



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ANKARA İLİ 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ

GENEL SEKRETERLİĞİ

ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ AİLE
HEKİMLİĞİ SEMT POLİKLİNİKLERİNE BAŞVURAN METFORMİN
KULLANAN HASTALARDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ GÖRÜLME SIKLIĞI**

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar İLHAN

Ankara, 2016



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENEL SEKRETERLİĞİ
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
AİLE HEKİMLİĞİ KLİNİĞİ

**ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ AİLE
HEKİMLİĞİ SEMT POLİKLİNİKLERİNE BAŞVURAN METFORMİN
KULLANAN HASTALARDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ GÖRÜLME SIKLIĞI**

AİLE HEKİMLİĞİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Pınar İLHAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Ahmet KESKİN

Ankara, 2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bünyesinde bulunmaktan mutluluk ve gurur duyduğum Ankara Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı' nın tüm çalışanlarına, bilgi ve tecrübelerini her fırsatta bizlerle paylaşan; desteğiyle her zaman ait olduğumuz bilim dalının değerini hissettiren; sayın hocam, eğitim sorumlumuz Doç. Dr.Mehmet UĞURLU' ya ve eğitim görevlimiz Doç. Dr.Yusuf ÜSTÜ' ye

Konunun belirlenmesinin yanısıra tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan, emeğini ve vaktini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ahmet KESKİN' e,

Hastalarına yaklaşımını ve özgüvenini örnek almaya çalışacağım; tecrübeleriye her konuşmamızda ufkumu genişleten; Başasistan Uzm. Dr. İrep KARATAŞ ERAY' a Başasistan Uzm. Dr. Aylin BAYDAR ARTANTAŞ' a uzmanlık eğitimim sürecinde bizlere yol gösteren, Yrd. Doç. Dr. Tuncer KILIÇ' a ve Yrd. Doç. Dr. B. Furkan DAĞCIOĞLU' ya,

Eğitimim süresince bulunduğum rotasyonlar sırasında mesleki anlamda katkıda bulunan hastanemizin tüm saygıdeğer hocalarına; uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma;

Asistanlık hayatımın başladığı günü ve sonrasını güzelleştiren Dr. Begül KAYA, iyi kötü tüm süreçlerde yanımda olduklarını hissettiren Uzm. Dr. Emel Alptekin, Dr. Derya KAYA BABIRHAN, Dr. Pınar ÇELİKER SAĞIROĞLU olmak üzere, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm hayatımı anlamlı kılan, her günüme emek veren, sevgi ve destekleri ile yanımda olan aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Pınar İLHAN

Ankara, 2016

ÖZ

Giriş ve Amaç: Diyabetes Mellitus (DM), insülin salınımında eksiklik veya insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan metabolik ve kronik bir hastalıktır(1).

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi- 2 (TURDEP- 2)' ye göre Diyabetes Mellitus hastalığının Türkiye'deki oranı %13.7 bulunmuştur(2).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD), Tip 2 DM' lu hastalarda hiperglisemiyi kontrol altına almak için tanı anında yaşam tarzı değişikliği (beslenme, egzersiz...) ile birlikte metformin başlanmasını önermektedir.

Oral antidiyabetik ilaçlardan (OAD), biguanidler (metformin) ve tiazolidindionlar insülin direncini azaltanlardır. Biguanidler (metformin) çoğunlukla karaciğerde, tiazolidindionlar ise daha çok yağ dokusunda etki gösterirler. Metformin, karaciğerde hem glukoneogenezi hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, Glukoz Transporter Tip 4 (GLUT- 4) sayısını ve glukojen sentezini arttırarak etkili olmaktadır. Belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekerini düşürücü etkisi vardır(3).

Vitamin B12 gastrointestinal sistemde aktif ve pasif mekanizma olmak üzere iki yolla emilir. İnce barsaklara suprafizyolojik miktarda vitamin B12 ulaşınca direkt jejunum ve ileumdan pasif yolla absorbe olur. Aktif mekanizmada intrensek faktör aracılığıyla gıdalardaki fizyolojik miktardaki vitamin B12 absorpsiyonu gerçekleşir. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı tipik olarak serum vitamin B12 seviyesinin ölçülmesiyle konur(4).

Vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni gastrik disfonksiyona bağlı gıda-kobalamin malabsorpsiyonudur. Özellikle metformin ve diğer bazı ilaçlar (kolestiramin, P-aminosalisilat, hidroklorid, kolşisin) ileal mukoza veya membran reseptörlerini etkileyerek bu malabsorpsiyona neden olmaktadır. Asiditeyi azaltan ajanların (proton pompa inhibitorleri, H2 reseptör antagonistleri) kullanımıyla da bu yan etki görülebilmektedir(4, 5).

Metforminin sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem şikayetleridir. Bu yakınmalar, tedaviye düşük dozda başlanıp, kademeli doz artışı yapılarak ve ilacın

yemek sonrası alınması ile azaltılabilmektedir(5). Metforminin potansiyel tehlike oluşturan yan etkisi ise vitamin B12 emilim bozukluğudur. Tedaviyi başlayan hekimlerin çoğu bu yan etkiyi önemsememektedir(6). Değişik zamanlarda yapılan çalışmalarda metformin kullanımının serum vitamin B12 düzeyinde %14 ile %30 arasında değişen oranlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(7, 8, 9).

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Semt Poliklinikleri' ne 15.06.2015 ile 30.09.2015 tarihleri arasında başvuran 1150 DM' lu hastadan 974' ü metformin kullanmakta olan hastalardaki vitamin B12 eksikliği sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. Hasta dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesine dayanan kesitsel ve gözlemsel bu çalışmada kayıtlar incelenirken gebeler, kanser tanısı ile takip edilen hastalar, alkol bağımlılığı olan hastalar, psikiyatrik hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, karaciğer yetmezliği olan hastalar, kardiyopulmoner hastalığı olan hastalar, pernisiyöz anemi tanısı ile takip edilen hastalar ve bağırsak ve mide cerrahisi geçiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda değerlendirilen 1150 hastadan 974' ünün metformin kullandığı tespit edilmiş olup bu 974 hastanın 60' ının (%7.2) serum vitamin B12 düzeyi düşük (< 200 pg/mL) ve 244' ünün (%29.3) serum vitamin B12 düzeyi sınırda (200- 300 pg/mL) bulunmuştur.

Vitamin B12 düzeyi düşük tespit edilenlerin 10' nunda (%17.5) ve sınırda olanların ise 24' ünde hemoglobin (Hb) düşüklüğü (Hb <12) mevcuttur.

Metformin kullanan hastaların önceki vitamin B12 düzeyi ile ilacı kullanım sırasındaki vitamin B12 düzeyi arasında anlamlı düşüş tespit edilmiştir. (p<0.003)

Sonuç: Tip 2 DM' lu hastalarda, insülin direnci ve bu dirençle başlayan obezitede metformin sıklıkla ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın kullanımı ve tespit edilmesi kolay bir yan etkisi mevcut olan bu ilacı reçete ederken biz hekimlerin daha dikkatli olması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabetes mellitus, Metformin, Vitamin B12 eksikliği, Hemoglobin düzeyi, Aile hekimliği

ABSTRACT

Objectives: Diabetes Mellitus (DM) is a chronic metabolic disease that caused by the deficiency of insulin secretion or insulin resistance(1).

According to the Turkey Diabetes Epidemiology Project-2 (TURDEP- 2), Diabetes Mellitus rate in Turkey was found 13.7%(2).

American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes recommend the use of metformin with lifestyle changes (diet, exercise...) at the same time to control hyperglycemia.

Biguanides (metformin) and thiazolidinediones are the oral antidiabetic drugs (OAD) which reduce the insulin resistance. Biguanides (metformin), show effect mostly in the liver; thiazolidinediones effect on adipose tissue. Metformin suppresses gluconeogenesis as well as glukogenolysis in the liver. And also increasing the insulin receptor tyrosine kinase activity, the number of glucose transporter type 4 (GLUT- 4) and glycogen synthesis in muscle tissue. Metformin decreases fasting blood glucose and partially postprandial blood glucose(3).

