

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Tip 2 Diyabetik ve Prediyabetik Hastalarda Metforminin Uzatılmış Salınlı Formu ile Normal Formunun Gastrointestinal Yan Etkiler Açısından Karşılaştırılması

Soner CANDER<sup>1</sup>, Özen ÖZ GÜL<sup>1</sup>, Figen TOPYILDIZ<sup>2</sup>, Güven ÖZKAYA<sup>3</sup>,  
Canan ERSOY<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bursa.
- <sup>2</sup> Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Bursa.
- <sup>3</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>4</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Metformin tip 2 diyabetik ve prediyabetik hastalarda yaygın olarak kullanılan genellikle iyi tolere edilen bir oral antidiyabetiktir. En sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem yakınmalarıdır. Uzatılmış salınlı formunun gastrointestinal sistem yan etkilerinin daha az olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda metforminin uzatılmış salınlı ve standart formunun tip 2 diyabetik ve prediyabetik hastalarda kullanımının gastrointestinal tolerabilite, kilo ve glisemik kontrol üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık. Çalışmaya yeni tanı almış tip 2 diyabetik ve prediyabetik 73 hasta alındı. Hastalara rastgele randomizasyonla standart metformin (grup I) ve uzatılmış salınlı metformin (grup II) başlandı. Tedavi başlangıcı ve bir ay sonra yapılan değerlendirmede gastrointestinal semptom derecelendirme ölçeği kullanıldı. Her iki grupta gastrointestinal semptom skorları benzer bulundu. En az bir yeni yakınma oranı grup I'de %20.5 grup II'de %26.4 bulundu. Her iki grupta diyare ve grup II'de ayrıca hazımsızlık ile ilişkili semptomlarda hafif artış mevcuttu. Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmadı. Grup I ve grup II'de prediyabetik hastalarda medyan 4.0(min-maks) ve 3.0(min-maks), diyabetik hastalarda ise her iki grupta medyan 2.5(min-maks) kg kilo kaybı gözlemlendi. Diyabetik hastalarda HbA1c değerlerinde grup I'de %1.1, grup II'de %1.0 medyan düşüş saptandı. Bu sonuçlarla çalışmamızda her iki formun diyabet ve prediyabetiklerde etkin ve gastrointestinal yan etkiler açısından benzer olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Metformin. Uzatılmış-salınlı form. Gastrointestinal yan etkiler.

### Comparison of Normal and Extended Release Form Metformin in Term of Gastrointestinal Side Effects in Type 2 Diabetic and Pre-Diabetic Patients

### ABSTRACT

Metformin is usually well-tolerated and commonly used oral-antidiabetic in type-2 diabetes and pre-diabetes. The most common side effects are gastrointestinal ones. It is proposed that extended-release form of metformin has less gastrointestinal side effects. We aimed to compare the extended-release and standard form metformin in type-2 diabetic and prediabetic patients for gastrointestinal tolerability, weight effect and glycemic control. Seventy-three newly diagnosed type-2 diabetic or prediabetic patients enrolled in the study. Standard form (group I) and extended-release (group II) metformin were started to patients with randomisation. Gastrointestinal symptom rating scale was used at the beginning and in the first month of treatment for evaluation. Gastrointestinal symptom scores were similar in both groups. At least one new symptom were found 20.5% of group I and 26.4% of group II. There was a slight increase in symptoms associated diarrhea in both groups and indigestion in the group II. No patients discontinued treatment due to side effects. Weight loss was observed 4.0 and 3.0 kg for prediabetics in the group I and II, 2.5 kg for diabetic patients in the both groups. In diabetic patients, HbA1c reduced 1.28% and 1.24% in the group I and II. In conclusion, both forms are effective and similar in terms of gastrointestinal side effects.

**Key Words:** Metformin. Extended-release form. Gastrointestinal side effects.

Geliş Tarihi: 12 Eylül 2013  
Kabul Tarihi: 31 Ocak 2014

Dr. Soner CANDER  
Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği,  
Bursa.  
Tel. 224 2955000  
e-posta: drcander@gmail.com

Modern yaşam koşullarının sonucu olarak yüksek enerji içerikli beslenme alışkanlığının ve hareket kısıtlılığının giderek artmasına bağlı olarak insülin direnci ile ilişkili metabolik sendrom, obezite ve tip 2 diyabet, tüm dünyada giderek yayılarak artan bir sorun olarak dikkat çekmektedir. Dünya sağlık örgütü tarafından 2030 yılında bazı bölgelerde tip 2 diyabetik hasta

sayısının 2 katına ulaşacağı belirtilmiştir<sup>1</sup>. Bu nedenle insülin direnci ile ilişkili durumların diyabet tedavisindeki önemi gerek tanı öncesi dönemde ve gerekse tanı konduktan sonraki dönemde giderek önem kazanmaktadır.

