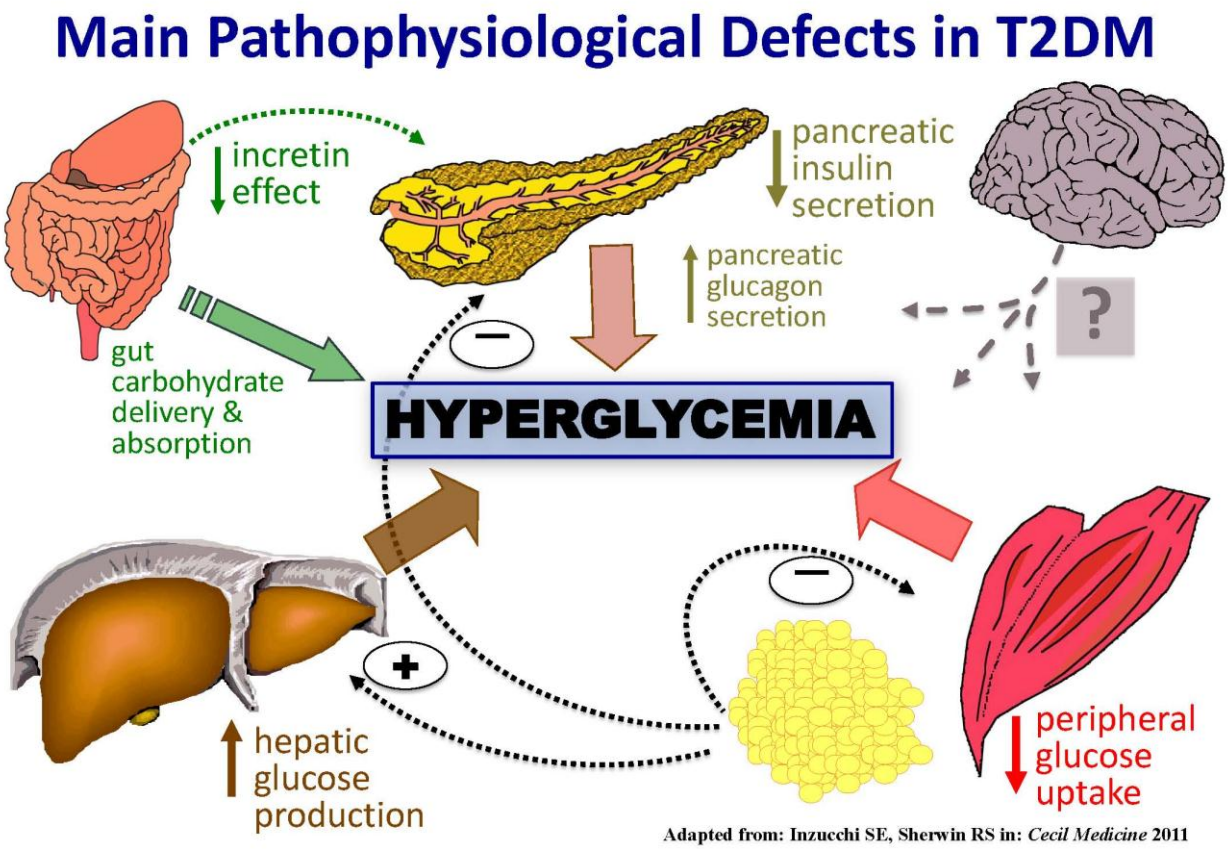
وفي النهاية يحدث ارتفاع سكر الدم بعد الطعام بسبب تناقص إفراز الأنسولين ثم يُتبع بارتفاع سكر الدم الصيامي، ويؤدي لاحقاً إلى الإنسمام الغلوكوزي الذي يفاقم الخلل في وظيفة خلايا β البنكرياسية والمقاومة للأنسولين وبالتالي الدخول في حلقة معيبة وحالة استقلابية أسوأ، كما يمكن أن يلعب ارتفاع مستوى الحموض الدسمة الحرة والسيتوكينات الالتهابية والعوامل المؤكسدة في المصل دوراً في الفيزيولوجيا المرضية للداء السكري نمط ٢ حيث تؤدي إلى زيادة الإنتاج الكبدي للغلوكوز و نقص نقله إلى الخلايا العضلية وزيادة تحلل الدسم وبالتالي ارتفاع سكر الدم[١٥،١٦،٢٣،٢٤].

تساهم أيضاً زيادة إفراز الغلوكاغون من خلايا α البنكرياسية باضطرابات في تنظيم استقلاب الغلوكوز، كما يعزّز إنتاج الغلوكوز الكبدي مما يؤدي إلى تفاقم فرط سكر الدم[٢٥،٢٦].

وأخيراً حدّدت دراسات حديثة تغيرات فيزيولوجية مرضية أخرى مترافقة مع تطور الداء السكري نمط ٢ مثل الخلل في إفراز الانكريتين، وهي هرمونات تصنع في الأمعاء وتحرّض إفراز الأنسولين كاستجابة لتناول الطعام، وتؤثر فقط عندما يكون تركيز الغلوكوز فوق المستوى الطبيعي، وهي تنقص عند مرضى الداء السكري نمط ٢[٢٧،٢٨،٢٩].

إذاً الداء السكري نمط ٢ هو مرض مترقي، وغالباً ما يترافق باضطرابات أخرى مثل ارتفاع الضغط الشرياني، ارتفاع تركيز الكولسترول منخفض الكثافة LDL، انخفاض تركيز الكولسترول مرتفع الكثافة HDL، وهذا كلّه يزيد في عوامل الخطورة القلبية الوعائية، ويسمّى هذا المعقّد السريري المتلازمة الاستقلابية[٣٠].

يظهر الشكل (١) الفيزيولوجيا المرضية الأساسية للداء السكري نمط ٢



شكل ١ يوضّح الفيزيولوجيا المرضية الأساسية للداء السكري نمط ٢

▪ عوامل الخطر الأساسية[31]:

- يجب أن يتمّ التحرّي عن سكر الدم عند البالغين الذين لديهم زيادة وزن عندما يكون مشعر كتلة الجسم BMI ≥ 25 كغ/م^{٢} مع وجود عوامل خطر إضافية:

١. قلة النشاط الفيزيائي.
٢. وجود قصة عائلية للداء السكري نمط ٢ خاصة عند الأقرباء من الدرجة الأولى.
٣. وجود قصة سابقة لعدم تحمل الغلوكوز IGT أو عدم تحمل الغلوكوز الصيامي IFG أو كان HbA1c ≥ 5,7%.
٤. وجود ارتفاع ضغط شرياني ≥ ١٤٠/٩٠ مم ز، أو الذين يتناولون خافضات الضغط الشرياني.
٥. وجود خلل في شحوم الدم (مستوى HDL<35 مغ/دل و/أو مستوى شحوم الدم > ٢٥٠ مغ/دل).
٦. وجود قصة سابقة لداء سكري حملي GDM أو ولادة سابقة لطفل عرطل > 4 كغ.
٧. عند النساء في حال وجود قصة مبيض متعدد الكيسات (PCOs).
٨. عند مجموعات عرقية معينة ذوي خطورة عالية (أمريكيين من أصل إفريقي، الأمريكيين الأصليين، اللاتينيين، سكّان جزر المحيط الهادي).
٩. وجود حالات أخرى مترافقة مع المقاومة للأنسولين مثل البدانة الشديدة – شواك أسود.
١٠. وجود قصة سابقة لحادث وعائي دماغي CVD .

- في حال غياب عوامل الخطر السابقة يجب البدء بالتحرّي عن الداء السكري من عمر ٤٥ سنة.

- إذا كانت النتائج طبيعية، يجب إعادة الاختبارات كل ٣ سنوات على الأقل مع الأخذ بعين الاعتبار وجود عوامل الخطر السابقة وإجراء التحاليل بتواتر أكبر في حال وجودها.

▪ الأعراض والعلامات:

تبدأ أعراض وعلامات الداء السكري نمط ٢ بشكل تدريجي عادةً على عكس النمط الأول للداء السكري الذي غالباً ما يبدأ بشكل مفاجئ.

في المراحل الباكرة لهذا النمط لا يكون فرط سكر الدم شديداً لدرجة أن المريض لا يلاحظ أيّ من الأعراض الكلاسيكية وقد يبقى بدون تشخيص لعدة سنوات، ولكن لسوء الحظ هؤلاء المرضى معرّضون لزيادة خطورة تطور اختلاطات الأوعية الدقيقة والكبيرة، حيث وُجد أن واحد أو أكثر من هذه الاختلاطات تكون موجودة عند ٥٠% من المرضى تقريباً عند التشخيص[32،٣٣].

تتضمن الأعراض التي يمكن أن يعاني منها المريض: بوال و سهاف و نهم للطعام، ضعف عام أو تعب عام، تشوش رؤية، جلد جاف ونقص وزن بالرغم من الشهيّة الجيدة، خدر أو ألم حارق في الطرفين السفليين أو العلويين أو أجزاء أخرى من الجسم، تبدلات مزاجية أو اكتئاب، انتانات متكررة مثل التهابات الطرق البولية والانتانات الجلدية والتناسلية، بطء في التئام الجروح[٣٤].

▪ معايير التشخيص:

اعتبرت الجمعية الأمريكية للداء السكري American Diabetes Association (ADA) أيّ ممايلي من معايير تشخيص الداء السكري[٣١]:

١. الخضاب الغلوكوزي HbA1c ≥ 6,5. أو
٢. مستوى سكر دم صباحي (FPG) ≥ 126 مغ/دل (٧ ميلي مول /ل) ويجرى بعد فترة صيام ٨ ساعات على الأقل. أو
٣. اختبار تحمل الغلوكوز (OGTT): مستوى سكر الدم بعد ساعتين من تناول ٧٥ غ من السكر ≥ ٢٠٠ مغ/دل (١١,١ ميلي مول/ل). أو
٤. سكر دم عشوائي ≥ ٢٠٠ مغ/دل عند مرضى عرضيين أو نوبة فرط سكر دم.

- في عام ٢٠٠٩، أقرّت لجنة الخبراء الدوليين International Expert Committee وهي تتضمّن ممثلين من الجمعية الأمريكية للداء السكري American Diabetes Association (ADA) والاتحاد الفدرالي العالمي للداء السكري The International Diabetes Federation (IDF) والجمعية الأوروبية لدراسة الداء السكري The European Association For The Study of Diabetes (EASD) إمكانية استخدام اختبار الخضاب الغلوكوزي HbA1c في تشخيص الداء السكري على أن يكون ≥ 6,5%، ووافقت ADA عليه في عام ٢٠١٠[٨،٣٥].

- عند عدم إثبات التشخيص يجب أن تعاد الاختبارات ١-٣ التشخيصية، ومن المفضّل إعادة نفس الاختبار للتأكيد[٣١].
- في حال وجود اختبارين مختلفين ايجابيين يكون التشخيص مؤكّداً[٣١].

▪ الاختلاطات Complications:

تعتبر الاختلاطات المزمنة شائعة الحدوث في كل أنماط الداء السكري، وتتضمن[٣٦]:

- اختلاطات الأوعية الدقيقة (Microvascular Complications)[٣٢]:
  A. اعتلال الشبكية السكري Diabetic Retinopathy: مع فقد تدريجي للرؤية.
  B. اعتلال الكلية السكري Diabetic Nephropathy: وينتهي بالقصور الكلوي.
  C. الاعتلال العصبي السكري Diabetic Neuropathy: مع خطر تطوّر قرحات القدم والبتر ومفصل شاركو واعتلال الجهاز العصبي الودّي.
- اختلاطات الأوعية الكبيرة (Macrovascular Complications):
  A. الداء الشرياني الإكليلي (Coronary artery disease).
  B. الداء الشرياني المحيطي (Peripheral arterial disease).
  C. الداء الوعائي الدماغي (Cerebrovascular disease).
- اختلاطات أخرى:
  A. معديّة معويّة (خزل المعدة، إسهال).
  B. بوليّة تناسليّة (اعتلال بولي، خلل الوظيفة الجنسيّة).
  C. جلديّة.
  D. انتانات متكررة.
  E. ساد.
  F. زرق.
  G. أمراض ما حول السن

كما أن فرط سكر الدم يؤدي إلى[٣١،٣٧،٣٨]:

١. إدرار حلولي (Osmotic diuresis).
٢. اضطراب توازن سوائل وشوارد الجسم.
٣. سبات فرط التناضح (Hyperosmolar nonketonic coma).
٤. تقويض العضلات الهيكليّة.
٥. تأخّر اندمال الجروح.
٦. تبدّلات في الوظيفة الخثاريّة في الجسم.
٧. اضطراب في الوظيفة المناعيّة.
٨. زيادة العرضة للأخماج.
٩. زيادة خطورة الوفاة ما حول العمل الجراحي.

- يمكن للضّبط الجيّد للداء السكري أن يساعد في الوقاية أو تأخير حدوث الاختلاطات الجديّة كما ينقص الوفيّات[٣٩].
- كما أوضحت الدراسات (UKPDS , DCCT) أن السيطرة على سكر الدم وتحقيق مستوى A1C أقرب ما أمكن من الطبيعي يقلّل من الإصابة بالاختلاطات الوعائية الدقيقة[٣٣،٤٠].

▪ العلاج Treatment :

أصبح تدبير فرط سكر الدم في الداء السكري نمط ٢ معقّداً بشكل متزايد، وإلى حدّ ما مثير للجدل، ويعود ذلك إلى اتّساع مجموعات المعالجات الدوائية المتاحة حالياً، وازدياد القلق بشأن تأثيراتها غير المرغوبة المحتملة والشكوك الحالية المتعلّقة بمنافع الضبط المحكم لسكر الدم على اختلاطات الأوعية الكبيرة[٤١،٤٢،٤٣،٤٤].

أهداف المعالجة:

تعتمد درجة ضبط سكر الدم على[٣١]:

١. عمر الداء السكري.
٢. العمر المتوقّع للمريض.
٣. الاضطرابات المرافقة للداء السكري.
٤. الاختلاطات القلبية الوعائية الموجودة.
٥. تواتر وشدة نوب نقص سكر الدم.
٦. اعتبارات أخرى خاصة بكل مريض.

وبذلك تكون أهداف ضبط سكر الدم هي[٣١]:

✓ HbA1c ≤ 7%.

أوصت الجمعية الأمريكية للداء السكري (ADA) بضرورة خفض الخضاب الغلوكوزي HbA1C إلى ما دون ٧% في معظم المرضى البالغين غير الحوامل بغية إنقاص اختلاطات الأوعية الدقيقة، ويمكن أن يتمّ ذلك بالوصول إلى أرقام سكر دم وسطية تتراوح بين ١٥٠-١٦٠ مغ/دل (٨,٣- ٨,٩ ميلي مول /ل) وينبغي أن يبقى سكر الدم على الريق وقبل الوجبات دون ١٣٠ مغ/دل (٧,٢ ميلي مول/ل) وبعد الطعام دون
١٨٠ مغ/دل (< ١٠ ميلي مول /ل).

يمكن اعتماد قيم خضاب غلوكوزي أكثر صرامة (٦- ٦,٥%) عند مرضى منتقين (عمر الداء السكري لديهم قصير- العمر المتوقّع لهم طويل - ليس لديهم مرض قلبي وعائي مهم) وخاصة إذا حقّقنا ذلك بدون حدوث نوب نقص سكر دم شديدة أو تأثيرات غير مرغوبة أخرى أثناء المعالجة[٤٥،٤٦].

وعلى العكس من ذلك يمكن القبول بقيم خضاب غلوكوزي أعلى من الهدف (٧,٥- ٨%) عند المرضى الذين لديهم نوب نقص سكر دم شديدة أو الذين لديهم اختلاطات متقدمة وعند المرضى ذوي العمر المتوقّع قصير الأمد[٤٥،٤٧].

- ✓ سكر الدم الصيامي ٧٠-١٣٠ مغ/دل (٣,٩-٧,٢ ميلي مول/ل).
- ✓ سكر الدم بعد الوجبات < ١٨٠ مغ/دل.

خيارات المعالجة:

يجب أن يساهم ضبط سكر الدم في تجنّب أعراض فرط الحلولية لفرط سكر الدم وتجنّب عدم الاستقرار في غلوكوز الدم ومنع أو على الأقل تأخير المضاعفات من دون حدوث تأثيرات غير مرغوبة تعكر صفو الحياة[٤٨].