Vitamin B12 is absorbed in two ways, including active and passive mechanisms in the gastrointestinal tract. Supraphysiological amounts of vitamin B12 directly absorbed from jejunum and ileum by passive mechanism. Physiological amounts of vitamin B12 absorbed with intrinsic factor in the active mechanism. The diagnosis of vitamin B12 deficiency is typically introduced by the measurement of serum vitamin B12 levels(10).

The most common cause of vitamin B12 deficiency is gastric dysfunction depends on the food-cobalamin malabsorption. Especially metformin and other drugs (cholestyramine, p aminosalicylate, hydrochloride, colchicine, proton pump inhibitors, H2 receptor antagonists)are caused the malabsorption by affecting ileal mucosa or membrane receptors(10, 11).

Common side effects of metformin are gastrointestinal tract complaints. These symptoms may be reduced by starting at a low dose, making gradual dose increases and taking the drug after meals. The potential dangerous side effects of metformin is malabsorption of vitamin B12. Most of the doctors who started treatment do not care about this side effect. Several studies showed us that metformin usage has reductive effect on serum levels of Vit B12 between % 14 to % 30 percentages.(8, 9, 10).

Materials and Methods: In our study, we aimed to determine the frequency of vitamin B12 deficiency. We include the patients who applied to Family Medicine Clinics of Ankara Atatürk Education and Research Hospital between 15.06.2015 and 30.09.2015. This is a cross-sectional and observatory research conducted by retrospectively investigating records of 1150 diabetic patients who were screened for using metformin. We excluded the patients who have cancer diagnosis, alcohol addiction, psychiatric diagnosis, chronic renal failure, liver failure, cardiopulmonary diseases, pernicious anemia, intestines and stomach surgery and pregnant women.

Results: In our study, it has been found out that 974 of 1150 patients have used metformin, 60 of 974 patients(7.2%) with low levels of serum vitamin B12(< 200 pg/mL) and 244 (29.3%) were found at the border of serum vitamin B12 levels(200-300 pg/mL).

10 of those low levels of vitamin B12 levels detected patients (17.5%) and 24 of border of serum vitamin B12 levels were identified hemoglobin (Hb) decrease (Hb <12).

There has been a significant decrease between the levels of vitamin B12 of the patients during and before the treatment of Metformin.

Conclusion: Metformin is used as the first choice at Type 2 DM patients, insulin resistance and obesity starting with this resistance. Therefore, it is necessary for the doctors to be careful when prescribing this drug that is commonly used and its side effects are easy to identify.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, Metformin, Vitamin B12 deficiency, Hemoglobin levels, Family medicine

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DİYABETES MELLİTUS.....	4
2.1.1. Tarihçesi.....	4
2.1.2. Tanımı.....	5
2.1.3. Epidemiyolojik Özellikleri.....	5
2.1.4. Sınıflandırılması.....	7
2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus.....	8
2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus.....	9
2.1.4.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	11
2.1.5. Prediyabet.....	12
2.1.6. Tanı Kriterleri.....	12
2.1.7. Risk Faktörleri.....	15
2.1.8. Tarama.....	16
2.1.9. Tanı Testleri.....	17
2.1.10. Komplikasyonlar.....	20
2.1.11. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Klinik Dönemleri.....	22
2.1.12. Glisemik Kontrol Hedefleri.....	23
2.1.13. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Tedavisi.....	24
2.1.13.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	25
2.1.13.2. Eğitim.....	25
2.1.13.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Egzersiz.....	25
2.1.13.4. İlaç Tedavisi.....	27
2.1.13.4.1. Oral Antidiyabetik İlaçlar.....	27
2.1.13.4.2. İnsülin.....	29
2.1.13.5. Korunma.....	30
3. VİTAMİN B12 (KOBALAMİN).....	31