Metformin, insülin duyarlaştırıcı bir ajan olarak bu amaçla diyabetik hastalarda ilk basamak tedavi seçeneği olarak etkin ve iyi tolere edilebilir özellikleri ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar prediyabetik hastalarda da diyabet gelişimini önlemede etkili olduğunu göstermektedir<sup>2</sup>. Ayrıca polikistik over sendromu olan hastalarda da metformin insülin direncini azaltarak, metabolik parametrelerde düzelme sağlamaktadır<sup>3</sup>. UKPDS (United Kingdom Prospective and Diabetes Study) verilerine göre tip 2 diyabet hastalarında metforminle sıkı glisemik kontrol sağlanması fazla kilolu hastalarda diyabetle ilişkili komplikasyonları azaltmakta, insüline göre kilo alımı ve hipoglisemi ataklarının daha az olmasını sağlamaktadır<sup>4</sup>.

Metforminin (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride) glikoz düşürücü etkisi başlıca azalmış hepatik glikoz çıkışı (primer olarak glukoneogenezin ve daha az olarak da glikojenolizisin inhibisyonu yoluyla) ve iskelet kasında ve adipositlerde insülin direncini azaltarak artmış insülin aracılı glikoz alımı ile ortaya çıkmaktadır. Metformin normal salınımlı klasik formu ile optimal olarak 2000mg/gün dozu ile günde iki veya 3 bölünmüş dozla kullanılmaktadır. Bu şekilde kullanım genelde iyi tolere edilse de % 20'yi aşan oranlarda gastrointestinal (GI) yan etkilere sebep olmakta ve başlıca bulantı, diyare ve kusma ile ilişkili şiddetli semptomlar % 3 oranında ilacı bırakmakla sonuçlanmaktadır<sup>5-8</sup>. Bununla birlikte tedaviye 500 mg gibi düşük dozda ya da günde iki kez öğünlerle beraber başlanıp haftalar içinde doz artırımı yapıldığında yan etkilerin çok azaldığı bilinmektedir<sup>9-11</sup>. Buna karşın her gün bölünmüş dozlarda ilaç kullanımının oral antidiyabetik tedavide hasta uyumunu olumsuz etkilediği de gösterilmiştir<sup>12</sup>. Hastaların ilaç tedavisine uyumunun hastalıkla ilgili sonuçlar üzerinde önemli bir belirleyici olduğu ve hasta uyumunu arttırmak için ilaç uygulamalarının basitleştirilmesi gerektiği diyabet hastaları için tedavi yaklaşımında önemle üzerinde durulması gereken bir durumdur<sup>13,30</sup>.

Uzatılmış-salınımlı metformin "extended-release form metformin" (metformin XR) formu ikili bir hidrofilik polimer matriks sistemi içerir. Tatbik edilmesinden sonra, gastrointestinal sıvının tablete geçmesiyle dış polimer hidrate olur ve şişer. Daha sonra pH tan bağımsız olarak iç polimerden aktif ilaç daha çok difüzyonla ortama salınır<sup>14</sup>. Metformin XR formu, normal(hemen)-salınımlı metformin "immediate-release metformin" (metformin IR) formuna göre daha uzun gastrik direnç ve üst GI sistemden daha yavaş emilim özelliğine sahiptir. Salınım süresi 10 saate kadar uzar ve maksimum plazma konsantrasyonuna 4-7 saatte ulaşır. Akşam yemekle birlikte alınması durumunda

doğal olarak mide boşalmasının uzaması ile etkisinin tek dozla yeterli olmasını sağlar<sup>14-16</sup>. Farmako kinetik çalışmalar günde tek doz alınan metformin XR formunun günde çift doz alınan metformin IR formu ile karşılaştırılabilir biyoyararlanıma sahip olduğu ve daha düşük plazma tepe seviyelerine yol açtığını göstermektedir<sup>14-17</sup>. Klinik çalışmalar da aynı dozda alınan metformin XR ve IR formunun eşit glisemik etkiye sahip olduğunu, günde tek doz kullanımının hasta uyumunu arttırdığını ve bazı çalışmalar daha düşük oranda GI yan etkiye sebep olduğunu göstermektedir<sup>18-19</sup>. Bununla birlikte Türkiye'de henüz 2010 yılında markete girmiş olan metformin XR formunun etkinlik, güvenilirlik ve yan etki sıklığı ile ilgili literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amacı, yeni tanı tip 2 diyabetik hastalar ve prediyabetik hastalarda ilk basamak tedavide metforminin XR ve doz titrasyonu ile birlikte IR formlarının gastrointestinal yan etki açısından değerlendirilmesidir.