❖ تعديل نمط الحياة: يجب أن يتلقى مرضى الداء السكري تثقيفاً حول أهمية الحمية الغذائية والتمارين الرياضية، حيث يجب التنبيه إلى ضرورة تناول الأغذية الغنية بالألياف والفقيرة بالدّسم وتجنّب الأغذية الغنية بالطاقة والدّسم المشبعة[٤٩،٥٠].
كما أظهرت التمارين الرياضيّة فائدة في الوقاية من الداء السكري وفي تحسين ضبط السكر لأنها تزيد الحساسية للأنسولين، كما تساعد في تخفيض الوزن والضغط الشرياني وتحسين عمل العضلة القلبية وتخفيض الشحوم الثلاثيّة بالإضافة إلى رفع الكولسترول عالي الكثافة HDL، ولذلك يجب ممارسة ما يقارب ١٥٠ دقيقة أسبوعياً من الرياضة الخفيفة إلى المتوسطة الشدة، حيث أكّدت الجمعية الأمريكية للداء السكري(ADA) أن فقد ٥-٧ % من الوزن بغضّ النظر عن الوزن الحالي يحسّن المقاومة للأنسولين وضبط السكر كما يترافق مع إنقاص الوفيات[٥١،٥٢،٥٣،٥٤،٥٥].

❖ خافضات سكر الدم:

- ➢ يبقى الميتفورمين الخط الأول الأكثر استخداماً بشكل واسع، سنأتي على ذكره بالتفصيل لاحقاً.
- ➢ تعتبر مركبات السلفونيل يوريا أقدم محرّضات الأنسولين حيث استخدمت في معالجة الداء السكري منذ عام ١٩٤٢ وهي تحتاج إلى خلايا β وظيفية من أجل تأثيرها الخافض لسكر الدم حيث تحرّض إفراز الأنسولين منها. وفي حين أنها فعّالة في ضبط مستويات سكر الدم إذ تؤدي إلى تخفيض A1C بمقدار ١-٢ %، إلا أنّ استعمالها يترافق مع زيادة وزن بسيط وإمكانية إحداث نوب نقص سكر دم، بالإضافة إلى زيادة معدّل الفشل الثانوي بسبب تدهور وظيفة خلايا β التدريجي كما أظهرت بعض الدراسات[٥٦،٥٧،٥٨،٥٩].
- ➢ كما تعدّ مركبات الغلينايد من محرّضات إفراز الأنسولين قصيرة الفعل مع إمكانية إحداث نوب نقص سكر دم أقل من السلفونيل يوريا، ولكنّها يجب أن تعطى بتواتر أكبر منها[٦٠].
- ➢ تحسّن مركبات التيازوليدينديون TZDS من حساسية العضلات الهيكلية للأنسولين وتنقص إنتاج الغلوكوز من الكبد، دون أن تزيد من إحداث نوب نقص سكر الدّم ويمكن أن تكون أكثر تحمّلاً من السلفونيل يوريا والميتفورمين[٥٩،٦٢،٦١].

ويعتبر البيوغليتازون الدّواء الوحيد الذي يستخدم من هذه المجموعة في الوقت الحالي ولكن يمكن أن يسبّب تأثيرات جانبيّة غير مرغوبة مثل أمراض قلبيّة وعائيّة، مع زيادة خطورة تطوّر سرطان المثانة، بالإضافة إلى كسب الوزن واحتباس السوائل التي تقود إلى الوذمة و/أو قصور القلب عند الأشخاص المؤهّبين مع زيادة خطر كسور العظام[٦٣،٥٩،٦٤].

أما الروزغليتازون فلم يعد يستعمل بسبب زيادة خطر حدوث احتشاء العضلة القلبية[٦٤].

- ظهرت حديثاً زمرة دوائية تعتمد على جهاز الانكريتين، تحاكي شادّات مستقبل GLP-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor) داخلي المنشأ وبالتالي تحرّض إفراز الأنسولين البنكرياسي المحَرّض بالغلوكوز ويثبّط إفراز الغلوكاغون ويبطئ إفراغ المعدة وينقص الشهيّة، وبذلك تكمن فائدتها الرئيسية في إنقاص الوزن الذي قد يكون بسيطاً في معظم المرضى ولكن يمكن أن يكون مهمّاً عند البعض، كما أنّها لا تسبّب نوب نقص سكر الدم[٦٥،٦٦].

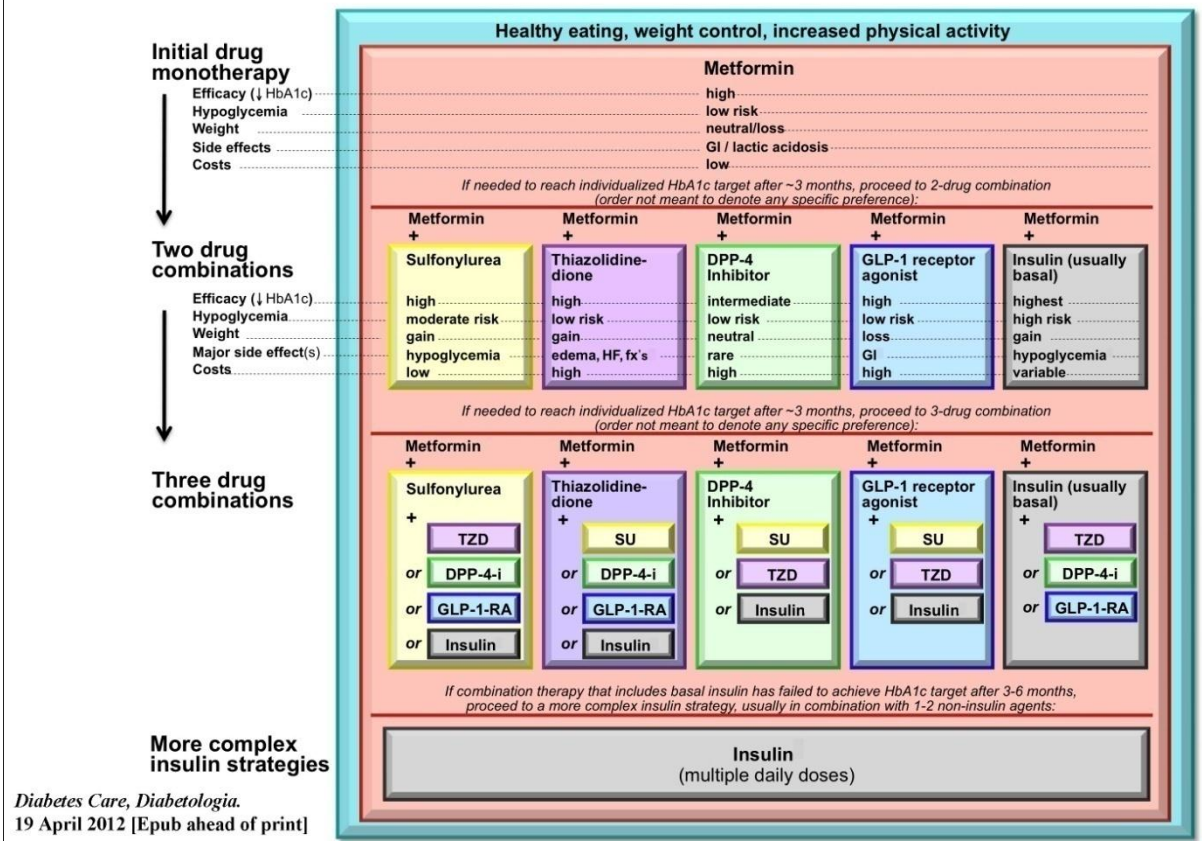
أكثر التأثيرات الجانبية لهذه الزمرة هي الغثيان والإقياء والتي تميل إلى التناقص مع مرور الوقت، مع وجود قلق مهم من زيادة خطورة حدوث التهاب بنكرياس[٦٦].

- تعزّز مثبّطات دي ببتيل ببتيداز ٤ DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) الفموية التراكيز الدورانية ل GLP-1 الفعّال وGIP. وتقوم بفعلها الأساسي عن طريق تنظيم إفراز الأنسولين والغلوكاغون، وتعتبر هذه المركبات محايدة من ناحية الوزن وأيضاً لا تسبب نوب نقص سكر الدم[٦٦،٦٧].
- هناك مركبان يستخدمان بشكل غير شائع في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا هما مثبّطات ألفاغلوكوزيداز التي تنقص امتصاص الكربوهيدرات من الأمعاء وبالتالي تقلل ارتفاع سكر الدم بعد الوجبات[٦٨،٦٩]، و Colesevelam والذي تعتبر آليّة عمله الخافضة لسكر الدم غير واضحة ولكنّه يخفّض مستوى الكولسترول LDL، ولكلّ منهما تأثيرات غير مرغوبة أشيعها تطبّل البطن بالنسبة للأول والإمساك بالنسبة للثاني[٦٦،٧٠].
- يستعمل البروموكريبتين وهو من شادّات الدّوبامين في الولايات المتحدة كخافض لسكر الدم، ولكن تبقى آلية تأثيره ودوره غير واضحين تماماً[٧١].
- يحتفظ ب Pramlintide وهو شادّ للأميلين للمرضى المعالجين معالجة مكثفة بالأنسولين خاصة عند النمط الأول لأنه ينقص انحرافات سكر الدم بعد الوجبات بتثبيطه إنتاج الغلوكاغون ويبطئ إفراغ المعدة[٧٢].
- وأخيراً، تصبح المعالجة بالأنسولين ضرورية بسبب التّدهور المترقّي لوظيفة خلايا β البنكرياسية والذي يميّز الداء السكري نمط ٢، ولكن هؤلاء المرضى لا يحتاجون إلى المعالجة المكثفة التي يحتاجها النمط الأول بسبب بقاء بعض إفراز الأنسولين الدّاخلي حتى مراحل متأخّرة من المرض.

وبشكل مثالي، إن الهدف الأساسي لاستعمال الأنسولين هو خلق مستوى غلوكوز طبيعي ما أمكن دون حدوث زيادة في الوزن أو نوب نقص سكر الدم[٧٣،٧٤،٧٥].

- وفي النّهاية فإن المشاركة الدوائيّة غالباً ضرورية لتحقيق ضبط مثالي للغلوكوز، حيث يمكن أن يعطى الميتفورمين بالمشاركة مع السلفونيل يوريا، الأنسولين، الغليناید، مثبطات α غلوكوزيداز، التيازوليدينديون، اكزيناتيد ومثبّطات DPP-4[٧٦].

الشكل ٢ يظهر خيارات العلاج الأساسيّة للداء السكري نمط ٢



الشكل ٢ يظهر خيارات العلاج الأساسيّة للداء السكري نمط ٢

▪ الإنذارPrognosis:

يرتبط إنذار المرضى السكريين بدرجة ضبط سكر الدم، حيث أظهرت UKPDS أن ارتفاع سكر الدم المزمن يترافق مع زيادة خطورة حدوث اختلاطات الأوعية الدقيقة، وبذلك يمكن أن يموت مريض السكري بمعدّل ٥-١٠ سنوات أبكر من الأشخاص غير المصابين بالداء السكري بسبب الاختلاطات القلبية الوعائية، والتي تعتبر السبب الرئيسي للوفيات عند مرضى الداء السكري[٣٣،٧٧].

وفي دراسة عام ٢٠٠٩ اعتبر الدّاء السكري السبب السّابع المؤدّي للوفاة في الولايات المتحدة الأمريكية، حيث يقدّر معدل الوفيات عند المرضى السكريين أعلى بمرتين من أقرانهم غير السكريين من نفس العمر، كما تبين أن حوالي ٥٠ – ٨٠% من السكريين يموتون بسبب الأمراض القلبية الوعائية[٧٨،٧٩،٨٠].

أظهرت Cohort Study أنّ إنقاص ١% من مستوى الخضاب الغلوكوزي HbA1c يترافق مع تخفيض حدوث احتشاء العضلة القلبية بنسبة ١٤% وحدوث اختلاطات الأوعية الدقيقة بنسبة ٣٧%، بالإضافة إلى ضرورة معالجة ارتفاع الضغط الشرياني واضطرابات شحوم الدم وهذا يحسّن من الاختلاطات الوعائية الكبرى[٨١،٨٢].

٢. الميتفورمين كمعيار ذهبي في المعالجة:

▪ اكتشاف الميتفورمين:

بدأ العمل عام ١٩٢٠ للتعرّف غلى البيغوانيدات، حيث تم تصنيعها لأول مرة من قبل Werner and Bell في ايرلندا عام ١٩٢٢، ومن ثمّ تمّ اكتشاف الميتفورمين على يد الفرنسيين من خلال عمل د.جان ستيرن Dr. Jean Sterne مع زملائه عام ١٩٥٧ وقد استخدم كخافض سكر دم فموي، وهو مشتق من خلاصة الليلك الفرنسي من عائلة دوائية تدعى غوانيدين ويسمى دي ميتيل بيغوانيد Dimethyl biguanide، وقد شكّل هذا الاكتشاف الأساس لتجارب ودراسات سريرية على التطبيقات العلاجية للبيغوانيد.

منع الميتفورمين من دخول أمريكا عام ١٩٧٧ بسبب العديد من الوفيات الناجمة عن الحماض اللبني التي سبّبها استخدام أخويه الفينفورمين والبوفورمين حيث تمّ سحبهما من الأسواق عام ١٩٧٠ بسبب تأثيراتهما السميّة المتعلقّة بالحماض اللبني، ثم عاد الميتفورمين مرة ثانية للسوق الأمريكية في آذار عام ١٩٩٥ وأصبح خلال فترة قصيرة واحد من أكثر الأدوية استخداماً حول العالم[٨٣،٨٤،٨٥،٨٦].

▪ الحرائك الدوائية للميتفورمين:

يشكّل التوافر البيولوجي للميتفورمين ٥٠-٦٠ %، ويتراوح نصف عمره في البلاسما بين ١,٥-٥ ساعات. يُمتص من الأمعاء الدقيقة بشكل رئيسي، ومع أن الطعام يُنقص من امتصاصه إلا أنه يُنصح بتناوله بعد الوجبة للتخفيف من آثاره الهضمية، ويصل إلى تركيزه الأعظمي بعد ساعتين من الجرعة الفموية، ويُخزّن في جدران الأمعاء الدقيقة والغدد اللعابيّة بالإضافة إلى الكلية.

لا يُستقلب الميتفورمين في الجسم ولا يرتبط ببروتينات البلاسما، ويطرح بدون أي تبدلات عن طريق الكلية بشكل رئيسي عن طريق الترشيح والإفراز الأنبوبي الفعال، لذلك يمكن أن يخزّن بشكل كبير في القصور الكلوي[٦١،٨٧].

▪ آليّة تأثير الميتفورمين:

الآليّة الجزيئيّة لفعل الميتفورمين غير معروفة بشكل تام حتى الآن، حيث يفعِّل الميتفورمين على المستوى الخلوي الأدينوزين أحادي الفوسفات المفعَّل AMPK (AMP-activated Protein Kinase) بشكل غير مباشر من خلال تعطيل المعقد I داخل المتقدّرات مما يؤدّي إلى نقص تصنيع ATP وزيادة معدّل AMP/ATP الخلوي، وبالتّالي زيادة المستويات داخل الخلويّة ل AMP، الذي يفعِّل AMPK وهو المسؤول عن تنظيم الإستقلاب الخلوي، وبالتالي تخفيض مستويات شحوم وغلوكوز المصل[٨٨،٨٩،٩٠].

◊ يعتبر الميتفورمين فعّال فقط بوجود الأنسولين وتأثيراته الأساسيّة هي[٦١،٩١،٩٢،٩٣،٩٤]:

- ينقص إنتاج الغلوكوز من الكبد وبالتالي ينقص سكر الدم الصيامي.
- ينقص المقاومة للأنسولين وبخاصة في الكبد والعضلات الهيكلية و بالتالي ينقص سكر الدم بعد الوجبات.
- لا يزيد مستوى الأنسولين في الدم وبالتالي لا يسبّب نقص سكر الدم (إلا بحالات قليلة ويكون نقص سكر دم معتدل) بعكس خافضات سكر الدم الأخرى التي تزيد إفراز الأنسولين.

- ينقص امتصاص الغلوكوز المعوي.
- يزيد الحساسية للأنسولين وبالتالي يزيد قبط الغلوكوز من قبل الأنسجة المحيطيّة (مثل العضلات والكبد) وخاصّة بعد الوجبات.
- يمنع انحلال النسيج الشحمي وبالتالي يخفّض مستويات الحموض الدسمة الحرة وينقص الركائز التي تستخدم في استحداث السكر.
- يزيد من تعبير مورثة GLUT1.