## Gereç ve Yöntem

**Hastalar:** Çalışmaya Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran, 15-65 yaş aralığında olan ve tip 2 diyabet veya prediyabet tanısı alan 79 hasta onayları alınarak dahil edilmiştir. Çalışma için yerel etik kurul onayı alınmıştır. Diyabet tanısı için açlık kan şekerinin en az 2 kez 126mg/dl veya üzerinde bulunması, rastgele KŞ ölçümünün 200 mg/dl veya üzerinde olması, 75 gr ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2.saat kan şekerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması kriter olarak aranmıştır<sup>20</sup>. Prediyabet hastaları ise OGTT 2.saat kan şekeri 140-200 mg/dl arasında olan veya açlık kan şekeri 100-126 mg/dl arasında olan obez, fazla kilolu veya polikistik over sendromu (PKOS) olan hastalardan rastgele sırayla seçilmiştir<sup>20</sup>. Aktif gastrointestinal hastalığı olanlar, gebeler, lohusa döneminde olanlar, ciddi kronik hastalığı veya malign hastalığı bulunanlar ve yakın dönemde operasyon geçiren hastalar ile gastrointestinal (GI) şikayetleri etkileyebilecek ilaç kullanımını olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

**Çalışma protokolü:** Tip 2 diyabet tanısı konan veya kriterlere göre prediyabetik kabul edilen hastalara önce diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili eğitimleri verilmiş ve hastalar GI semptomlar ve GI ilaç kullanımı açısından sorgulanmıştır. Hastalara metformin tedavisi başlanarak bir ay sonra kontrole çağrılmış ve geldiklerinde GI yan etkiler tekrar değerlendirilmiştir. GI yan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla Gastrointestinal Symptom Derecelendirme Ölçeği "Gastrointestinal Symptom Rating Scale" (GSRS) kullanılmıştır. İlk ve son vizitte ölçekteki sorular hastanede görevli yetkili hekim tarafından bizzat sorula-

## Metformin Xr & Ir

rak yüzyüze cevaplandırılmış ve bu şekilde hastaların soruları anlamama olasılığı zayıflatılmıştır. GSRS, GI semptomların şiddetini ölçmektedir. İlk olarak irritable barsak sendromu olan hastalarda kullanılmış olup validasyonu ile ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır. Daha sonra hastaların kendi kendine cevapladığı “self” formu da oluşturulmuştur. GSRS 5 alanda toplam 15 soruyu içermektedir. Bu 5 alan; reflü (2 soru), hazımsızlık (4 soru), diyare (3 soru), konstipasyon (3 soru) ve karın ağrısıdır (3 soru) şeklindedir. Her soru 0 ile 3 arasında skorlanmakta olup “0”; semptom olmamasını, “1”; hafif semptomları, “2”; orta şiddette semptomları, “3” ise ciddi semptomları ifade etmektedir<sup>21-23</sup>.

Hastaların ilk vizitlerinde rutin tetkikleri yapılmış ve bunun dışında tokluk kan şekeri ile açlık insülin düzeyleri de ölçülmüş ve kaydedilmiştir. Diyabetik hastalarda ayrıca HbA1c düzeyleri de tedaviye başlamadan önce ölçülmüştür. Biyokimyasal ölçümler dışında hastaların ilk ve bir ay sonundaki son vizitte vücut parametreleri [boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ)] değerleri de kaydedilmiştir.

**Tedavi ve gruplar:** Diyabetik ve prediyabetik hastalara ilk vizit sonunda rastgele olarak metformin XR formu veya normal metformin IR formu başlanmıştır. Buna göre metformin IR formunu alanlar grup I’de, metformin XR formunu alanlar grup II’de yer almıştır. Metformin XR formu ilk hafta akşam yemek sonrası 1x500mg ve kalan dönemde 1x1000 mg olarak verilmiştir. Diyabetik hastalara metformin IR formu ilk dozu akşam alacak şekilde ilk hafta 2x500mg dozda kalan dönemde 2x1000mg dozda, prediyabetik hastalara ise ilk hafta 2x425 mg ve kalan dönemde 2x850 mg dozda verilmiştir. Metformin XR preparatı olarak Türkiye’de markette tek muadil bulunmakta olup sadece bu ilaç verilmiştir; Matofin XR 500 mg tablet (Ruhsat numarası: 15.09.2010 – 226/21, Ruhsat sahibi: Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş. Büyükdere Cad. 34398 Maslak – İstanbul, Üretim yeri: Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş. Çanta 34580 Silivri – İstanbul). Metformin IR formu olarak markette çok sayıda eş değer muadil bulunmaktadır ve çalışmada bu nedenle tek bir form kullanılmamıştır.

**İstatistiksel Yöntem:** Hastalara ait sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri parametrik verilerde ortalama ve standart sapma olarak, parametrik olmayan verilerde medyan ve (min-maks) olarak verilmiştir. Kategorik veriler gruplar arasında yüzde (%) ve frekans ile ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin analizlerinde iki grup karşılaştırmasında bağımsız örneklem t-testi ve Mann Whitney testi kullanılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı değişken analizlerinde Wilcoxon İşaret Sıra testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Pearson Ki-kare, Yates Düzeltmeli Ki-kare ve Fisher’in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Verilerin analizlerinde IBM SPSS versiyon 20 (IBM Acquires SPSS Inc., Somers, NY, USA) prog-

ramı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değeri sonuçlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmayı tamamlayan 73 hastanın (yaş ortalaması  $43.9 \pm 12.1$ ) 39’u grup I (IR formu) ve 34’ü grup II (XR formu) de yer alıyordu. Diyabet tanısı alan hasta sayısı 39 (yaş ortalaması  $47.5 \pm 8.7$ ) ve prediyabet tanısı alan hasta sayısı 34 (yaş ortalaması  $39.8 \pm 14.1$ ) idi. Tüm hastaların % 26’sında GI hastalık öyküsü ve %13.7’sinde GI ilaç kullanımı mevcuttu. GI hastalık öyküsü veya ilaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Hastaların tanı ve metformin kullanım gruplarına göre temel özellikler tablo I’de verilmiştir.