▪ الآثار الجانبيّة للميتفورمين:

❖ أكثر التأثيرات الجانبية حدوثاً هي الأعراض المعديّة المعويّة التي تتضمّن إسهال – نقص شهية خفيف - غثيان – انزعاج هضمي - نفخة وطعم معدني في الفم وهي شائعة وتصيب ١-٣٠% من المرضى، وتكون هذه الأعراض عادة خفيفة وعابرة وعكوسة بعد إنقاص الجرعة أو إيقاف تناول الدواء، ونادراً ما تؤدّي إلى التوقّف عن العلاج حيث أظهرت الدّراسات السريريّة أن فقط ٥% من المرضى توقّفوا عن تناوله بسبب تأثيراته الهضميّة، وللتخفيف منها ينصح بتناوله أثناء تناول الطعام أو بعد الوجبة مباشرة والبدء بجرعات صغيرة تزاد تدريجياً حسب تحمّل المريض أو استخدام مستحضرات الميتفورمين البطيئة التحرّر، بالإضافة إلى أن هناك علاقة واضحة بين جرعة الميتفورمين وتأثيره وبذلك تكون الجرعة الأكثر تأثيراً هي ٢٠٠٠ مغ/اليوم، ويؤدّي رفع الجرعة إلى ٣٠٠٠ مغ/اليوم إلى تخفيض سكر الدم حوالي ٥% فقط بينما تزيد الأعراض الهضمية المزعجة[٦١،٧٦،٩٥،٩٦،٩٧].

❖ ومن أكثر الآثار الجانبية خطورة هي الحماض اللبني وهو نادر لحسن الحظ ٠ – ٠,٠٨٤ حالة/١٠٠٠ من المرضى، ولكنّه شائع الحدوث مع الفينفورمين الذي سحب من الأسواق لهذا السّبب، أعراضه غير نوعية وتتضمّن قهم، غثيان، اقياء، ألم بطني، نوام، فرط تهوية، هبوط ضغط شرياني. ولتقليل خطورة حدوثه لا بد من مراعاة مضادات استطباب استخدام الميتفورمين[٥٨،٩٨،٨٦].

❖ ومن الآثار الجانبية الهامّة والذي غالباً ما يُنسى ولا يُبحث عنه روتينياً عند المعالجة بالميتفورمين هو حدوث عوز Vit B12، وسنتطرق إليه بشيء من التفصيل.

▪ مضادات استطباب استخدام الميتفورمين[٩٩]:

١. القصور الكلوي (تصفية الكرياتينين ٦٠ مل/د أو كرياتينين المصل > ١,٤ عند النساء و > ١,٥ عند الرجال[١٠٠]).
٢. الأمراض الكبدية الشديدة.
٣. التهاب البنكرياس.
٤. الكحولية.
٥. حالات نقص الأكسجة.
٦. الأمراض التنفسيّة.
٧. قصور القلب درجة III و IV.
٨. الصدمة الوعائية القلبية.

٩. الحماض الاستقلابي، الحماض الخلّوني السكري.
١٠. ما حول الجراحة وبعدها.
١١. العمر المتقدّم، سوء التّغذية.

- **عوز Vit B12 (الكوبالامين):**

تعتبر المنتجات الحيوانيّة المصدر الوحيد للكوبالامين مثل اللحوم، ثمار البحر ومشتقّات الألبان والبيض، وتتراوح الحاجة اليومية الموصى بتناولها من الكوبالامين بين ٦-٩ مكغ يومياً، ويشكّل مخزون الجسم منها ٢-٥ مغ يتوضّع نصفها تقريباً في الكبد، وكنتيجة لذلك يحتاج حدوث عوز Vit B12 إلى سنوات لكي يتطوّر بعد نقص امتصاصه المعوي[١٠١،١٠٢].

استقلاب Vit B12:

يحرّر الكوبالامين الغذائي المرتبط بالبروتين في المعدة بوجود الحمض والببسين ثم يرتبط بسرعة بالعامل R (البروتين الرابط للكوبالامين) في العصارة المعدية، وهو لا يُمتص ولكن يُحرّر الكوبالامين من ارتباطه بالبروتين R في الوسط القلوي البنكرياسي بواسطة البروتياز البنكرياسية في العفج ثم يرتبط بسرعة بالعامل الداخلي (IF) المنتج من المعدة، وهو غليكوبروتين له ألفة عالية للكوبالامين.

يرتبط المعقّد العامل الدّاخلي-الكوبالامين بمستقبل خاص في اللّفائفي ثم يُمتص في عملية تحتاج للطّاقة، ولا زالت هذه العملية غير مفهومة بشكل كامل[١٠٣،١٠٤].

وبهذا يعتمد امتصاص الكوبالامين على ٥ عوامل[١٠٢،١٠٥]:

١. امتصاصه من الغذاء بشكل كافٍ.
٢. الحمض والببسين المعدي لتحرير الكوبالامين من ارتباطه بالبروتين.
٣. إفراز العامل الدّاخلي الوظيفي من قبل الخلايا الجداريّة المعديّة لربط الكوبالامين.
٤. البروتياز البنكرياسي لتحرير الكوبالامين من ارتباطه بالعامل R.
٥. مستقبلات العامل الدّاخلي-الكوبالامين الوظيفيّة المعويّة.

يدخل الكوبالامين إلى البلاسما مرتبطاً ب ٣ نواقل (Transcobalamins): TC I، TC II، TC III، حيث يرتبط حتى ٨٠% منه ب TC I و TC III وهي ليس لها دوراً محدّداً في استقلاب الكوبالامين، بينما المعقّد TC II- كوبالامين فهو مهمّ من الناحية الفيزيولوجيّة، وله نصف عمر ٦-٩ دقائق ويرتبط إلى مستقبلات نوعيّة على الغشاء الخلوي، ومنها ينتقل إلى الخلايا وهنا يستقلب إلى نوعين من تمائم الأنزيمات هما أدينوزيل- كوبالامين و ميتيل- كوبالامين[١٠٥].

الدور الفيزيولوجي للكوبالامين:

يدخل Vit B12 في تصنيع DNA المطلوب للترميم الخلوي والإنتاج الطبيعي للكريّات الحمراء، وهو يقي من التّعب، الأمراض القلبيّة الوعائيّة، ألزهايمر، الاكتئاب و اضطرابات المزاج، ولهذا يسبّب عوزه فقر دم عرطل الذي يتصف بكبر حجم خلايا الدّم الحمراء وفرط تحبّب العدلات، بسبب عدم التّواقت بين

نضج السيتوبلاسما والنّواة، ويمكن أن يلتبس فرط الخلويّة وخلل تنسّج نقي العظم مع علامات اللّوكيميا الحادّة. كما أنّ تكوّن الكريّات الحمراء غير المجدي يسبّب انحلال الدّم داخل النّقي وهو بذلك يشبه فقر الدّم الانحلالي باعتلال الأوعية الدقيقة[١٠٦،١٠٧،١٠٨،١٠٩].

كما يعتبر ضرورياً لتكوّن وتطوّر النّخاعين في الجهاز العصبي المركزي والحفاظ على وظيفته الطبيعيّة، وبالتّالي يمكن أن يسبّب العوز إزالة النّخاعين من العمود الظهري والرقبي والجانبي للنخاع الشوكي، ومن الأعصاب القحفيّة والمحيطيّة، والمادّة البيضاء في الدّماغ. وأظهرت التّحاليل الفيزيولوجيّة المرضيّة حدوث تنكّس إسفنجي ناجم عن فقد النّخاعين ويمكن أن يرى هذا التنكّس بالتّصوير بالرنين المغناطيسي، ولأسباب غير واضحة ترتبط شدّة فقر الدّم العرطل بشكل عكسي مع درجة خلل الأداء العصبي، وبالتالي يسبّب اعتلال أعصاب الذي يبدأ من الخدر ونقص الحس المحيطي إلى تبدلات في المزاج وتنكّس تحت حاد في النخاع الشوكي وخرف، وهنا يجب الانتباه إلى أنّ هذه الأعراض غالباً ما تُنسب خطأً إلى التقدّم في العمر و تهمل إمكانية ترافقها مع الأعواز الغذائية المترافقة مع بعض الأدوية مثل الميتفورمين[١١٠،١١١،١١٢،١١٣].

أسباب عوز Vit B12 [١١٤،١١٥،١١٦،١١٧]:

١. سوء الامتصاص الشّديد:
   I. فقر الدم الوبيل (التهاب معدة ضموري مناعي ذاتي).
   II. قطع المعدة الكلّي أو الجزئي.
   III. المجازات المعديّة أو جراحات إنقاص الوزن الأخرى.
   IV. أمراض الأمعاء الالتهابيّة والذرب الاستوائي.
٢. سوء الامتصاص الخفيف:
   I. سوء امتصاص Vit B12.
   II. التهاب المعدة الضموري الخفيف.
   III. العلاج بالميتفورمين.
   IV. تناول مضادات مستقبلات الهيستامين H2 أو مثبّطات مضخّة البروتون لفترة زمنيّة طويلة.
٣. العوز الغذائي:
   I. البالغين: عند النباتيّين.
   II. الرضّع: الإرضاع الوالدي لأمّهات لديهنّ عوز Vit B12.
   III. الأطفال: الإصابة بأمراض مشابهة للأمراض المسبّبة عوز عند البالغين.

الفيزيولوجيا المرضية لعوز Vit B12 المتعلّق بالميتفورمين:

دُرست العلاقة بين العلاج بالميتفورمين وتطوّر العوز في العديد من الدّراسات و على فترات زمنية مختلفة ومع ذلك بقيت آلية حدوثه غير مفهومة بشكل كامل[١١٨].

يحدث عند مرضى الدّاء السكري نمط ٢ بطء في حركيّة الأمعاء مما يسبّب فرط نمو جرثومي وسوء امتصاص Vit B12، وقد تبيّن أن الميتفورمين لا يبدّل في زمن العبور المعوي، كما أنه لا توجد دراسات

أثبتت أنّه يسبّب فرط نمو جرثومي معوي، إلا أنّه يؤثر في عمل الغشاء القاعدي لخلايا اللّفائفي المعتمد على الكالسيوم في امتصاص المعقّد (العامل الدّاخلي – Vit B12) من قبل مستقبلات الغشاء مما يسبّب عوز Vit B12 والذي يمكن أن يكون عكوساً بتناول مركّبات الكالسيوم الفموي وهذا ما يدعم هذه النظريّة، وتعتبر هذه الآليّة هي الآليّة الأكثر وضوحاً[١١٣،١١٩].

يُنقص الميتفورمين الامتصاص المعوي ل vit B12 بمقدار ٣٠% عند ٣٠% من المرضى ويُخفِّض تركيزه عند ٥-١٠ % ولكنه لا يسبّب فقر دم عرطل إلا عند أقل من ١%، وهذا يرتبط مع جرعة ومدّة العلاج، حيث يزداد مع جرعة ١ غ ميتفورمين متناولة في اليوم ولمدّة > ٣ سنوات من المعالجة[١١٨،١٢٠].

حيث أثبتت دراسات متعدّدة حديثة العلاقة بين الميتفورمين وعوز Vit B12، فقد أظهرت دراسة أجريت عام ٢٠١٠ أن الميتفورمين يترافق مع عوز Vit B12 بنسبة ١٩% بالمقارنة مع البلاسيبو وذلك بعد ٤ سنوات من المعالجة[١١٥].

كما أنّ هناك العديد من الدّراسات العشوائيّة الأخرى التي سجّلت نقصاً في مستويات Vit B12 يتراوح بين ٩% و ٥٢% مترافقة مع العلاج بالميتفورمين[١١٣،١٢١،١٢٢].

ولهذا يعتبر انتشار عوز Vit B12 بين مرضى الداء السكري نمط ٢ المعالجين بالميتفورمين المتزايد جدير بالاهتمام.

الأعراض:

قد لا يتظاهر عوز Vit B12 بأعراض إذا كان فقر الدّم خفيفاً، أو قد تكون الأعراض بسيطة.

تتضمّن أعراض وعلامات فقر الدم: تعب عام غير مفسّر، نقص شهيّة، إسهال أو إمساك، ضعف، دوخة، هياج، قصر في التنفس وألم صدر خاصة بعد الجهد، وقد نجد شحوب جلد، هشاشة أظافر، برودة أطراف، عدم انتظام ضربات القلب أو تسرّع قلب، صداع، قد نجد اضطرابات جنسية وظيفيّة، اضطرابات في التركيز، أو اضطرابات نفسيّة[١٢٣،١٢٤].

وأكثر الأعراض نموذجيّة لعوز Vit B12 تتضمن تورّم واحمرار في اللّسان و نزف لثّة.

أمّا أعراض الأذيّة العصبيّة المسَبّبة بالعوز والتي تظهر بعد فترة طويلة من الزّمن فتتضمّن خرف وتغيّرات في المزاج في الحالات الشديدة، اكتئاب، اختلال التّوازن وخدر ونمل في الأطراف[١٢٥].

التشخيص:

يعتبر تشخيص عوز Vit B12 تحدّي للأطباء إذ أن معايرة Vit B12 المصلي بمفرده لا يعكس وجود العوز دائماً، فهو محدود الحساسيّة والنوعيّة، كما أن السلبيّة والايجابيّة الكاذبة شائعة (تحدث عند ٥٠% من الاختبارات)، ولذلك يعتبر معايرة مستوى HoloTC (Holotranscobalamin) وهو الجزء الفعّال بيولوجيّاً لVit B12 ويعتبر انخفاضه المشعر الأبكر لحالة العوز ويشير إلى نفاذ مخزون Vit B12 من الجسم، و MMA (Methylmalonic acid) وهو المشعر الوظيفي ل Vit B12 ويعتبر ارتفاعه أكثر نوعيّة وحساسيّة لحالة العوز من عيار Vit B12 بمفرده[١٢٦،١٢٧].

كما يجرى تعداد عام وصيغة وتعداد الشبكيّات وLDH المصل ودراسة اللطاخة الدّمويّة، واختبار شيلينغ وهو لم يعد يستخدم كثيراً[١٢٥].
ويجرى اختبارات أخرى لتحديد سبب العوز مثل أضداد العامل الدّاخلي أو أضداد الخلايا الجداريّة، والبحث عن أمراض الدّرق المناعيّة الذاتيّة، كما يمكن إجراء تنظير هضمي لإثبات تشخيص التهاب المعدة واستبعاد الأمراض الأخرى مثل كارسينوئيد المعدة والسّرطانات[١٢٨].

العلاج:

يعتمد علاج عوز Vit B12 على السّبب المستبطن.

هناك برامج متعدّدة لتعويض Vit B12، ففي حال كان السّبب سوء امتصاص أو فقر دم وبيل فالعلاج يكون التعويض حقناً عضليّاً أو عميقاً تحت الجلد مدى الحياة، حيث يجب أن يتلقّى المرضى ١٠٠٠ مكغ يوميّاً لمدّة أسبوع، ثم أسبوعيّاً حتى التحسّن السريري الواضح ثم حقن شهرية، وتبدأ الاستجابة الدّموية سريعاً حيث يزداد تعداد الشبكيّات خلال أسبوع، ويتمّ تصحيح فقر الدّم خلال ٦-٨ أسابيع، أمّا الأعراض العصبيّة فيمكن أن تسوء بشكل عابر ثم تتحسّن خلال أسابيع أو أشهر، ويمكن أن يوقف العلاج في حال تراجع السّبب المستبطن و بعد زوال عوز Vit B12[١٢٩].

أما العلاج الفموي فهو فعّال وواسع الانتشار ويعطى لفترة طويلة إلّا أنّ التّحسّن يحدث بشكل متأخّر، ويحتاج أيضاً إلى مطاوعة أكبر من قبل المريض ويجب أن تعطى بجرعات عالية ١٠٠٠-٢٠٠٠ مكغ يومياً، وقد أظهرت دراسات عشوائية تقارن العلاج بالحقن العضلي مع العلاج الفموي بجرعات عالية وجود تأثير متشابه في تحسين المؤشّرات الدّموية والأعراض العصبيّة[١٣٠،١٣١].

أمّا تدبير مرضى العوز الناتج عن تناول الميتفورمين فبعضهم يتحسّن بإيقافه والبعض الآخر يعوّض بجرعة عالية من الهيدروكسي كوبالامين حقناً، ومع ذلك لا توجد توصية بإعطاء معالجة وقائية للمرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين[١٢١،١٣٢].

- **الميتفورمين كخافض لسكر الدم:**

يعتبر الميتفورمين حجر الأساس وخط العلاج الأول في معالجة الداء السكري نمط ٢، بالإضافة إلى ذلك يعتبر واحد من خافضات السكر الفموية القليلة المرتبطة بتحسين المراضة والوفيات القلبية الوعائية، والتي تعتبر السّبب الرئيسي للوفيّات عند السكريين نمط ٢[٩٧،١٣٣،١٣٤،١٣٥].
يخفّض الميتفورمين كعلاج وحيد للدّاء السكري مستوى سكر الدم الصيامي ٢٠% تقريباً ومستوى HbA1C بمقدار ١,٥% تقريباً، بدون أن يسبّب زيادة وزن ونادراً ما يسبّب نقص سكر الدم[٦١،١٣٦].
كما ينقص الميتفورمين خطورة تطوّر الدّاء السكري عند الأشخاص ذوي الخطورة العالية لتطوّر المرض، كما يمكن أن يستخدم بالمشاركة مع خافضات السكر الفموية والأنسولين[٧٦،١٣٧].

▪ الميتفورمين ووزن الجسم:

يحافظ الميتفورمين عادة على وزن الجسم بل يمكن أن يؤدي إلى نقص وزن خفيف، وذلك على نقيض كسب الوزن المترافق مع الأنسولين أو السلفونيل يوريا التي تزيد إفراز الأنسولين، وهذا ما يجعله الخيار المناسب للمرضى البدينين[٦١،٩٧].

- ❖ تحدد زيادة الوزن بمشعر كتلة الجسم $BMI \geq 25\ Kg/m^2$ أو بزيادة نسبة محيط الخصر / الورك WHR> ٠.٨.

وفي ٩ دراسات تحليلية أجريت لمدة ٦ أسابيع على الأقل وجدت نقص وزن الجسم حوالي ٤ كغ مع المعالجة بالميتفورمين مقابل السلفونيل يوريا[١٣٨]. كما أظهرت دراسة أخرى (٣٤٢ مريض) نقصاً في معدّل الوفيّات المتعلّقة بالدّاء السكري والاحتشاءات القلبية عند معالجة المرضى السكريين زائدي الوزن بالميتفورمين بالمقارنة مع المرضى زائدي الوزن المعالجين معالجة عادية أخرى[٩٧].

كما وجدت دراستان أيضاً أن الميتفورمين يمكن أن يسبّب نقص وزن متوسّط عند الأشخاص الذين لديهم عدم تحمّل سكر الدم، مما يحسّن المقاومة للأنسولين وبالتالي يمنع أو يؤخّر تطوّر الإصابة لديهم[٥٤،١٣٧،١٣٩،١٤٠].

بالإضافة إلى أنّ بعض الدّراسات أظهرت نقص وزن (١,٥ – ٣,٦ كغ) عند مريضات المبيض متعدد الكيسات (PCO) البدينات المعالجات بالميتفورمين خلال ٨ أشهر من المعالجة مقابل دراسات أخرى لم تظهر أي تغيّر بالوزن عند هؤلاء المريضات[١٤١].

لذلك فإن الموضوع مازال بحاجة لدراسات أوسع لوضع الميتفورمين كدواء خافض للوزن[١٤٢].

▪ الميتفورمين وشحوم الدم:

أظهرت دراسة تحليلية أجريت لمدة ٦ أسابيع نقصاً هامّاً إحصائياً في مستويات الكولسترول الكلّي، الكولسترول منخفض الكثافة LDL والشحوم الثلاثيّة عند المرضى المعالجين بالميتفورمين، ولكن نادراً ما يتحسّن مستوى الكولسترول عالي الكثافة HDL بالمعالجة بالميتفورمين[١٤٣].
كما أظهرت بعض الدّراسات حدوث نقصاً هامّاً إحصائياً في الحموض الدّسمة الحرّة بعد المعالجة بالميتفورمين، بينما لم تظهر هذه الفائدة في دراسات أخرى[١٤٤،١٤٥].
أظهرت دراسات Diabetes Prevention Program أنّ تأثير العلاج بالميتفورمين على الصيغة الشحميّة عند غير السكريين أو الذين لديهم عدم تحمّل سكر دم أقل بالمقارنة مع تأثير تعديل نمط الحياة عليها[١٤٦]، وبناءً عليه برهنت UKPDS أنّ سبب نقص حدوث الاختلاطات القلبية الوعائية الكبيرة عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين ليس فقط تأثير الميتفورمين على الشحوم وإنما بآليات أخرى مختلفة مثل تأثيره على الضّغط الشرياني[٩٧].

▪ الميتفورمين وتأثيراته القلبية الوعائية:

تزداد خطورة الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية و السكتات عند المرضى السكريين نمط ٢ بمقدار ضعفين إلى أربع أضعاف عن عموم النّاس مع نقص في العمر المتوقّع لهم حوالي ٥-١٠ سنوات[147].
وكانت UKPDS أوّل الدّراسات العشوائية التي أظهرت أن المعالجة بالميتفورمين تترافق مع نقصاً هامّاً إحصائياً بالمقارنة مع الحمية في نسبة حدوث الاحتشاءات القلبية بمقدار ٣٢% P=0,0023 ، وتخفيض نسبة الوفيات المرتبطة بالسكري بمقدار ٤٢% P=0,017، ونقص نسبة كل أسباب الوفيات بمقدار ٣٥% P=0,011، بينما لا تترافق المعالجة بالميتفورمين مع نقص هام إحصائياً في نسبة حدوث السكتات والأمراض الوعائية المحيطية و الاختلاطات الوعائية الدقيقة بالمقارنة مع الحمية[٩٧].
كما أظهرت دراسات أخرى التأثيرات الحامية للميتفورمين على العضلة القلبية عند المرضى الذين لديهم نسبة الخطورة القلبية الوعائية عالية والمرضى ذوي حوادث قلبية إكليلية سابقة، قصور قلب أو خناق صدر عرضي[148،149].
للميتفورمين أيضاً تأثيرات هامّة على عوامل الخطر القلبية الوعائية الاستقلابية الكلاسيكيّة الأخرى الموجودة عند السكريين مثل اضطرابات غلوكوز الدم، المقاومة للأنسولين، البدانة، اضطرابات شحوم الدم وارتفاع الضّغط الشرياني بالإضافة إلى تأثيراته المضادّة للتصلّب العصيدي. كما تحسّن المعالجة بالميتفورمين وظيفة البطانة بتخفيض المستويات الدورانية ل sVCAM-1 و E-selection وهي مشعرات لفعاليّة البطانة ، بالإضافة إلى تخفيض المستويات الدورانيّة لمثبّط البلاسمينوجين المفعّل-١، كما تُحسّن المشعرات الإرقائية الأخرى وتُنقص فعالية المعزّزات الداخلية القوية للتخثر وهي العامل ١٣ والعامل ٧[150،151،152].
يُنقص الميتفورمين أيضاً مستويات C-reactive protein CRP، ويثبّط فعالية عامل الانتساخ النووي طليعة الالتهابي NFKappaB الثانوي لزيادة فعالية أنزيم AMP-Kinase (AMPK)، الذي يُعتقد أنه الآليّة الخلويّة لتأثيرات الميتفورمين المضادّة للالتهاب. كما يُنقص الشّدّة التّأكسديّة، الأكسدة الشحمية ل LDL، HDL وإنتاج الجذور الحرّة في الصفيحات، كما يُمكن أن يُخفّض إنتاج المنتجات النهائية السكرية (AGE) بشكل غير مباشر بإنقاص مستوى سكر الدم وبشكل مباشر بآلية معتمدة على الأنسولين[153،154،155،156].
كما بيّنت دراسات تجريبية إمكانيّة أن يثبّط الميتفورمين ربط الوحيدات إلى الخلايا الوعائية وتمايزها إلى بالعات واستحالتها إلى خلايا رغوية[157].

▪ الميتفورمين والمبيض متعدّد الكيسات (PCOs):

تعتبر متلازمة المبيض متعدّد الكيسات (PCOs) من أكثر الأمراض الغدّيّة شيوعاً عند النّساء وتصيب ٥- ١٠% من النّساء في سنّ الإنجاب[158].
يتشكّل PCOs من العديد من عوامل الخطورة القلبية و الاستقلابية المترافقة مع المقاومة للأنسولين مثل البدانة البطنية، ارتفاع الضّغط، فرط الأنسولين، نقص HDL، فرط شحوم الدم والخلل في انحلال الفيبرين وهي تشبه المتلازمة الاستقلابيّة[159،160].
أظهرت دراسات تحليليّة متعدّدة أن معالجة PCOs بالميتفورمين أدّت إلى نقصاً هامّاً إحصائياً في سكر الدم الصيامي والضّغط الشرياني الانقباضي والانبساطي و LDL وأنسولين المصل على الرغم من أن HDL والشحوم الثلاثيّة لا يحدث فيها تغيّرات هامّة إحصائيّاً بالمقارنة مع البلاسيبو[161]. بالإضافة إلى وجود دراسات أخرى بيّنت أن المعالجة بالميتفورمين تسبّب نقصاً هامّاً في تستوسترون المصل والأندروستنديون

ودي هيدرو ايبي اندروستيرون سلفات، لذلك أوصت العديد من التعليمات النّاظمة Guidelines بالميتفورمين كمعالجة ل PCO خاصّة عند النّساء البدينات أو زائدي الوزن[162].
كما أن للميتفورمين دوراً في استعادة الدّورات الطمثيّة المنتظمة وبدء الإباضة في حوالي ٤٥% من النّساء اللواتي لديهنّ مبيض متعدّد الكيسات PCOs[163].
كما أكّدت دراسات عدّة إمكانيّة استخدام الميتفورمين في PCO حتى نهاية الشّهر الثالث من الحمل، حيث يساهم في خفض نسبة الإجهاضات، بالإضافة إلى أنه يُنقص خطورة حدوث السكري الحملي عند النّساء مع PCO[164،165].

❖ يؤثر الميتفورمين في PCO بآليّات مركزيّة ومحيطيّة[166].
على المستوى المركزي: يُنقص مستوى LH.
أمّا على المستوى المحيطي: فإنّه ينقص اصطناع الغلوكوز الكبدي ويزيد اصطناع البروتينات الرابطة للهرمونات الجنسيّة (SHBG) وبالتالي ينقص مستويات الأندروجينات الحرّة، بالإضافة إلى زيادة الحساسيّة للأنسولين في الأنسجة المحيطيّة كما أنه ينقص تأكسد الحموض الدّسمة الحرّة وينقص إفراز الأندروجينات المبيضيّة والكظريّة.

▪ الميتفورمين والحمل:

أكّدت عدّة دراسات أجريت في استراليا تتناول استخدام الميتفورمين أثناء الحمل نقص نسبة الإجهاضات والمراضة والوفيات لدى مستخدمات الدواء خلال الثلث الأول للحمل أو ما قبل الحمل، ونقص نسبة حدوث السكري الحملي GDM عند من تستمر باستخدامه خلال فترة الحمل، كما بيّنت دراسات عديدة أنّه لا يؤثر على تطوّر الجنين على الرّغم من أنّه يعبر المشيمة[167،168،169،170].
وبالرّغم من هذه الدّراسات عن سلامة الدّواء أثناء الحمل ما زال مصنّفاً ضمن القائمة C.
ولكن لا توجد توصية صريحة تسمح باستخدامه دون قيود على الرّغم من أنّه لا يوجد مضاد استطباب مطلق، ولذلك فإن استخدام الميتفورمين أثناء الحمل بحاجة للكثير من الدّراسات[171].

▪ الميتفورمين والإرضاع:

بيّنت العديد من الدّراسات سلامة الميتفورمين أثناء الإرضاع حيث يتواجد في حليب الأم بنسبة ٠.٤% فقط من نسبة تركيزه المصلي، ويصل إلى أقصى مستوى له بالمصل خلال ٢-٤ ساعات بعد تناول الجرعة، ويكون تركيزه في الحليب متجانساً خلال ٢٤ ساعة لذلك يمكن للأم إرضاع طفلها بأي وقت بعكس الأدوية الأخرى[146].
ولكن أيضاً هذا الموضوع ما زال يخضع لآراء متعاكسة وبالتالي استخدامه لم يصبح روتينياً رغم عدم وجود أيّ دليل على عدم سلامته[146].

▪ الميتفورمين واستخدامه لمعالجة الأمراض الورمية:

يلعب الميتفورمين دوره المضادّ للسّرطان بشكل مباشر مستقلّ عن الأنسولين وغير مباشر معتمد على الأنسولين.

❖ التأثير غير المباشر للميتفورمين المعتمد على الأنسولين يرتبط بقدرة AMPK (الذي له دورمن بين الآليّات الجزيئيّة المهمّة المسؤولة عن التّأثيرات الاستقلابيّة المفيدة للميتفورمين) على تثبيط انتساخ الجين الرئيسي المسؤول عن استحداث الغلوكوز في الكبد وتحريض قبطه في العضلات وهذا ينقص سكر الدم الصيامي والأنسولين، وهذا التأثير يمكن أن يلعب دور رئيسي في الفعاليّة المضادّة للسّرطان، حيث أن للأنسولين قدرة على إحداث الانقسام الفتيلي، فغالباً ما تُظهر الخلايا الورمية مستويات عالية من مستقبلات الأنسولين وهذا يدل على تأثيرات الأنسولين المعزّزة للنّمو الورمي، وبذلك تعتبر البدانة والمستويات العالية للأنسولين عوامل إنذار سيّئة للعديد من السّرطانات خاصّة سرطان الثدي والبروستات والكولون[171،172،173،174].

وبالتالي يمكن أن يقلل الميتفورمين التأثيرات السلبية للأنسولين على تطوّر ونمو الأورام، حيث بيّنت العديد من الدراسات نقص مستويات الأنسولين الجائلة في الدوران بنسبة ٢٢% وتحسين الحساسية للأنسولين بنسبة ٢٥% عند النّساء غير السكريات المصابات بسرطان الثدي بعد المعالجة بالميتفورمين، وهذا يدلّ أنّ الآليّة المحتملة له في سرطان الثدي هي تأثيراته الخافضة للأنسولين[175،176].

❖ أما التأثيرات المباشرة للميتفورمين غير المعتمدة على الأنسولين تنتج عن التفعيل المتواسط بمثبّط الورم LKB1 (Liver Kinase B1) ل AMPK، وإنقاص mTORCI (mammalian target of repamycin) وهو المعيار الرئيسي لعامل النمو وتصنيع البروتين في الخلايا الورمية، وهذا يدعم نظرية تأثير الميتفورمين كمضاد ورمي[177].

أظهرت دراسات على خلايا أورام الثدي عند البشر أنّ الميتفورمين يثبّط التّكاثر الخلوي وينقص تشكّل النسيلة مما يؤدّي إلى توقّف دورة الخلية جزئيّاً، كما يثبّط جزئيّاً التّكاثر الخلوي في سرطان بطانة الرحم[178،179].

كما أظهرت دراسات ضخمة نقص في معدّل حدوث السّرطان والوفيات المتعلّقة بالسّرطان عند المرضى السكريين نمط ٢ المعالجين بالميتفورمين بالمقارنة مع السلفونيل يوريا والأنسولين، وأظهرت UKPDS أنّ المعالجة بالميتفورمين تنقص خطورة الوفيات من السرطان بحدود ٢٩% بالمقارنة مع الحمية، بالإضافة إلى وجود دراسات أخرى بيّنت أيضاً حدوث نقص هام إحصائياً في معدل الوفيات عند المرضى المعالجين بالميتفورمين بالمقارنة مع المرضى الذين يتلقّون معالجات أخرى للداء السكري[180،181].

وهناك دراسات عدّة أظهرت أن استخدام الميتفورمين عند مرضى سكريين مع سرطان بروستات عدم وجود أي فائدة له[182]. ولذلك نحتاج إلى دراسات سريرية أعمق من أجل إثبات دور الميتفورمين في معدّل نكس الورم ومعدّل البقيا أيضاً.

▪ الميتفورمين واستخداماته المستقبلية الأخرى:

يترافق تشحّم الكبد غير الكحولي (NAFLD) والتهاب الكبد التشحّمي غير الكحولي (NASH) ومتلازمة الحثل الشحمي المرتبطة بالمعالجة بمضادّات الفيروسات التقهقرية Antiretro-viral (HAART) من أجل فيروس نقص المناعة المكتسب (HIV) مع مقاومة للأنسولين وعوامل خطر قلبيّة وعائيّة و استقلابيّة.

يتضمّن تدبير NASH تعديل نمط الحياة وإنقاص الوزن التّدريجي والفيبرات لضبط ارتفاع شحوم الدم ومثبّطات الليبّاز المعدية المعوية وأورليستات ومحسّسات الأنسولين مثل الميتفورمين والتيازوليدينديون[183].
وجدت عدّة دراسات مجراة على مرضى NAFLD تحسّناً هامّاً إحصائياً في المشعرات الاستقلابية عند مجموعة المرضى المعالجين بالميتفورمين بالمقارنة مع المرضى المعالجين ب Vit E[184].
تُنقص المعالجة بالميتفورمين عند مرضى عوز المناعة المكتسب (HIV) المترافق مع حثل شحمي بشكل هام فرط الأنسولين ووزن الجسم والضغط الشرياني الانقباضي، كما أنّ لها تأثيرات أكبر على الشحوم ووظيفة البطانة بالمقارنة مع الحمية والروزغليتازون على الرّغم من أنّ المشاركة في المعالجة أكثر تأثيراً من الميتفورمين لوحده[185،186].
ومن الأدوار المحتملة للمعالجة بالميتفورمين أيضاً إمكانيّة تأخير البلوغ لدى الفتيات، حيث بيّنت دراسة مجراة على فتيات لديهنّ علامات بلوغ مبكّر أن مجموعة المعالجة بالميتفورمين أخّرت البلوغ بمعدّل سنة عن مجموعة المراقبة[187].