**Tablo I-** Tanı ve gruplara göre temel özellikler.

	Tanı	Grup I	Grup II	p*
Gruplar %(n)	Diyabet Prediyabet	48.7 (19) 58.8 (20)	51.3 (20) 41.2 (14)	0.530
Yaş (yıl)	Diyabet Prediyabet	47.2±8.7 40.6±16.8	47.9±8.9 38.7±9.6	0.809 0.674
Cinsiyet (E/K)	Diyabet Prediyabet	8/11 2/18	9/11 0/14	1.000 0.501
AKŞ (mg/dl) <sup>a</sup>	Diyabet Prediyabet	142 (108-325) 97 (70-127)	118 (84-340) 99 (91-118)	<b>0.043</b> 0.112
TKŞ (mg/dl) <sup>a</sup>	Diyabet Prediyabet	207 (116-475) 153 (82-190)	220 (116-262) 145 (80-193)	0.495 0.692
HbA1c (%) <sup>a</sup>	Diyabet	7.1 (6.1-11.8)	7.3 (5.7-11.5)	0.581
İnsülin** (IU/ml) <sup>a</sup>	Diyabet Prediyabet	19 (8-49) 23 (8-45)	15 (11-26) 18.5 (5-87)	1.000 0.696
Vücut ağırlığı (kg) <sup>a</sup>	Diyabet Prediyabet	81 (60-131) 84 (62-120)	88 (66-150) 80.5 (69-115)	0.098 0.921
VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	Diyabet Prediyabet	29.7 (25.1-39.9) 35.5 (23.9-48.7)	33.1 (26.4-50.5) 32.7 (25.5-44.6)	0.221 0.857
GI Hast. (%)(n)	Diyabet Prediyabet	36.8 (7) 15.0(2)	40.0(8) 07.1 (1)	1.000 0.627
GI ilaç (%)(n)	Diyabet Prediyabet	26.3 (5) 10.0 (2)	15.0 (3) 00.0 (0)	0.451 0.501

AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, VKİ: Vücut kitle indeksi, GI hast: Gastrointestinal hastalık öyküsü, GI ilaç: Gastrointestinal ilaç kullanımı öyküsü.

\* p değerleri grup I ve grup II nin karşılaştırılması ile ilgilidir.

\*\* insülin değerleri bulunan toplam hasta sayısı 32, diyabetik hasta sayısı 14, prediyabetik hasta sayısı 18 dir.

<sup>a</sup> Medyan (Min-Maks) değerler verilmiştir

Çalışmaya katılan hastaların tümünde bir aylık sürede ilaç bırakmayı gerektirecek bir yan etki görülmedi. Grup I de % 20.5 oranında grup II de ise % 26.4 oranında hastada en az bir yeni GI şikayet tesbit edildi. Metformin başlanması ile en sık ortaya çıkan şikayet hazımsızlık idi. Grup I de 3, grup II de ise 6 hastada ilaç başlandıktan sonra en az bir yeni hazımsızlık semptomunun ortaya çıktığı saptandı. En sık ortaya

çıkan ikinci şikayet ise diyare olarak 74 hastanın toplam 6'sında tesbit edildi. Bu 6 hastanın 3'ü grup I, 3'ü de grup II de yer alıyordu. Tüm grupta yeni başlayan karın ağrısı şikayeti 4, kabızlık şikayeti 2, reflü ile ilgili şikayetler ise bir hastada ortaya çıktı. Şikayetlerin şiddeti yalnız bir hasta hariç orta şiddeti geçmiyordu ve çoğunlukla hafif şiddetliydi.

Başlangıçta yapılan değerlendirmelere göre GSRS skorlarının her iki grupta tedavi sonrasında değişim durumlarına ilişkin bilgiler Tablo-II'de verilmiştir.. Tedavi öncesi toplam GSRS skorları grup I ve grup II de sırası ile 5 (0-15) ve 5 (0-13) bulundu ( $p=0.907$ ). Bir ay sonra yapılan değerlendirmede toplam GSRS skoru, grup I ve grup II de 3 (0-12) ve 4.5 (0-11) bulundu. Grup I ve grup II arasında tedavi öncesi ve sonrası GSRS skor farklarının medyan değerleri arasında fark tespit edilmedi ( $p=0.150$ ) (Tablo III).