الدراسة العملية

أهداف الدراسة:

١. تحديد نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين نمط ٢ المشخّصين حديثاً والمعالجين بالميتفورمين لمدّة < ٦ أشهر.
٢. تحديد نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين نمط ٢ المعالجين بالميتفورمين لمدّة > ١٨ شهراً.
٣. تحديد مدى ارتباط هذا العوز بمدّة وجرعة الميتفورمين.
٤. مقارنة نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين بنسبة انتشاره عند المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين.

تصميم الدراسة:

دراسة مقطعية عشوائية (Cross - Sectional Study) لتحرّي نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين نمط ٢ المعالجين بالميتفورمين من الجنسين أُجريت بين عامي ٢٠١٢-٢٠١٣ في مشفى الأسد الجامعي بدمشق.

عيّنة الدراسة:

تمّ أخذ جميع المرضى المراجعين العيادة الاختصاصيّة والمرضى المقبولين في أقسام مشفى الأسد الجامعي بدمشق المصابين بالداء السكري نمط ٢، وتعتبر عيّنة متحيّزة غير احتمالية (مقصودة) وفيها يتمّ تحديد مواصفات وخصائص الأفراد الذين يجب أن يكونوا متضمّنين في العيّنة مسبقاً، وهذا النّوع من العيّنات يستخدم في البحوث الكميّة التجريبيّة وشبه التجريبيّة، وبذلك لا يكون هدف الباحث هو الحصول على عدد كافٍ من أفراد المجتمع الأصلي وإنما يكون الهدف هو الحصول على أفراد لهم مواصفات وخصائص تشخيصيّة معيّنة تنسجم مع الهدف العام للدراسة [مناهج البحث العلمي - أبو علام ٢٠٠٤ ص ١٧١].

وبذلك كان عدد مرضى الدّراسة ١٨٤ مريضاً.

طريقة الدراسة:

تمّ فحص المرضى بشكل دقيق وسُجّلت البيانات التالية لكل مريض:

العمر، الجنس، الوزن، الطول، مشعر كتلة الجسم BMI، عمر الداء السكري بالسّنوات، العلاج المستخدم، الجرعة اليومية للميتفورمين ومدّة العلاج، الهيموغلوبين Hb، حجم الكريّة الحمراء الوسطي MCV، الخضاب الغلوكوزي HBA1c ، Vit B12، الهرمون المنبّه للدرق TSH، التّيروكسين الحر FT4 (لنفي وجود قصور درق)، كرياتين المصل، وجود أو غياب اعتلال أعصاب محيطي سريرياً.

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

❖ استُبعد من الدّراسة :

١. وجود إصابة سابقة بفقر دم عرطل مشخّص.
٢. معالجة سابقة ب Vit B12.
٣. وجود سوء امتصاص مشخّص سابقاً (داء زلاقي، أمراض معوية التهابية، جراحات معدية معوية).
٤. وجود إصابة سابقة بفقر دم بعوز الحديد.
٥. سوابق الإصابة بمرض درقي أو معالجة سابقة بالتيروكسين.
٦. 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* على *الكيت العياري calset B12 لشركة روش* في مخبر مشفى الأسد الجامعي بدمشق.
و يحدّد المعدّل الطبيعي ل Vit B12 ٢٤٠- ٩٠٠ بيكو غرام /مل حسب مخبر المشفى.

كما تمّ فحص المرضى السّريري بدقّة لمعرفة وجود أو غياب اعتلال الأعصاب المحيطي وفحص القوّة العضليّة.

ودوّنت البيانات المراد دراستها في استمارة على الشكل:

الاستمارة البحثية:

رقم: التاريخ:

اسم المريض: العمر:

العنوان: العمل:

الجنس: رقم الهاتف:

الوزن: الطول:

BMI:

مدة الإصابة بالداء السكري بالسنوات:

العلاج بالميتفورمين: نعم □ لا□

الجرعة اليومية ومدة العلاج بالميتفورمين:

العلاج بخافضات السكر الفموية الأخرى والجرعة و ومدة العلاج:

Hb : Mcv:

HBA1c:

عيار Vit B12:

TSH : FT4:

كرياتينين المصل:

وجود حس نمل بالقدمين: نعم □ لا□

وجود حس خدر بالقدمين: نعم □ لا□

وجود ضعف عضلي: نعم □ لا□

وجود رنح :نعم□ لا□

وجود تبدلات بالحالة العقلية: نعم □ لا □

بالفحص السريري: غياب حس الوضعة: نعم□ لا□

ثمّ تمّ تقسيم المرضى إلى ٣ مجموعات:

١. المجموعة A : مجموعة المرضى السكريين نمط ٢ غير المعالجين بالميتفورمين.
٢. المجموعة B : مجموعة المرضى السكريين نمط ٢ المعالجين بالميتفورمين لمدّة >١٨ شهراً.
٣. المجموعة C : مجموعة المرضى السكريين نمط ٢ المعالجين بالميتفورمين لمدّة <٦ أشهر (لنفي وجود عوز Vit B12 مسبقاً)..

كما تمّ تقسيم المرضى حسب شدّة عوز Vit B12 إلى ٣ مجموعات:

١. عوز خفيف حيث يكون مستوى Vit B12 ١٩٠- ٢٤٠ بيكو غرام /مل.
٢. عوز متوسّط حيث يكون مستوى Vit B12 ١٢٠- ١٩٠ بيكوغرام /مل.
٣. عوز شديد حيث يكون مستوى Vit B12 < ١٢٠ بيكوغرام/مل.

ثمّ قسّم المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين حسب الجرعة المتناولة إلى مجموعتين:
١. مجموعة المرضى السكريين الذين يتناولوا الميتفورمين بجرعة يومية ≤ ١٠٠٠ مغ.
٢. مجموعة المرضى السكريين الذين يتناولوا الميتفورمين بجرعة يومية < 1000 مغ.

ثمّ تمّ إيجاد معامل الارتباط R (Correlation Coefficient) وخط الانكفاء (Regression line) ، بين الجرعة المتناولة من الميتفورمين ومستوى Vit B12 لتحرّي العلاقة بين هذين المتغيّرين، حيث يعبّر معامل الارتباط R عن قوّة الارتباط الخطي بين متغيّرين وتتراوح قيمته بين +١ و -١.
وعندما يكون R = 0 يعني أنّه لا يوجد علاقة ارتباط خطي بين المتغيرين.
أمّا R < ± 0,3 يكون الارتباط ضعيف.
± ٠,٣ < R < ± 0,7 يكون الارتباط متوسّط.
R > ± 0,7 الارتباط قوي.
R = ± 1 يكون الارتباط تامّ وكامل.
أما خط الانكفاء فهو معادلة تنبّؤية من الدّرجة الأولى تحدّد فيها قيمة المتغيّر y بناء على قيمة معروفة للمتغيّر x.
وهذه المعادلة هي y = a + bx حيث y، x هي المتغيّرات المدروسة، وتعبّر قيمة الثابت b عن معدّل الزّيادة أو النّقصان في المتغيّر y من أجل كلّ وحدة زيادة في المتغيّر x.
إذا كانت b = 0 فإن العلاقة بين x، y معدومة ويكون المتغيّرين غير مرتبطين خطياً.
أمّا إذا كانت b < 0 فالارتباط سلبي أي أنّ المتغيّر y يزداد عندما ينقص المتغيّر x.
وإذا كانت b > 0 فالارتباط إيجابي أي أنّ المتغيّر y ينقص عندما يزداد المتغيّر x.

كما تمّ تقسيم المرضى المعالجين بالميتفورمين حسب مدّة العلاج إلى مجموعتين:
١. مجموعة المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدّة ≤ ٥ سنوات.
٢. مجموعة المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدّة < ٥ سنوات.
وهنا أيضاً تمّ حساب معامل الارتباط وخط الانكفاء بين مدّة العلاج بالميتفورمين ومستويات Vit B12.

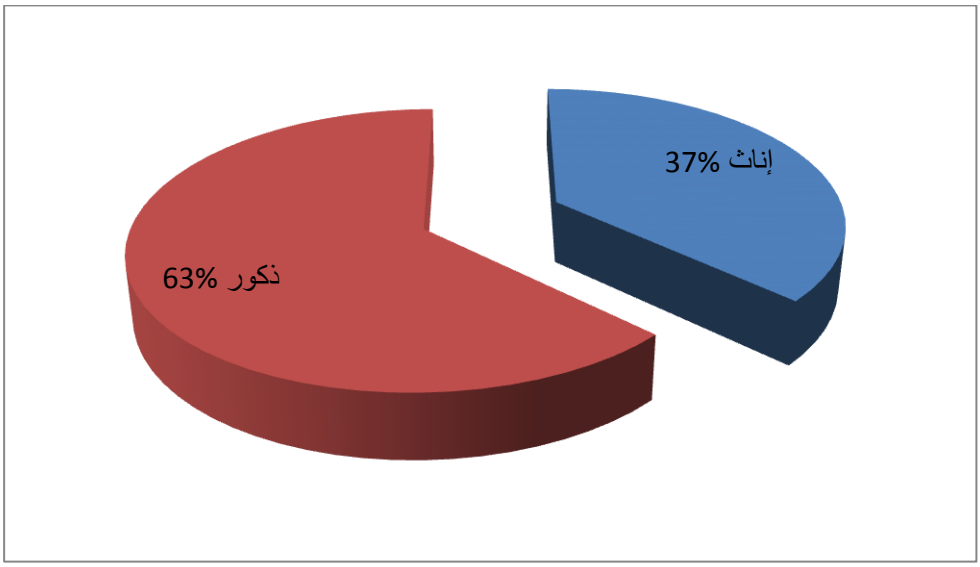
- و يعرّف فقر الدّم حسب WHO بقيمة Hb< ١٢غ/دل عند الإناث.

  Hb< ١٣غ/دل عند الذّكور [188].

- ويحدّد فقر الدّم كبير الخلايا بوجود Hb منخفض مرتبط ب MCV > ٩٦ fl.

النّتائج:

شملت الدّراسة ١٨٤ مريضاً من المرضى المراجعين العيادة الاختصاصيّة أو المرضى المقبولين في أقسام مشفى الأسد الجامعي بدمشق المصابين بالدّاء السكري نمط ٢ خلال فترة الدّراسة، وكان توزّع المرضى حسب الجنس ١١٦ ذكور (٦٣%) و٦٨ إناث (٣٧%)، كما يظهر في الشكل (١) والجدول (١):



شكل (١) يظهر توزّع مرضى الدراسة حسب الجنس

	العدد	النسبة المئوية
ذكور	١١٦	٦٣%
إناث	٦٨	٣٧%
العدد الكلي	١٨٤	١٠٠%

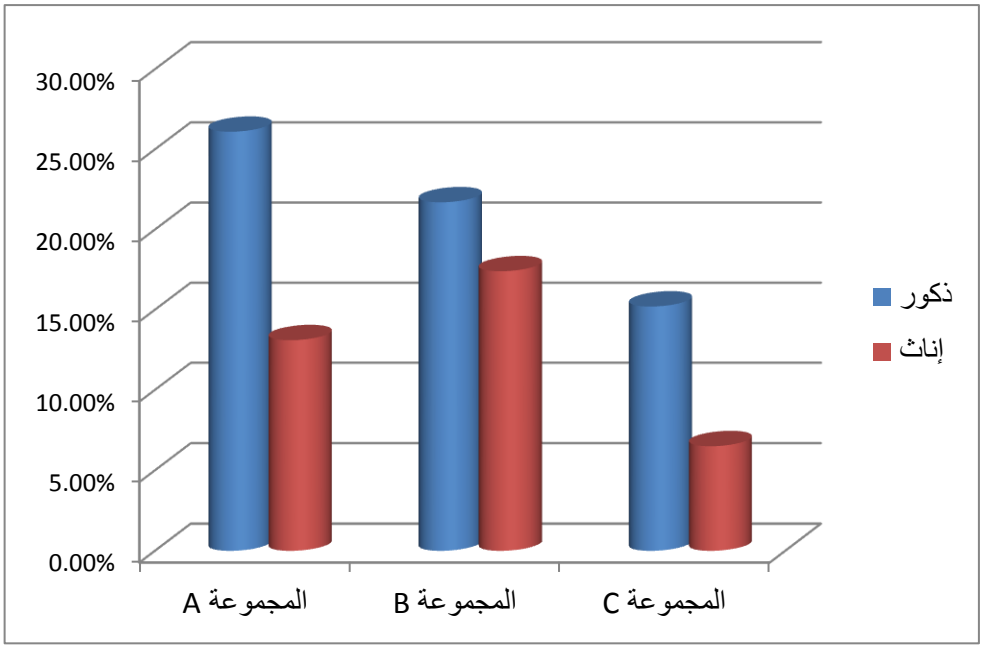
جدول (١) يظهر توزّع مرضى الدراسة حسب الجنس

وكان توزّع المرضى على المجموعات الثلاثة حسب الجنس كمايلي:
مجموعة المرضى غير المعالجين بالميتفورمين وعددهم ٧٢ مريض موزّعين على ٤٨ ذكور(٢٦,١%) و ٢٤ إناث (١٣%).
ومجموعة المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدة > ١٨ شهراً وعددهم ٧٢ مريض موزّعين على ٤٠ ذكور(٢١,٧%) و٣٢ إناث (١٧,٤%).

ومجموعة المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدة < ٦ أشهر وكان عددهم ٤٠ مريض موزّعين على ٢٨ ذكور(١٥,٣%) و١٢ إناث (٦,٥%)، وهذا موضّح في الجدول (٢) والشكل (٢):

	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	العدد الكلي
ذكور	٤٨ (26,1%)	٤٠ (21,7%)	٢٨ (15,3%)	١١٦ (٦٣,١%)
إناث	٢٤ (13%)	٣٢ (17,4%)	١٢ (6,5%)	٦٨ (٣٦,٩%)
العدد الكلي	٧٢ (39,1%)	٧٢ (39,1%)	٤٠ (21,8%)	١٨٤ (١٠٠%)

جدول (٢) يوضّح توزّع مرضى الدّراسة على المجموعات الثلاثة



شكل (٢) يوضّح توزّع مرضى الدّراسة على المجموعات الثلاثة

وكانت المجموعات الثلاثة متشابهة من حيث عمر المرضى، عمر الدّاء السكري، مشعر كتلة الجسم BMI، Hb، MCV، HbA1C، TSH، وكرياتينين المصل، حيث كانت P-value > 0,05 ممّا يدلّ على عدم وجود فرقاً هاماً إحصائيّاً بين المجموعات الثلاثة من النواحي المذكورة، ويعبّر عن النتائج بالمتوسّط الحسابي ± الانحراف المعياري كما يظهر ذلك في الجدول (٣):

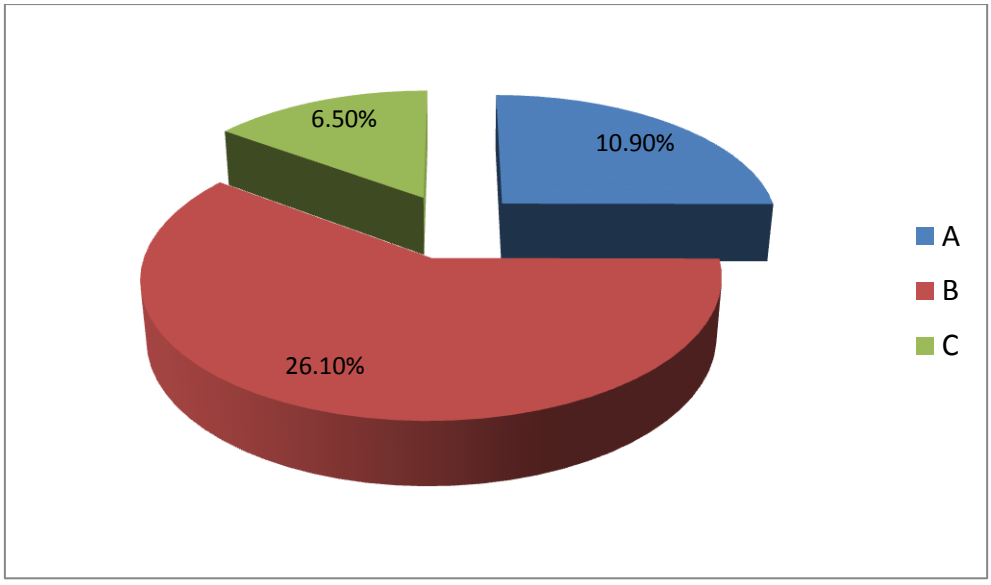
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	P-value
متوسط عمر المرضى (سنة)	٦٠,٨ ± ٧,٦	٥٨,٦±١١,٦	٥٧±٨,٢	0,19
متوسط عمر الداء السكري (سنة)	٨,٨±٤,٢	٧,٨±٥,٢	٦,٢٥±٤,٦	٠,٠٧
متوسط BMI (كغ/م^٢)	٢٦,٣±٣,٩	٢٧,٦±٣,٤	٢٧,٩±٥	٠,١٧
متوسط Hb (غ/دل)	١٢,٣±٢,٢	١٢±٢,٨	١٢±١,٧	٠,٩٩
متوسط MCV (fl)	٨٤,٨±٥,٢	٨٥,٤±٢,٦	٨٥,٨±٥	٠,٢
متوسط HbA1 (%)	٨,٩±0,9	8,6±1,8	8,5±1,3	0,99
متوسط TSH (ميلي وحدة/ل)	١,٣±٠,٦	١,٧±٠,٨	1,6±١	٠,٩
متوسط Cr (مغ/دل)	١,٣±٠,٦	١,٢±٠,٥	١,٥±٠,٧	١