**Tablo II-** Tedavi öncesi ile sonrası değerlerin bağımlı değişken analizine göre p değerleri.

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
GSRS	Grup I	5 (0-15)	3 (0-12)	<0.01
	Grup II	5 (0-13)	4.5 (0-11)	0.033
Karın ağrısı	Grup I	0.5 (0-1.5)	0 (0-1)	0.002
	Grup II	0.5 (0-2)	0.5 (0-1.5)	0.021
Reflü	Grup I	1 (0-2)	0 (0-2)	0.008
	Grup II	0.5 (0-2)	0 (0-1)	0.037
Hazımsızlık	Grup I	0.4 (0-1.2)	0.4 (0-1.2)	0.011
	Grup II	0.4 (0-1)	0.4 (0-1.2)	0.541
Kabızlık	Grup I	0 (0-1.7)	0 (0-1)	0.038
	Grup II	0 (0-1.7)	0 (0-1)	0.003
Diyare	Grup I	0 (0-0.3)	0 (0-1)	0.102
	Grup II	0 (0-1.3)	0 (0-1)	0.480

**Tablo III-** Metformin normal ve uzatılmış salınlımlı form kullanılan grupların GSRS ve GSRS alt skorları ve 1 aylık skorlar arasındaki farklar açısından karşılaştırılması.

		Grup I (n=39)	Grup II (n=34)	p
GSRS	TÖ	5 (0-15)	5 (0-13)	0.907
	F	-1 [(-8)-2]	0 [(-11)-3]	0.150
Karın ağrısı	TÖ	0.5 (0-1.5)	0.5 (0-2)	0.340
	F	0 [(-1)-0]	0 [(-1.5)-0.5]	0.561
Reflü	TÖ	1 (0-2)	0.5 (0-2)	0.951
	F	0 [(-1)-0]	0 [(-1)-0.5]	0.686
Hazımsızlık	TÖ	0.4 (0-1.2)	0.4 (0-1)	0.152
	F	0 [(-0.8)-0.4]	0 [(-0.6)-0.4]	0.010
Kabızlık	TÖ	0 (0-1.7)	0 (0-1.7)	0.530
	F	0 [(-1)-1]	0 [(-1)-0.3]	0.457
Diyare	TÖ	0 (0-0.3)	0 (0-1.3)	0.866
	F	0 (0-0.7)	0 [(-0.3)-1]	0.568

TÖ: Tedavi öncesi F: Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark

Medyan (Min-Maks) değerler verilmiştir.

GSRS skorlarında grup I de hastaların % 59'unda azalma, % 13'ünde artma saptanırken grup II de % 47'sinde azalma ve % 24'ünde artma tespit edildi. Karın ağrısı, reflü, kabızlık alt skorlarında artış saptanan hasta oranı her iki grupta % 5'in altındaydı. Hazımsızlık alt skorları grup I deki hastaların % 15'inde grup II deki hastaların ise % 24'ünde artış gösteriyordu. Diyare alt skorları da her iki gruptaki hastaların % 8 ile % 9'unda artıyordu. Alt skorlar her iki grupta (grup I de hazımsızlık alt skoru hariç) % 70-90 hasta-da değişmiyordu (Tablo IV).

**Tablo IV-** Tedavi sonrası GSRS ve alt grup skorlarında tedavi öncesine göre artış, azalma görülen hasta oranları.

		Grup I (n=39)	Grup II (n=34)
GSRS	Azalan	23 (% 59)	16 (% 47)
	Artan	5 (% 13)	8 (% 24)
	Değişmeyen	11 (% 28)	10 (% 29)
Karın ağrısı	Azalan	11 (% 28)	8 (% 24)
	Artan	0 (% 0)	1 (% 3)
	Değişmeyen	28 (% 72)	25 (% 73)
Reflü	Azalan	7 (% 18)	6 (% 18)
	Artan	0 (% 0)	1 (% 3)
	Değişmeyen	32 (% 82)	27 (% 79)
Hazımsızlık	Azalan	19 (% 49)	5 (% 15)
	Artan	6 (% 15)	8 (% 24)
	Değişmeyen	14 (% 36)	21 (% 61)
Kabızlık	Azalan	10 (% 25)	12 (% 36)
	Artan	1 (% 3)	1 (% 3)
	Değişmeyen	28 (%72)	21 (% 61)
Diyare	Azalan	0 (% 0)	2 (% 6)
	Artan	3 (% 8)	3 (% 9)
	Değişmeyen	36 (% 92)	29 (% 85)

Semptom alt gruplarına ilişkin değerlendirmede karın ağrısı, reflü, kabızlık ile ilgili skorlarda toplam skorlara paralel olarak bir aylık tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı düşüşler gözlemlendi. Hazımsızlık ile ilişkili skorlarda grup I de bir aylık tedavi sonunda anlamlı azalma saptanırken grup II'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış tespit edildi. Buna karşın diyare ile ilişkili semptom skorlarına ait ortanca değerlerde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (Tablo II). Diğer alt semptom skorlarında bir aylık değişimler toplam skorda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, değerlerin grup I ve grup II arasındaki farkları ise hazımsızlık skoru hariç ( $p=0.010$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo III).

Toplam 15 diyabetik hastanın bir ay sonraki HbA1c değerleri mevcuttu. Grup I de yer alan 6 hastanın başlangıç HbA1c değeri 7.15 (6.3-10.4) ve bir aylık HbA1c değişimi -1.1 [(-0.3)-(-3.0)] % olarak tespit edildi. Grup II'de yer alan 9 hastada da benzer şekilde

## Metformin Xr & Ir

başlangıç HbA1c değeri 7.9 (5.9-11.5) ve bir aylık değişim -1.0 [(0.4)-(-4.5)] % bulundu. Tüm diyabetik hastalarda her iki formda metformin uygulanması ile HbA1c düzeyinde % 1.1 azalma saptandı (p < 0.001). Grup I ve grup II arasında ise diyabet hastalarında HbA1c düşüşü açısından fark saptanmadı (Tablo V).

**Tablo V-** Diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve 1 ay sonra HbA1c değerleri ile HbA1c değişimlerinin titrasyon ve XR tablet gruplarında karşılaştırılması.

Tablo 2	HbA1c (%) tedavi öncesi	HbA1c (%) bir ay sonra	p*	HbA1c değişimi	p**
Grup I (n=6)	7.15 (6.3-10.4)	6.2 (6.0-8.2)	0.027	-1.1 [(-0.3)-(-3.0)]	0.776
Grup II (n=9)	7.9 (5.9-11.5)	6.6 (5.8-7.9)	0.015	-1.0 [(0.4)-(-4.5)]	

Medyan (Min-Maks) değerler verilmiştir.

Bazal HbA1c değerleri için grup I ve grup II arasında p=0.776

\* p değeri başlangıç ve bir ay sonraki değerlerin bağımlı karşılaştırılması için

\*\* p değeri HbA1c değişimlerinin grup farklarının karşılaştırılması için

Çalışmayı tamamlayan tüm hastalarda bir aylık sürede medyan kilo kaybı 3.0 [(-8)-4] olarak tespit edildi. Kilo kaybı prediyabet hastalarında daha belirgindi. Grup I ve grup II ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise kilo kaybı açısından gerek diyabetik hastalarda gerekse prediyabetik hastalarda benzer değerler saptandı. Kilo kaybı ve VKİ değişimi açısından metforminin IR ve XR formu uygulaması arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo VI).

**Tablo VI-** Diyabetik ve prediyabetik hastalarda bir aylık metformin tedavisi ile gruplar arasında vücut ağırlığı ve VKİ değişimlerinin karşılaştırılması

		Grup I	Grup II	p
Vücut ağırlığı değişimi (Kg)	Diyabet	-2.5 [(-4)-1]	-2.5 [(-5)-(-1)]	0.959
	Prediyabet	-4.0 [(-8)-4]	-3.0 [(-7)-(-1)]	0.896
VKİ değişimi (Kg/m <sup>2</sup> )	Diyabet	-0.9 [(-1.8)-0.4]	-1.0 [(-1.9)-(-0.4)]	0.798
	Prediyabet	-1.6 [(-3.4)-1.3]	-1.2 [(-3.0)-(-0.4)]	0.845

Medyan (Min-Maks) değerler verilmiştir.

## Tartışma

Çalışmamız, metforminin uzatılmış salınımlı formu ile hemen-salınımlı formunu etkinlik, tolerabilite ve GI yan etkiler açısından karşılaştıran Türkiye'deki ilk çalışmadır. Ayrıca bu konuda standardize edilmiş bir

form (GSRS) kullanarak ta yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda uzatılmış-salınımlı form ile hemen-salınımlı formun titrasyonla verilmesi arasındaki belirgin bir fark olmadığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda her iki grupta ilaç kesilmesini gerektirecek ciddi bir yan etki görülmemiştir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde yeni ortaya çıkan GI semptom tesbit edilmiştir. Toplam GSRS skorları açısından metforminin her iki şekilde kullanımı açısından fark görülmemiştir. Yalnızca hazımsızlık şikayeti ile ilgili alt skor, uzun salınımlı formun kullanılması ile normal formun titrasyonla verilmesi arasında küçük ancak anlamlı artış göstermiştir.

Metformin XR formu farmakokinetik özellikleri nedeniyle daha yavaş ve uzun sürede GI emilim sağlamak ve organizmaya daha yumuşak bir geçiş yapmaktadır. Üretilmesinden sonra bu özellikleri nedeni ile metformin XR formunun günde tek doz kullanım ile glisemik kontrol, tolerabilite ve hasta uyumunda etkili olabileceği ileri sürülmüştür. Metformin XR formülasyonunun metabolik kontrol ile ilgili<sup>24-26</sup>, GI tolerabilite ile ilgili<sup>26-28</sup> ve hasta uyumu ile ilgili<sup>29</sup> olarak metformin IR formu ile karşılaştırmalı çalışmaları bulunmaktadır.