جدول (٣) يبيّن مقارنة المعايير المخبرية بين المجموعات الثلاثة

كما تمّ تقسيم المرضى إلى ٣ مجموعات بناءً على وجود عوز Vit B12 بين المجموعات الثلاث السابقة وتبيّن أن ٢٠ مريضاً (10,9%) من المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين لديهم عوز Vit B12، فيما ٤٨ مريض (26,1%) من المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن ١٨ شهراً لديهم عوز بالمقارنة مع ١٢ مريض (6,5%) من المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تقل عن ٦ أشهر، وهذا مبيّن في الجدول (٤) والشكل (٣):

	المجموعة A		المجموعة B		المجموعة C		المجموع
	ذكور	إناث	ذكور	إناث	ذكور	إناث	
عدد المرضى	١٦	٤	٢٨	٢٠	١٢	٠	٨٠
النسبة المئوية	%8,7	%2,2	%15,2	%10,9	%6,5	%٠	%43,5

جدول (٤) يُظهر توزّع مرضى العوز على المجموعات



شكل (٣)يظهر توزّع مرضى عوز Vit B12 على المجموعات الثلاثة

وكان متوسّط Vit B12 في المجموعات كما هو موضّح في الجدول (٥)، ويعبّر عنه بالمتوسّط الحسابي ± الانحراف المعياري ويُظهر أيضاً فرقاً هاماً إحصائياً بينها من حيث شدّة العوز حيث : P = ٠,٠٠٠٠٠٠٤

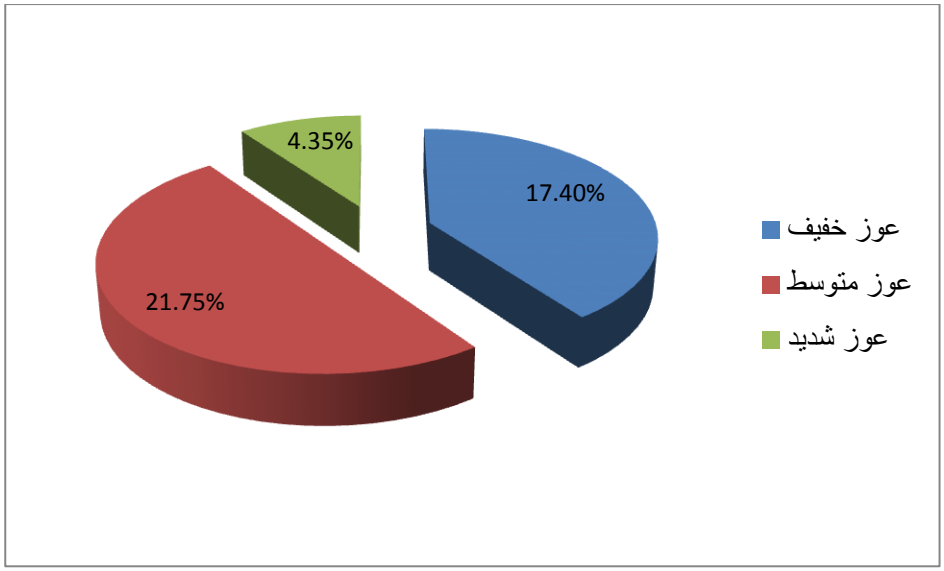
	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C	
متوسّط Vit B12	٤٩٨±269	٢٧١±٢٢٥	٣٩٤±٢١٠	٠,٠٠٠٠٠٠٤

جدول (٥) يوضّح مقارنة متوسّط Vit B12 بين المجموعات الثلاث

كما تمّ تقسيم المرضى مع عوز Vit B12 (٨٠ مريضاً) حسب شدّة العوز إلى ٣ مجموعات حيث تبيّن أن ٣٢ مريض (١٧,٤%) لديهم عوز Vit B12 خفيف يتراوح بين ١٩٠-٢٤٠ بيكوغرام/مل، بالمقارنة مع ٤٠ مريض (٢١,٧٥%) لديهم عوز متوسّط بين ١٢٠-١٩٠ بيكوغرام /مل، فيما ٨ مرضى (٤,٣٥%) لديهم عوز شديد < ١٢٠ بيكوغرام/مل، كما يُظهر ذلك الجدول (٦) والشكل (٤):

	Vit B12 بين ١٩٠ -٢٤٠ pg/ml	Vit B12 بين ١٢٠-١٩٠ pg/ml	Vit B12 <١٢٠ pg/ml
عدد المرضى	٣٢ (١٧,٤%)	٤٠ (٢١,٧٥%)	٨ (٤,٣٥%)
متوسّط Vit B12	٢٠٠,٧ ± 7,3	١٦٤±٢٠	١١٣± ٤,٢

جدول رقم (٦) يُبيّن توزّع المرضى حسب شدّة عوزVit B12



شكل (٤) يبيّن توزع المرضى حسب شدّة عوز Vit B12

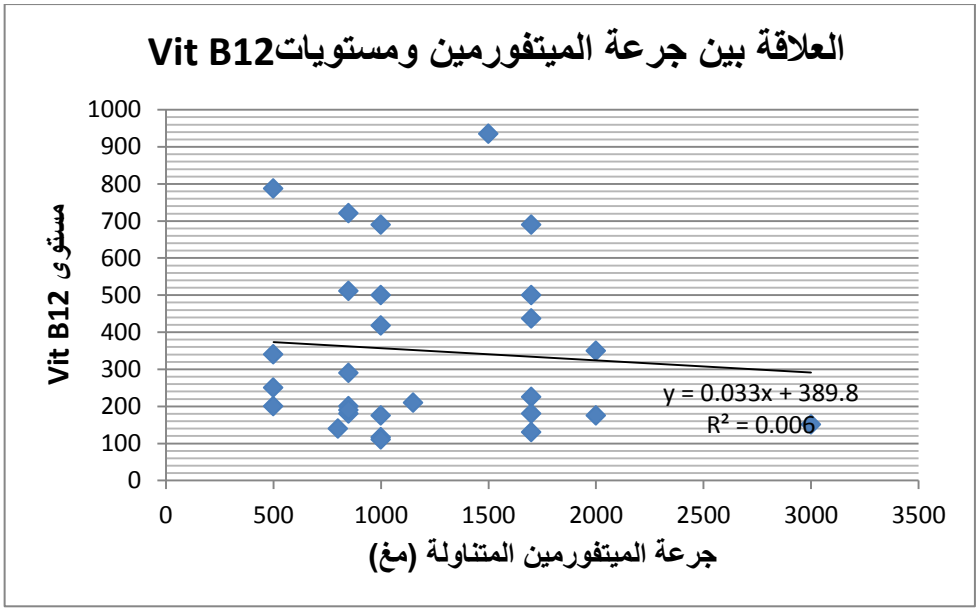
و تمّ تقسيم المرضى المعالجين بالميتفورمين (١١٢ مريضاً) حسب الجرعة المتناولة إلى مجموعتين وكان عدد الذين يتناولون ≤ ١٠٠٠ مغ من الميتفورمين يوميّاً ٦٨ مريضاً (٦١%) بالمقارنة مع ٤٤ مريضاً (٣٩%) يتناولون > 1000 مغ ميتفورمين يوميّاً وهذا مذكور في الجدول (٧)، حيث يظهر وجود فرقاً هامّاً إحصائيّاً في مستوى Vit B12 عند المرضى حسب الجرعة المتناولة من الميتفورمين حيث أن P = 0,006.

	جرعة الميتفورمين ≤ 1000 مغ يومياً	جرعة الميتفورمين > ١٠٠٠ مغ يومياً	P-value
عدد المرضى	٦٨ (٦١%)	٤٤ (٣٩%)	
متوسط vitB12	٢٨٠,٥ ± ١٨٥	٣٧٩,٥ ± ٢٦٨,٤	٠,٠٠٦
متوسط جرعة الميتفورمين(مغ/اليوم)	١٥٢٠,٦ ± ٥٣٦,٥	٧١٨,٢ ± ١٧٣,٦	

جدول (٧) يبيّن العلاقة بين مستويات Vit B12 و جرعة الميتفورمين

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 ١مغ في جرعة الميتفورمين اليومية المتناولة يقابلها نقص بمقدار ٠,٠٣٣ بيكوغرام /مل في مستوى Vit B12، وهذا ما يظهره الشكل (٥):



شكل (٥) يبيّن العلاقة بين جرعة الميتفورمين المتناولة ومستوى Vit B12

ووُجد أيضاً فرقاً هامّاً إحصائيّاً بمقارنة معدّل الجرعة المتناولة يوميّاً من الميتفورمين عند مرضى عوز Vit B12 مع الجرعة المتناولة يومياً عند المرضى الطبيعيين بدون وجود عوز Vit B12 حيث كانت P = 0,003 كما هو موضّح في الجدول (٨):

	المرضى مع عوز Vit B12	المرضى بدون عوز Vit B12	P-value
عدد المرضى	٦٠(٥٣,٦%)	٥٢(٤٦,٤%)	
متوسط جرعة الميتفورمين(مغ/اليوم)	١٢٥٠ ± ٤٧٣,٦	١١٥٣,٨ ±٧٠٧,٢	٠,٠٠٣
متوسط vitB12	١٦٦,٦ ± ٣٢,٩	٥٠١,٣ ± ٢١٩,٣	

جدول (٨) يوضّح العلاقة بين جرعة الميتفورمين ووجود عوز Vit B12

ووُجد أيضاً أن مدّة المعالجة بالميتفورمين تؤثر في مستويات Vit B12، حيث قسّم المرضى المعالجين بالميتفورمين ولديهم عوز Vit B12 (٦٠ مريضاً) حسب فترة العلاج إلى مجموعتين: الأولى عولجت لمدّة تزيد عن خمس سنوات والثانية عولجت لمدّة تقلّ عن خمس سنوات وتبيّن أن عدد المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدّة تزيد عن خمس سنوات ٢٤ مريضاً (٤٠%) فيما ٣٦ مريضاً (٦٠%) عولجوا بالميتفورمين لمدّة تقلّ عن خمس سنوات وكان متوسّط Vit B12 في المجموعة الأولى ١٤٧ ± ٣٠ بالمقارنة مع ١٧٩ ± ٣٠ في المجموعة الثانية ويعبّر عن الناتج بالمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري وتبيّن أنه لا يوجد فرقاً هامّاً من الناحية الإحصائيّة بين المجموعتين حيث كانت P = 0,98 كما هو موضّح في الجدول (٩):

	المرضى مع عوز Vit B12 المعالجين بالميتفورمين لمدّة ≤ ٥ سنوات	المرضى مع عوز Vit B12 المعالجين بالميتفورمين لمدّة < ٥ سنوات	P-value
عدد المرضى	٢٤ (٤٠%)	٣٦ (٦٠%)	
متوسّط Vit B12	١٤٧ ± ٣٠	١٧٩ ± ٣٠	٠,٩٨
متوسّط فترة العلاج (سنة)	٩,٥ ± ٤,٦	٣,٢ ± ١,٣	

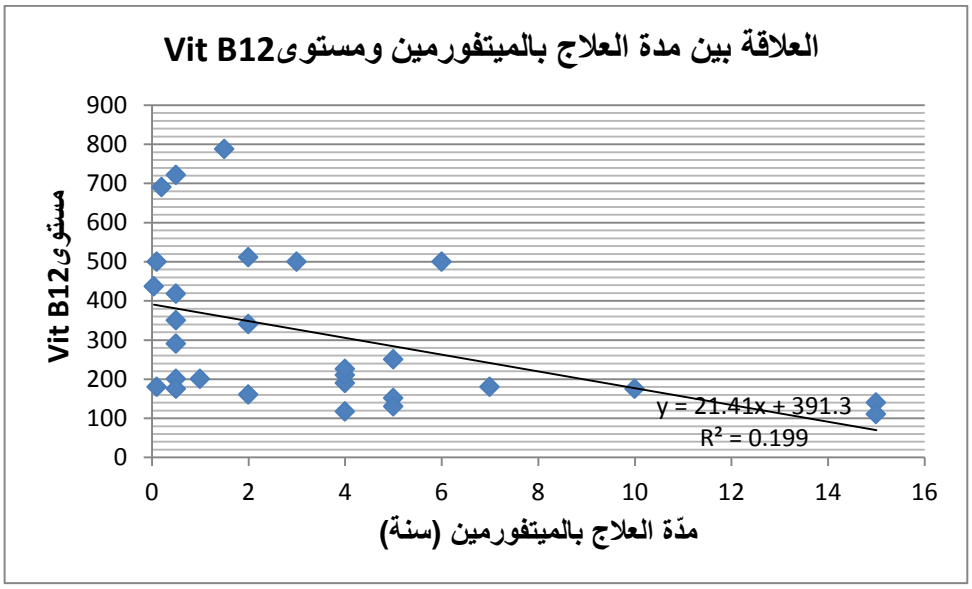
جدول (٩) يوضّح العلاقة بين عوز Vit B12 ومدّة العلاج بالميتفورمين

فيما قُسّم المرضى المعالجين بالميتفورمين بغضّ النّظر عن وجود عوز Vit B12 أو لا (١١٢ مريض) إلى نفس المجموعتين بناءً على فترة العلاج بالميتفورمين وكان متوسّط Vit B12 في المجموعة الأولى ٢١٢ ± ١٣٤,٨ فيما كان في المجموعة الثانية ٣٤٢,٨ ± ١٨٧,٩ ووُجد فرقاً هامّاً من الناحية الإحصائيّة بين المجموعتين حيث كان P = 0,04 كما يُظهر ذلك الجدول (١٠):

	المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدة ≤ ٥ سنوات بغض النظر عن Vit B12	المرضى المعالجين بالميتفورمين لمدة < ٥ سنوات بغض النظر عن Vit B12	P-value
عدد المرضى	٣٢(٢٨,٦%)	٨٠(٧١,٤%)	
متوسط Vit B12	٢١٢ ± ١٣٤,٨	٣٤٢,٨ ± ١٨٧,٩	٠,٠٤
متوسط فترة العلاج (سنة)	٨,٥ ± ٤,٣	٢,٩ ± ١,٢	

جدول (١٠) يُظهر العلاقة بين مدّة العلاج بالميتفورمين و Vit B12 بغضّ النّظر عن العوز

كما تمّ حساب معامل الارتباط R بين مدّة العلاج بالميتفورمين ومستوى Vit B12 فكانت R = -0,4 وهذا يدلّ على وجود علاقة ارتباط عكسيّة متوسّطة الشدّة بينهما.
و تمّ 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 مدّة العلاج بالميتفورمين لمدّة سنة يقابلها نقص بمقدار ٢١,٤١ بيكوغرام /مل في مستوى Vit B12، وهذا ما يظهره الشكل (٦):



شكل (٦) يبيّن العلاقة بين مدة العلاج بالميتفورمين ومستوى Vit B12

وبالنّسبة لوجود فقر دم عند المرضى وذلك اعتماداً على Hb < 12 عند الإناث أو Hb < 13 عند الذكور أو كبر في حجم خلايا الدّم الحمراء MCV إذا كان MCV > 96 fl[١٨٦] بين المجموعات الثلاثة حسب المعالجة بالميتفورمين، وتبيّن أن ٥٢ مريضاً (٧٢%) في المجموعة الأولى لديهم فقر دم بالمقارنة مع ٤٠ مريض (٥٦%) في المجموعة الثانية و ١٦ مريضاً (٤٠%) في المجموعة الثالثة، بينما لم يوجد أيّ مريض لديه كبر في حجم الكريّات الحمراء في المجموعات الثلاثة، بينما وجود أعراض عصبيّة عند المرضى ذُكرت في الجدول (١١):

	المجموعة A	المجموعة B	المجموعة C
وجود فقر دم ذكور إناث	٥٢ (٧٢%) ٣٢ (٤٤,٣%) ٢٠ (٢٧,٧%)	٤٠ (٥٦%) ٨ (١١,٢%) ٣٢ (٤٤,٨%)	١٦ (٤٠%) ١٦ (٤٠%) ٠
وجود كبر في حجم الكريّات الحمر	٠	٠	٠
وجود حسّ نمل في القدمين	٥٦ (٧٨%)	٣٢ (٤٤%)	٢٨ (٧٠%)
وجود حسّ خدر في القدمين	٥٦ (٧٨%)	٣٢ (٤٤%)	٢٨ (٧٠%)
وجود ضعف عضلي	١٢ (١٧%)	٢٠ (٢٧,٧%)	٠
وجود رنح	٨ (١١%)	٤ (٥,٦%)	٠
وجود تبدّلات في القدرة العقلية	٠	٨ (١١%)	٠
غياب حسّ الوضعة	٨ (١١%)	٠	٠

جدول (١١) يوضّح وجود أعراض وعلامات بين مرضى المجموعات

أما بالنسبة لوجود الأعراض نفسها عند مرضى عوز Vit B12 فقد ذُكرت في الجدول (١٢):

	عوز Vit B12 خفيف	عوز Vit B12 متوسّط	عوز Vit B12 شديد
وجود فقر دم	٢٠ (٦٢,٥%)	١٢ (٣٠%)	٨ (١٠٠%)
ذكور	١٦ (٥٠%)	٤ (١٠%)	٠
إناث	٤ (١٢,٥%)	٨ (٢٠%)	٨ (١٠٠%)
وجود كبر في حجم الكريّات الحمر	٠	٠	٠
وجود حسّ نمل في القدمين	١٦ (٥٠%)	٣٢ (٨٠%)	٨ (١٠٠%)
وجود حسّ خدر في القدمين	١٦ (٥٠%)	٣٢ (٨٠%)	٨ (١٠٠%)
وجود ضعف عضلي	٠	٨ (٢٠%)	٤ (٥٠%)
وجود رنح	٠	٤ (١٠%)	٠
وجود تبدّلات في الحالة العقلية	٠	٤ (١٠%)	٠
غياب حسّ الوضعة	٠	٤ (١٠%)	٠

جدول (١٢) يبيّن وجود أعراض وعلامات عند مرضى عوز Vit B12

مناقشة النّتائج:

شملت الدراسة ١٨٤ مريضاً من المرضى المراجعين العيادة الاختصاصيّة و المرضى المقبولين في أقسام مشفى الأسد الجامعي المختلفة بدمشق المصابين بالدّاء السكري نمط ٢ خلال فترة الدّراسة.