Blonde ve ark'nın 471 hasta ile yaptığı retrospektif çalışmada metformin XR ve metformin IR kullanan hastalarda GI yan etki sıklığı açısından fark bulunmamıştır ancak metformin IR formundan metformin XR formuna geçen 205 hastada tüm GI yan etkilerin % 26.5'ten % 11.7'ye, diyare sıklığının da % 18.0'den % 8.2'ye gerilediği belirtilmiştir<sup>27</sup>. Kim ve ark'nın Asya popülasyonunda yaptığı çok merkezli çalışmada metformin XR başlanan 3556 hastada en az bir yan etki görülme oranı % 3.32 gibi oldukça düşük gözlenmiştir. Ancak bu çalışmada birebir metformin IR formu kullanan hastalarla karşılaştırma yapılmamış ve daha önceki aldığı tedavilere göre daha düşük GI yan etki oluştuğuna dair yorum yapılmıştır<sup>28</sup>. Schwartz ve ark'nın 750 tip 2 diyabet hastası ile yaptığı randomize 12 haftalık çift kör çalışmada metformin XR ve metformin IR formu kullanan gruplarda en az bir GI yan etki görülme oranları benzer bulunmuş (aynı doz kullanan gruplarda %19.3 ve % 18.9), ancak metformin IR kullanan hastalarda bulantı şikayeti (% 8.2 ve % 2.9) ve bulantı veya diyare nedeniyle tedaviyi bırakma oranı metformin XR kullananlara göre yüksek bulunmuştur (% 2.9 ve % 0.6)<sup>26</sup>. Bizim çalışmamızda daha kısa süreli bir gözlem yapılmış (4 hafta) ve en az bir yan etki görülme oranı metformin XR ve metformin IR kullanan hastalarda sırası ile % 29.4 ve % 20.4 bulunmuştur. Çalışmamızda GI yan etkilerin değerlendirmesinde standart bir yaşam kalitesi anketi kullanılmış olup metformin XR formunun GI tolerabilite açısından metformin IR formunun titrasyonla verilmesine göre daha üstün olmadığı tesbit edilmiştir. Çalışmamızda metformin XR formu ile en sık ortaya çıkan yan etkiler hazımsızlık ve diyare,

metformin IR formunun titrasyonla verilmesinde ise diyare ile ilgili bulunmuştur.

Gao ve ark'nın Çin'de 150 diyabetik hasta ile yaptığı çalışmada aynı şekilde metformin XR ve metformin IR formu kilo kaybında benzer ve etkin olduğu belirtilmiştir<sup>25</sup>. Çalışmamızda diyabetik ve prediyabetik hastalarda metformin XR ve metformin IR formunun tedavi başlangıcında 2.5-4.0 arasında kilo kaybı sağladığı gözlenmiştir. Bu kilo kaybı prediyabetik hastalarda diyabetik hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. Aldığımız sonuçlar metforminle ilgili daha eski çalışmalarla da uyumludur.

Ayrıca çalışmamızda yeni tanı diyabetik hastalarda 1 aylık tedavi ile başlangıç ve bir ay sonraki HbA1c değerleri mevcut olan küçük bir grupta metformin XR formu ile % 1.1, metformin IR formu ile de % 1.0 HbA1c düşüşü sağlandığı gözlenmiştir. Schwartz ve ark'nın yukarıda bahsettiğimiz randomize çift kör çalışmasında 12 haftalık sürede HbA1c düşüşleri aynı doz (1500mg/gün) metformin XR ve metformin IR kullanan 3 ayrı grupta % 0.7 ile % 0.74 arasında bulunmuş sadece 2 gr gün metformin XR kullanan grupta anlamlı olarak daha yüksek düşüş (% 1.06) saptanmıştır<sup>26</sup>. Çalışmamızdaki bulgular bir aylık sürede beklenenden fazla bir düşüş göstermektedir, ancak HbA1c düzeyi değerlendirilen hasta sayısı belirtildiği gibi düşüktür, buna karşın hastalara metformin tedavisi monoterapi olarak başlanmıştır, standart diyabetik diyet ve egzersiz eğitimi dışında bir tedavi uygulanmamıştır. Bu nedenle, diğer çalışmalarla uyumlu olarak metformin XR ve IR formlarının başlangıç tedavisinde benzer oranda ve etkin bir şekilde glisemik kontrol sağladığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızın diğer çalışmalara göre üstün özellikleri hastaların daha önce tedavi almayan hastalardan oluşması ve prediyabetik hastaları da içermesidir. Prediyabetik grupta da benzer sonuçların olması diyabetle ilişkili GI yan etkilerin rolünü dışlamak açısından önemlidir. Ayrıca hastaların tedaviye ilk kez başlıyor olması da şikayetleri değerlendirmede daha sağlıklı bilgi vermiştir. Bunun dışında yan etkilerin değerlendirilmesinde GSRS'nin kullanılması da standart ve güvenilirliği bilinen bir değerlendirme imkanı sağlamıştır. Buna karşın hasta sayısı ve takip süresinin sınırlı olması çalışmamızın en önemli kısıtlamalarını oluşturmaktadır.

## Sonuç

Çalışmamızda aldığımız sonuçlar metforminin XR ve IR formlarının gerek diyabet hastalarında gerekse prediyabet hastalarında kullanıldığında benzer etkinlikte kilo kaybı sağladığı, diyabetik hastalarda benzer glisemik kontrol verilerine ulaştırdığı gösterilmiştir. Metforminin en sık görülen yan etkileri olan GI yan etkiler açısından toplamda her iki form arasında fark

bulunmamıştır. Her iki grupta diyare ile ilişkili semptomlarda hafif artış, ayrıca XR kullananlarda hazımsızlık şikayetlerinde de anlamlı olmayan hafif artış gözlenmiştir. Bu durumda her iki formun da diyabet ve prediyabetiklerde kullanımının etkin ve iyi tolere edilebilir olduğu söylenebilir.

## Kaynaklar

1. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases: A Vital Investment. World Health Organization, 2005. Available from: [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/full\\_report.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/full_report.pdf).
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403
3. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010; 162(2):193-212.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 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.
5. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: Results of a double-blind, placebo-controlled, doseresponse trial. *Am J Med* 1997; 102:491-7.
6. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996; 334:574-9.
7. Dandona P, Fonseca V, Mier A, et al. Diarrhea and metformin in a diabetic clinic. *Diabetes Care* 1983; 6:472-4.
8. Scheeen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 1996; 30:359-71.
9. Scarpello JHB. Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2001; 1:28-36.
10. Howlett HC, Bailey CJ. A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf.* 1999; 20: 489-503.
11. Okayasu S, Kitaichi K, Hori A et al. The evaluation of risk factors associated with adverse drug reactions by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Biol Pharm Bull* 2012; 35(6): 933-937.
12. Fujioka K, Brazg RL, Raz I et al. Efficacy, doseresponse relationship and safety of once-daily extended release metformin (Glucophage XR) in type 2 diabetic patients with inadequate glycaemic control despite prior treatment with diet and exercise: Results from two double-blind, placebo-controlled studies. *Diabetes Obes Metab.* 2005; 7: 28-39.
13. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabet Med.* 2002; 19: 279-284.
14. Marathe E, Turner K. Steady-state pharmacokinetics of the metformin extended release tablet versus the immediate-release metformin tablet in healthy subjects. *Diabetes.* 2002; 51(Suppl. 2): A474.
15. Howlett H, Davidson J. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2004; 4: 273-277.
16. Timmins P, Donahue S, Meeker J, Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44: 721-729.

## Metformin Xr & Ir

17. Graham GG, Punt J, Arora M et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*, 2011; 50(2), 81-98.
18. Feher MD, Al-Mrayat M, Brake J, Leong KS. Tolerability of prolonged-release metformin (GlucophagSR) in individuals intolerant to standard metformin: Results from four UK centres. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2007; 7: 225–228.
19. Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(12):1797-805.
20. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013, 36(Suppl 1): S67-S74.
21. Simrén M, Svedlund J, Posserud I, Björnsson ES. Gastroenteroloji Polikliniğine Başvuran Hastalarda Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi: Fonksiyonel Bozukluklara Karşı Organik Hastalıklar. *Clinical Gastroenterology and Hepatology Turkish Edition*, 2006; 1(1): 28-38.
22. Kulich KR, Madisch A, Pacini F et al. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS) and Quality of Life in Reflux and Dyspepsia (QOLRAD) questionnaire in dyspepsia: a six-country study. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6: 1-12.
23. Revicki DA, Wood M, Wiklund I, Crawley J. Reliability and validity of the Gastrointestinal Symptom Rating Scale in patients with gastroesophageal reflux disease. *Qual Life Res*, 1997; 7(1): 75-83.
24. Fujioka K, Pans M, Joyal S. Glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus switched from twice-daily immediate release metformin to a once-daily extended release formulation. *Clin Ther*. 2003; 25: 515–29.
25. Gao H, Xiao W, Wang C et al. The metabolic effects of once daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes: A multicentre study. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 695–700.
26. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006; 29(4): 759-764.
27. Blonde L, Joyal S, Henry D, Howlett H. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: Results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20: 565–72.
28. Kim CH, Han KA, Oh HJ et al. Safety, tolerability, and efficacy of metformin extended-release oral antidiabetic therapy in patients with type 2 diabetes: An observational trial in Asia. *Journal of Diabetes*, 2012; 4(4), 395-406.
29. Donnelly LA, Morris AD, Pearson ER. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: A population-based study. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11: 338–42.
30. Ersoy C, Tuncel E, Özdemir B, Ertürk E, İmamoğlu Ş. Diabetes Education and Metabolic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Under Insulin Treatment. *Uludağ Med Journal* 2006; 32: 43-47.