- تمّ تقسيم المرضى إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على طريقة العلاج ومدّته وكانت هذه المجموعات متشابهة من حيث المعايير المخبرية المجراة للمرضى حيث كانت P-value > 0,05 وتبيّن أن ١٨٤/٨٠ (٤٣,٥%) من المرضى السكريين نمط ٢ لديهم عوز Vit B12 وكانت نسبة تعرّض المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين للإصابة بعوز Vit B12 أكبر من نسبة تعرّض المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين للعوز٣٢,٦% مقابل ١٠,٩% على التّوالي، كما أنّ نسبة الذين أصيبوا بالعوز عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدّة تزيد عن ١٨ شهراً أكبر من الذين أصيبوا بالعوز عند السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدّة تقلّ عن ٦ أشهر ٢٦,١% مقابل ٦,٥% على التوالي، وكان هناك فرقاً هامّاً من الناحية الإحصائيّة بين المجموعات الثلاثة من حيث شدّة العوز حيث كانت P-value = 0,00004، ممّا يدلّ أنّ للميتفورمين دوراً في تعرّض المرضى السكريين نمط ٢ للإصابة بعوز Vit B12.
- كما تمّ تقسيم المرضى مع وجود عوز Vit B12 إلى ثلاث مجموعات اعتماداً على شدّة العوز وتبيّن أن ١٧,٤% من المرضى لديهم عوز خفيف فيما ٢١,٧٥% لديهم عوز متوسط و٤,٣٥% لديهم عوز شديد.
- و قسّم المرضى المعالجين بالميتفورمين بناءً على الجرعة المتناولة إلى مجموعتين وكان هناك فرقاً هامّاً من الناحية الإحصائيّة في متوسّط جرعة الميتفورمين بين المجموعتين حيث كانت متوسّط الجرعة في المجموعة الأولى ١٥٢٠,٦ ± ٥٣٦,٥ وكان متوسّط Vit B12 عندهم ٢٨٠,٥ ± ١٨٥ بالمقارنة مع

متوسّط جرعة الميتفورمين في المجموعة الثانية ٧١٨,٢±١٧٣,٦ ومتوسّط Vit B12 عندهم ٣٧٩,٥± ٢٦٨,٤، وكانت P-value = 0,006 و العلاقة بينهما عكسيّة قويّة أي كلّما زادت الجرعة اليومية المتناولة من الميتفورمين كان مستوى Vit B12 أقل.

- كما تبيّن وجود فرقاً هامّاً من الناحية الإحصائيّة في متوسّط مدّة العلاج بالميتفورمين بين المجموعتين وبتقسيم المرضى حسب مدّة العلاج كان متوسّط المدّة عند المجموعة الأولى ٨,٥ ± ٤,٣ ومتوسّط Vit B12 عندهم ٢١٢ ± ١٣٤,٨ بالمقارنة مع متوسّط المدّة في المجموعة الثانية ٢,٩ ± ١,٢ ومتوسّط Vit B12 ٣٤٢,٨ ± ١٨٧,٩، وكانت P-value = 0,04 مع وجود علاقة عكسيّة متوسّطة الشدّة بينهما حيث كلّما زادت مدّة العلاج بالميتفورمين كلما انخفضت مستويات Vit B12.
- أما بالنّسبة لوجود أعراض عوز Vit B12 فعلى الرّغم من زيادة خطورة حدوث عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدّة تزيد عن ١٨ شهراً إلا أنّ هذه الزّيادة لم تتناسب مع زيادة الأعراض عندهم مثل فقر الدم العرطل والأعراض العصبية، فقد تبيّن أن فقر الدم موجود عند ٧٢% من المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين بالمقارنة مع ٥٦% عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدّة تزيد عن ١٨ شهراً و ٤٠% عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدّة تقل عن ٦ أشهر فيما لم يوجد فقر دم عرطل عند أيّ من المرضى السكريين في المجموعات الثلاثة، وبالتّالي فإنّ معدّل حدوث فقر الدّم شائع عند السكريين بغضّ النّظر عن طريقة العلاج أو مدّته وهذا ربّما يعكس ترافق الداء السكري مع قصر عمر الكريّات الحمراء أو مع احتمال وجود فشل كلوي متوسّط غير مكتشف[١١٨].
- وكذلك الأمر بالنّسبة للأعراض العصبيّة حيث وجد الخدر والنّمل عند ٥٦% من المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين فيما كان عند ٣٢% من المجموعة الثانية و٢٨% عند مرضى المجموعة الثالثة، وهذا ربّما عائد إلى وجود اعتلال الأعصاب السكري الذي يحدث عند المرضى السكريين بغضّ النّظر عن طريقة المعالجة أو وجود عوز Vit B12 أو عدمه، بالإضافة إلى أنّ عوز Vit B12 المسبّب بالعلاج بالميتفورمين قد يحتاج إلى ١٢-١٥ سنة حتى تنفذ مخازن Vit B12 الموجودة مسبقاً ثم يتظاهر بفقر دم عرطل أو بالأعراض العصبية المعروفة[189]، أما في دراستنا فكانت متوسط مدّة العلاج بالسّنوات ٩,٥ ± ٤,٦، ولذلك ربّما كنا بحاجة إلى أبحاث تدرس مدّة العلاج الأطول حتّى تتظاهر الأعراض بشكل أوضح.
- أما بالنّسبة للأعراض الموجودة عند مجموعات عوز Vit B12 فقد تبيّن وجود فقر الدّم عند ١٠٠% من مرضى العوز الشديد < ١٢٠ pg/ml ولكن من دون كبر في حجم كريات الدم الحمراء كما كانت الأعراض العصبيّة من خدر ونمل موجودة عند ١٠٠% من مرضى العوز الشديد، وهذا ربّما يعود أيضاً إلى وجود اعتلال الأعصاب السكري بغضّ النّظر عن عوز Vit B12 وإلى أسباب أخرى قد تكون موجودة عند مرضانا ولم يتمّ البحث فيها في دراستنا.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

هناك العديد من الدّراسات العالميّة التي تناولت موضوع ارتباط العلاج بالميتفورمين ومدّته وجرعته بعوز Vit B12، منها:

◊ دراسة أُجريت في البرازيل بعنوان[190] Vitamin B12 in Metformin- treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil.

أجريت في عام ٢٠١٠ على عيّنة مؤلّفة من ١٤٤ مريضاً سكرياً معالجين بالميتفورمين لمدّة سنة على الأقلّ دون وجود عيّنة شاهد، وكانت نسبة المرضى الذين حدث لديهم عوز Vit B12 ٤٣,٧% بالمقارنة مع ٢٦,١% عند مرضى دراستنا المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن ١٨ شهراً، وربّما يعود الفرق في النّتائج إلى عيّنة دراستنا في هذه المجموعة وهي ٧٢ مريضاً وهي تشكّل نصف عيّنة الدراسة العالميّة.

◊ وفي دراسة أخرى بعنوان[191] The Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study.

أجريت عام ٢٠٠٩ على عيّنة مؤلّفة من ١٩٥ مريضاً حيث أظهرت أن ٤٠,٥% من مرضى الدّراسة حدث لديهم عوز Vit B12 بدون وجود فرقاً هامّاً إحصائيّاً بين جرعة الميتفورمين المتناولة ومستوى Vit B12، فيما حدث العوز عند ٢٢% من المرضى الذين كانت مستويات Vit B12 عندهم حدّية و أُجري لهم إمّا عيار حمض الميتيل مالونيك أو الهوموسيستين لتأكيد وجود العوز، أما في دراستنا فكانت النّتائج متشابهة مع الدّراسة العالمية ٤٣,٥% ولكنّنا لم نعتمد إجراء المعايرات الإضافيّة لتأكيد التشخيص.

◊ وفي دراسة أجريت في هونغ كونغ عام ٢٠٠٦ بعنوان[118] Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving Metformin.

وهي دراسة Case-control study أُجريت على عيّنة مؤلّفة من ١٥٥ مريضاً سكرياً معالجاً بالميتفورمين مقابل ٣١٠ مرضى سكريين غير معالجين بالميتفورمين، وأظهرت الدّراسة وجود علاقة عكسيّة هامّة سريرياً وإحصائيّاً بين جرعة ومدّة العلاج بالميتفورمين وعوز Vit B12 حيث تبيّن أنّه مع كلّ زيادة في جرعة الميتفورمين بمقدار ١غ يومياً تتضاعف خطورة تطور عوز Vit B12، وهذا مشابه لنتائج دراستنا.

الخلاصة:

- ❖ بلغت نسبة انتشار عوز Vit B12 عند مرضى الدّراسة ٤٣,٥%.
- ❖ بلغت نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين ٣٢,٦% فيما بلغت نسبة انتشاره عند المرضى السكريين غير المعالجين بالميتفورمين ١٠,٩%.
- ❖ كما بلغت نسبة انتشار عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لمدة تزيد عن ١٨ شهراً ٢٦,١% بالمقارنة مع ٦,٥% عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لأقلّ من ٦ أشهر.
- ❖ وأظهرت الدّراسة عدم ترافق عوز Vit B12 بأعراضه من فقر دم عرطل والأعراض العصبيّة التي تحتاج إلى فترة زمنية طويلة من العوز لكي تتظاهر.

- ❖ كما تبيّن وجود علاقة ارتباط خطي عكسيّة بين جرعة ومدّة العلاج بالميتفورمين ومستوى Vit B12.

التوصيات:

١. التأكيد على إجراء عيار Vit B12 عند جميع المرضى السكريين نمط ٢ المعالجين بالميتفورمين الّذي يجب أن يُعتبر جزءاً من المراقبة السّنويّة التي تجرى للمرضى السكريين ليكون من شأنه أن يكشف وجود العوز ومعالجته مبكّراً وبالتّالي عكسه قبل أن يتظاهر سريرياً.
٢. لا يوصى باستخدام مركّبات Vit B12 روتينيّاً عند المرضى السكريين.
٣. يجب عدم اعتبار الأعراض الّتي يمكن أن توجد عند المرضى السكريين عائدة للعوز دائماً بدون إجراء اختبارات تؤكّد وجوده.
٤. يُنصح بإجراء دراسات لاحقة مستقبلية بهدف دراسة عوز Vit B12 عند المرضى السكريين المعالجين بالميتفورمين لفترة زمنيّة أطول ودراسة تظاهرات هذا العوز الّتي توجد مع الزّمن.

Reference:

1**. Groop LC, Tuomi T**. Non-insulin-dependent diabetes mellitus-a collision between thrifty genes and an affluent society. *Ann Med* 1997; 29:37-53.

2. American Diabetes Association. Medical Management of Type 1 Diabetes. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008.

3. World Health Organization. *Diabetes facts,* sheet $N^0$312 September 2012.

4**. King H, Aubert RE, Herman WH.** GlobaL Burden of diabetes 1995-2025: Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 9: 1414-1431.

5. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381-389.

6. **Mayer-Davis EJ.** Type 2 diabetes in youth: epidemiology and current research toward prevention and treatment. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(4 suppl 1): S45-S51.

7. **Copeland C, et al.** Type 2 Diabetes in Children and Adolescents. Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 4: 181-185.

8. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(suppl 1): S64-S71.

9**. Kahn SE, Porte D**. β-cell dysfunction in type 2 diabetes: Pathophysiological and genetic bases. In: Scriver CR, Beaud et al., Sly WS, Valle D eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill, New York 2001; pp1407-1431.

10**. Eriksson J, Lindstrom J, Tuomiletho J.** Potential for the prevention of type 2 diabetes.

Br Med Bul 2001; 60: 182-199.

11. **Banerii MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral JG, Lebovitz HE.** Relationship of visceral adipose tissue and glucose adiposal is independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273: E425-E432.

12**. Gerich JE**. Is insulin resistance the principal cause of type 2 diabetes? *Diabetes Obes Metab.* 1999; 1:257-63.

13. Centers of Disease Control and Prevention. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes – United States 1988-1994 and 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53: 1066-8*

14. **Adams M, Montague CT, Prins JB, Holder JC, Smith SA, Sanders L, et al.** Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot specific effects on human preadipocyte differentiation. *J Clin Investig* 1997; 100: 3149-3153.

15. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Research Group* Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. *JAMA* 1996; 276(17): 1409-15.

16. **Li Y, Xu W, Liao Z, et al**. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients in associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care* 2004; 27: 2597.

17. **DeFronzo RA.** Banting Lecture: from the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58(4): 773-795.

18. **Goldstein B.** Understanding Type 2 Diabetes. *Medscape Diabetes and Endocrinology* 2006.

19. **Lipsky MS, Zimmerman BR.** Diagnosis and management of type 2 diabetes: an American family physician monograph, 1999.

20. **Ward WK, Beard JC, Porte D**. Clinical aspects of islet β cell function in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev.* 1986; 2:297-313.

21. Joslin Diabetes Center and Joslin Clinic. Clinical Guidelines for Adults with Diabetes. 2006.

22. **Malaisse W.** Metabolic signaling of insulin secretion. *Diabetes Rev* 1996; 4: 145-159.

23. Joslin Diabetes Center and Joslin Clinic. Clinical Guideline for Pharmacological Management of Type 2 Diabetes. 2007.

24. **Unger RH, Orci L**. Paracrinology of islet and the paracrinopathy of diabetes. *Proc Natl Aced Sci U.S.A.* 2010; 107(37):16009-12.

25. **Freeman JS.** The pathophysiologic role of incretins. *J Am Osteopath Assoc* 2007; 107(suppl 3): S6-S9.

26. **Quesada I, Tuduri E, Ripoll C, Nadal A.** Physiology of the pancreatic α-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol* 2008; 199(1): 5-19.

27. **Drucker DJ.** The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3(3): 153-165.

28. **Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al.** Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(2): 173-181.

29. **Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeld W.** Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29(1): 46-52.

30. **De Fronzo RA, Ferrannini E**. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14:173.

31. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012; 34(suppl 1): S11-S63.

32. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(suppl 1): S62-S64.

33. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.

34. Centers for Disease Control and Prevention. *National Diabetes Fact Sheet* 2010.

35. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334.

36. **Alvin G**. Diabetes Mellitus. Harrison's Endocrinology, Second Edition. 283.

37. **Chinsky K.** The evolving paradigm of hyperglycemia and critical illness. *Chest* 2004; 126: 674.

38**. Brealey D, Singer M.** Hyperglycemia in Critical Illness: A Review. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(6): 1250 -1260.

39. **Goldstein B.** Understanding Type 2 Diabetes. *Medscape Diabetes and Endocrinology,* 2006.

40. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *NEJM* 1993; 329: 977-86.

41. **Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE**. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2011; 60: 1-23.

42**. Blonde L**. Current antihyperglycemic treatment guidelines and algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med* 2010; 123: S12-S18.

43**. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al**. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med* 2009; 151: 854-860.

44. **Yudkin JS, Richter B, Gale EA**. Intensified glucose control in type 2 diabetes-whose agenda? *Lancet* 2011; 377: 1220-1222.

45. **Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S**. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011; 154: 554-559.

46. **Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, et al**. Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1421-1425.

47. **Lee SJ, Eng C**. Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011; 305: 1350-1351.

48. American Association Diabetes. Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1369.

49. **Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ.** Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 331-339.

50. **Wing RR, Tate DF, Gorine AA, Raynor HA, Fava JL.** A self-regulation program for maintenance of weight loss. *N Engl J Med* 2006; 355: 1563-1571.

51. **Helmrich SP, Ragland DR, Paffenberger RS.** Prevention of non-insulin diabetes mellitus with physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 824-850.

52. **Wing RR, Marcus MD, Salata R, Epstein LH, Miaskiewicz S, Blair EH.** Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetes subjects. *Arch Intern Med* 1991; 151(7): 1334-40.

53. **Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ.** Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218-1227.

54. **Buse J, Henry R, Han J, et al.** Effects of exenatide (exendin-4) 0n glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628-2635.

55. American Diabetes Association Position Statement: Evidence-Based Nutrition Principales and Recommendation for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *J Am Diet Assoc* 2002; 102(1): 109-18.

56. **Groop LC, Ratheiser K, Luzi et al.** Effect of sulphonylureas on glucose-stimulated insulin secretion in healthy and non-insulin-dependent diabetes subjects: a dose response study. *Acta Diabetol* 1991; 28:162-168.

57. **Bryan J, Crane A, Vila- Carriles WH, Babenko AP, Aguilar- Bryan L**. Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K (ATP) channels. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 2699-2716.

58. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.** Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: 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.

59. **Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al**.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443.

60. **Gerich J, Raskin P, Jean- Louis L, Purkayastha D, Baron MA**. PRESERVE-B: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28: 2093-2099.

61. **Bailey CJ, Turner RC**. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334: 574-579**.**

62**. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E.** Effect of Metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 221-228.

63. **Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al.;** PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.

64. **Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al.** Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-922.

65. **Drucker DJ, Nauck MA.** The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase -4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696-1705.

66. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered Approach. *Diabetes Care* 2012; 35: 1369.

67. **Deacon CF**. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7-18.

68. **Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, de Grauw WJ**. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ;(Issue 4) CD005061.

69. **Coniff RF, Seaton TB, Shapiro JA, et al.** Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-820.

70. **Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B**. Colesevelam lowers glucose and lipid level in type 2 diabetes: The clinical evidence. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 384-392.

71. **DeFronzo RA**. Bromocriptine: a sympatholytic, D2-Dopamine agonist for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 789-794.

72. **Singh-Franco D, Robles G, Gazze D.** Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2007; 29: 535-562.

73. **Jabbeur S.** Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both? *Int J Clin Pract* 2008; 62:845-847.

74. **Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, et al**. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008; 31: 1305-1310.

75. **Cryer PE**. Hypoglycemia: the limiting factor in the glycemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937-948.

76. **David K, McCulloch MD.** Metformin in the treatment of diabetes mellitus. *UpToDate* 19.3.

77. World Health Organization. 2010.

78. **Kochanek KD, Xu J, Murphy SL, et al**. Deaths: Preliminary Data for 2009. National Vital Statistics Reports. Volume 59. N4, 2011.

79. U.S.Department of Health and Humen Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011.

80. **Lind SG, William HH, Smith PG:** Mortality in Non-Insulin-Dependent Diabetes. National Diabetes Data Group. Diabetes in America. Bethesda 2nd edition. 1995. NIH Publication N.9521468.

81. **Stratton IM, Alder AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR**: Association of glycemic with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.

82. **Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H, Pedersen O**. Multifacterial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 2003; 348: 383-93.

83. **Bailey CJ, Day C:** Metformin: its potanical background. *Pract Diab Int* 2004; 21: 115-117.

84. **Werner A, Bell J**. CCXIV. The preparation of methyl guanidine and of aa-dimethylguanidine by the interaction of dicyandiamide and methyl ammonium and dimethylammonium chlorides respectively. *J Chem Soc Transact* 1922; 121: 1790-1794.

85. **Sterne J.** Treatment of diabetes mellitus with N, N-dimethylguanidine (LA. 6023, glucophage). *Therapy* 1959; 14: 625-630.

86. **Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F**. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1092-1099.

87. **Scheen AJ.** Clinical pharmacokinetics of Metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30: 359-371.

88. **El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, Averet N, Rigoulet M, Levervex:** Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000; 275: 223-228.

89. **Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG:** AMP-activated Protein Kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab* 2005; 1: 15-25.

90. **Zhou G, Myers R, Li Y, et al.** Role of AMP-activated Protein Kinase in mechanism of Metformin action. *J Clin Invest* 2001; 10: 1167.

91. **Bailey CJ**. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755.

92. **Uwaifo GI, Ratner RE.** Differential effects of oral hypoglycemic agents on glucose control and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2007; 99: 51B-67B.

93. **Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR.** Metformin, sulfonylurea, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086-2091.

94. **Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, et al.** Metabolic effects of Metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 550.

95. **Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH**. Metformin and the intestine. *Diabetologia* 2008; 51: 1552-1553.

96. **Garber A, Duncan T, Goodman A, Mills D, Rohlf J.** Efficacy of Metformin in type 2 diabetes: results of a double-blind, placebo controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 102: 491-497.

97. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with Metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.

98. **Chan NN, Brain HP, Feher MD**. Metformin-associated lactic acidosis: a rare or very rare clinical entity? *Diabetes Care* 1998; 21: 1659-1663.

99. **Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitze B, Haring HU, Joost HG**. Medical antihyperglycaemic treatment of diabetes mellitus type 2. Update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. 2008; pp1-75.

100. KDOQI. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. 2010.

101. **Kuzminski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al.** Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood* 1998; 92: 1191-1198.

102. **Green R, Kinsella LJ.** Current concepts in the diagnosis of cobalamin deficiency. *Neurology* 1995; 45: 1435.

103. **Fyfe JC, Madsen M, Hojrup P, et al.** The functional cobalamin (vitamin B12) – intrinsic factor receptor is a novel complex of cubilin and amnionless. *Blood* 2004; 103: 1573.

104. **He Q, Madsen M, Kilkenney A, et al.** Amnionless function is required for cubilin brush–border expression and intrinsic factor-cobalamin (vitamin B12) absorption in vivo. *Blood* 2005; 106: 1447.

105. **Tefferi A, Pruthi RK.** The biochemical basis of cobalamin deficiency. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 181.

106. **Stabler SP.** Megaloplastic anemias: Pernicious anemia and folate deficiency. In: **Young NS, Gerson SL, High KA, eds.** Clinical hematology. Philadelphia: Mosby, 2006: 242-51.

107. **Dalsania CJ, Khemka V, Shum M, Devereux L, Lachant NA.** A sheep in wolf's clothing. *Am J Med* 2008; 121: 107-9.

108. **Parmentier S, Meinel J, Oelschlaegel V, et al.** Severe pernicious anemia with distinct cytogenetic and flow cytometric aberrations mimicking myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2012; 91: 1979-81.

109. American Association for Clinical Chemistry. Vitamin B12 and folate deficiency. 2010.

110. **Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Lindenbaum J.** Neurologic aspects of cobalamin deficiency. *Medicine* 1991; 70: 229-45.

111. **Pittock SJ, Payne TA, Harper CM.** Reversible myelopathy in a 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 291-4.

112. **Andres E, Loukili NH, Noel E, et al.** Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171(3): 251-9.

113. **Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, et al.** Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by Metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 1227-1231.

114. **Sally P, Stabler MD.** Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013; 368: 149-60.

115. **de Jager J, Kooy A, Lehert P, et al.** Long term treatment with Metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c2181.

116. **Honzik T, Adamovicova M, Smolka V, Magner M, Hruba E, Zeman J.** Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency-what have we learned? *Eur J Paediatr Neurol* 2010; 14: 488-95.

117. **Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM.** Overutilization of proton pump inhibitors: a review of cost-effectiveness and risk. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(Suppl 2): S27-32.

118. **Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, et al**. Risk factors of vitamin B (12) deficiency in patients receiving Metformin. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1975.

119. **Scarpello JHB, Hodgson E, Howlett HCS.** Effect of Metformin on bile salt circulation and intestinal motility in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1998; 15: 651-6.

120. **DeFronzo RA, Goodman AM**. The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of Metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.

121. **Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA.** Vitamin B12 status of patients on long-term Metformin therapy. *BMJ* 1971; 2: 685-687.

١٢2. **Wile DJ, Toth C.** Association of Metformin, elevated homosysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 156-161.

123. American Society of Hematology. Iron Deficiency Anemia. 2011.

124. Mayo Clinic. *Disease and conditions:* Hair Loss. 2009.

125. **Kaferle J, Strzoda CE.** Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician* 2009; 79: 203-208.

126. **Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al.** Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-8.

127. **Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J.** Vitamin B12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(1): 131-136.

128. **Toh BH, Chan J, Kyaw T, Alderuccio F.** Cutting edge issues in autoimmune gastritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 269-78.

129.**Vasconcelos OM, Poehm EH, McCarter RJ, et al.** Potential outcome factors in subacute combined degeneration: review of observational studies. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1063.

130. **Hathcock JN, Troendle GJ.** Oral cobalamin for treatment of pernicious anemia? *JAMA* 1991; 265: 96.

131. **Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, et al.** Oral vitamin B12 versus intermascular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 CD004655.

132. **Filioussi K, Bonovas S, Katsaros T.** Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anemia? *Aust Fam Physician* 2003; 32: 383-384.

133. **Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR**. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.

134. **Kooy A, de Jager J, Lehert P, Bets D, Wulffele MG, Donker AIM, 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.

135. **Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M**. Diabetes and atherosclerosis: an epidemiologic view. *Diabetes Metab Rev* 1987; 3: 463-524.

136. **Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.** Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and The European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72.

137. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.** Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.

138. **Campbell IW, Howlett HC**. Worldwide experience of Metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabet Metab Rev* 1995; 11: S57-S62.

139. **Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, et al.** The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and Metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian Diabetologia 2006; 49: 289-297.

140. **Resnick HE, Valsania P, Halter JB, Lin X.** Relation of weight gain and weight loss on subsequent diabetes risk in overweight adults. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 596-602.

141. **Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R.** Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinal Metab* 2005; 90: 4593-4598.

142. **Kara M. Levri, Md, Mph; Elizabeth Slaymaker**. Metformin as Treatment for Overweight and Obese Adults: A Systematic Review, Annals of Family Medicine 2005; 3(5): 457-461.

143. **Wulffelle MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT.** The effect of Metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Int Med* 2004; 256(1): 1-14.

144. **Manzella D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paliosso G.** Blood pressure and cardiac autonomic nerveous system in obese type 2 diabetes patients: effect of Metformin administration. *Am J Hypert* 2004; 17: 223-227.

145. **Jung HS, Youn BS, Cho YM, Yu KY, Park HJ, Shin CS, et al.** The effects of rosiglitazone and Metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; 6: 8-15.

146. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.

147. **Holman R.** Cardiovascular benefits. In: Metformin. The gold standard. A Scientific handbook. **Bailey CJ, Campbell IW, Chan JCN, Davidson JA, Howlett HCS, Ritz P, editors.** England: John WILEY AND Sons, Ltd, 2007; p115.

148. **Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA.** Improved clinical outcomes associated with Metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-2351.

149. **Montaguti U, Celin D, Ceredi C, Descovitch GC.** Efficacy of the long-term administration of Metformin in hyperlipidaemic patients. *Res Clin Forums* 1979; 1: 95-103.

150. **De Jager J, Kooy A, Lehert P, Bets D, Wujffele MG, Teerlink T, et al**. Effects of short-term treatment with Metformin on markers of endothelial function and inflammatory activity in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Int Med* 2005; 257: 100-109.

151. **Gin H, Roudat MF, Vergnot V, Baillet L, Rigalleau V.** Effect of Metformin on fibrinolytic parameters in insulin-treated, type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2003; 29: 505-508.

152. **Grant PJ.** Beneficial effects of Metformin on haemostasis and vascular function in man. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6S44-6S52.

153. **Carter AM, Bennett CE, Bostock JA, Grant PJ.** Metformin reduces C-reactive protein but not complement factor C3 in overweight patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Med* 2005; 22: 1282-1284.

154. **Hattori Y, Suzuki K, Hattori S, Kasai K.** Metformin inhibits cytokine-induced nuclear factor KappaB activation via AMP-activated protein Kinase activation in vascular endothelial cells. *Hypertension* 2006; 47: 1813-1822.

155. **Gargiulo P, Caccese D, Pignatelli P, Brufani C, DeVito F, Marino R, et al.** Metformin decreases platelet superoxide anion production in diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 156-159.

156. **Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D.** Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab* 2003; 29: 6S95-6S103.

157. **Mamputu JC, Wiernsperger NF, Reiner G.** Antiatherogenic properties of Metformin: The experimental evidence. *Diabetes Metab* 2003; 29:6S71-6S76.

158. **Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO.** The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89: 2745-2749.

159. **Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A.** Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174.

160. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.

161. **Lord JM, Flight IH, Norman RJ.** Insulin-sensitising drugs (Metformin, troglitazone, roseglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3): CD003053.

162. American Association of Clinical Endocrinologists. Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome.

163. **Lord JM, et al.** Polycystic Ovary Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2003; 352(12): 1223-1236.

164 Pregnancy outcome in infertile patients with polycystic ovary syndrome who were treated with Metformin. *Fertility and Sterility* 2006; 85(4): 1002-1009.

165. **Norman RJ, Wang JX, Hague W.** should we continue or stop insulin sensitizing drugs during pregnancy? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 245-250.

166. **Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio FJr.** Evidence-based and potential benefits of Metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev* 2009; 30(1): 1-50.

167. **Glueck C, Phillips H, Cameron D, et al.** Continuing Metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46-52.

168. **Jakubowicz D, Iuorno M, Jakubowicz S, et al.** Effects of Metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524-529.

169. **Glueck C, Wang P, Kobayashi S, et al.** Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 520-525.

170. **Gilbert C, Valois M, Koren G.** Pregnancy outcome after first-trimester exposure to Metformin a meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658-663.

171. **Aidan McElduff, N Wah Cheung, H David McIntyre.** The Australasian Diabetes in Pregnancy Society consensus guidelines for the management of type 1 and type 2 diabetes in relation to pregnancy. *The Medical Journal of Australia MJA* 2005; 183(7): 373-377.

172. **Witters LA:** The blooming of the French lilac. *J Clin Invest* 2001; 108: 1105-1107.

173. **Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R.** The role of insulin receptors and IGF-1 receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 23-37.

174. **Basen-Engquist K, Chang M:** Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 71-76.

175. **Algire C, Zakikhani M, Blouin MJ, Shuai JH, Pollak M:** Metformin attenuates the stimulatory effect of a high-energy diet on in vivo LLC1 carcinoma growth. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 833-839.

176. **Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, Clemons M, Graham M, Fantus IG:** Insulin-lowering effects of Metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 501-506.

177. **Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N:** Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 10804-10812.

178. **Alimova IN, Liu B, Fan Z, Edgerton SM, Dillon T, Lind SE, et al.** Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle* 2009; 8: 909-915.

179. **Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A, Malloy KM, Gehrig PA, Bae-Jump VL.** Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation-implications for a novel treatment strategy. *Gynecol Oncol* 2010; 116(1): 92-98.

180. **Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA.** Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. *Diabetes Care* 2006; 29: 254-258.

181. **Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM:** New users of Metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1620-1625.

182. **Patel T, Hruby G, Badani K, Abate-Shen C, McKiernan JM:** Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with Metformin. *UROLOGY* 76: 1240-1244.

183. **Medina J, Fernandez LI, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R.** Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care* 2004; 27: 2057-2066.

184. **Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al.** A randomized controlled trial of Metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-1090.

185. **Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, Davis B, Sax P, Grinspoon S.** Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284: 472-477.

186. **Van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, op'T Roodt J, Joven J, Rabelink TJ, et al.** Comparison of rosiglitazone and Metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 337-346.

187. **Lourdes I, Ken O, Carme V, Maria Victoria Marcos, David B.** Metformin Treatment to Prevent Early Puberty in Girls with Precocious Pubarche. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91(8): 2888-2891.

188. World Health Organization . Indicator and Strategies for Iron Defficiency and Anemia Programmes. Report of The WHO /UNICEF/UNV Consultation. **Geneva, Switzerland** , December 6-10,1993. WHO,1994.

189. **David SH, Bell MD**. 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.

190. **Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, Faulhaber GAM, Leite C, Fischer LM, Furlanetto TW.** Vitamin B12 in Metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57(1): 46-49.

191. **Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Topolski R.** The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross sectional study. J *Am Board Fam Med* 2009; 22(5): 528-34.