3.1. Vitamin B12 (Kobalamin) Genel Özellikleri.....	31
3.2. Vitamin B12 Metabolizması	31
3.3. Vitamin B12 Eksikliğinde Görülen Klinik Bulgular.....	32
3.4. Tanı.....	35
3.5. Vitamin B12 ve Kalsiyum İlişkisi.....	36
3.6. Tedavi.....	36
4. METFORMİNİN GENEL ÖZELLİKLERİ.....	38
4.1. Metformin Kullanımı ile Serum Vitamin B12 Arasındaki İlişki.....	39
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
6. BULGULAR.....	42
7. TARTIŞMA.....	45
8. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
9. KAYNAKLAR.....	54
10. EK: ETİK KURUL ONAYI.....	64
11. ÖZGEÇMİŞ.....	65

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALT: Alanin Aminotransferaz

APG: Açlık Plazma Glukozu

AST: Aspartat Aminotransferaz

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu (**IFG:** Impaired Fasting Glucose)

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı (**IGT:** Impaired Glucose Tolerance)

Ca: Kalsiyum

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EASD: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GLP-1: Glucagon Like Peptide-1 (glukagon benzeri peptid-1)

GLUT- 4: Glukoz Transporter Tip 4

HbA1c: Glikolize Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

H2: Histamin 2

HT: Hipertansiyon

IDDM: İnsüline Bağımlı Diyabetes Mellitus

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFCC: Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LADA: Late Autoimmune Diabetes Adult

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MI: Miyokard İnfarktüsü

MMA: Metilmalonik Asit
MM-CoA: Metilmalonil-CoA
MODY: Gençlerde Görülen Erişkin Tipli Diyabet
M.Ö. : Milattan Önce
NDDG: National Diabetes Data Group (Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu)
NIDDM: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
NPDR: Nonproliferatif Diyabetik Retinopati
OAD: Oral Antidiyabetik İlaçlar
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PG: Plazma Glukozu
PKOS: Polikistik Over Sendromu
PDR: Proliferatif Diyabetik Retinopati
RDS: Respiratuvar Distress Sendromu
TBT: Tıbbi Beslenme Tedavisi
TC II: Transkobalamin II
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri
TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG: Trigliserit
TURDEP-1 : Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Projesi 1
TURDEP-2: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi 2
VKİ: Beden Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Diyabetes Mellitus' un Etyolojik Sınıflaması (ADA 2004)	8
Tablo2: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	13
Tablo 3: DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	15
Tablo 4: Oral Antidiyabetik İlaçlar	29
Tablo 5: Metformin Kullanan Hastaların Yaş Dağılımı	42
Tablo 6: Metformin Kullanan Hastaların Cinsiyet Dağılımı	42
Tablo 7: Metformin Kullanan Hastaların Vitamin B12 Düzeyleri	43
Tablo 8: Metformin Kullanırken Vitamin B12 Eksikliği Görülenlerde Anemi Sıklığı	44

1. GİRİŞ VE AMAÇ

DM; insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğuyla birlikte olan ve çok sayıda komplikasyona yol açabilen metabolik bir hastalıktır(1). Diyabetin tüm dünyadaki prevalansı farklı çalışmalarda değişmekle birlikte Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlas verilerine göre %8,3' tür. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle Tip 2 DM prevalansı hızla yükselmektedir. 2014 yılı itibari ile dünyadaki DM' lu hasta sayısı 387 milyon iken bu sayının 2035 yılında artarak 592 milyona ulaşacağı öngörülmektedir(10).

DM, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır(11). 2014 yılında tüm dünyada 4.9 milyon insanın DM ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği rapor edilmiştir(10).

Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi 2' ye (TURDEP-2) göre DM' un Türkiye' deki oranı %13,7 bulunmuştur(2).

DM; ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde giderek artan sıklığıyla, kontrolsüz bırakıldığında mortalite ve morbiditesi yüksek komplikasyonlara yol açması, ayrıca kullanılan ilaç tedavilerine bağlı yan etkileri nedeniyle oldukça önemli bir sağlık sorunudur(12).

DM tedavisinde temel amaç; hastanın semptomlarını gidermek veya azaltmak, komplikasyonları önlemek ve bu sayede yaşam kalitesini artırmaktır. Tedavi amacına ulaşmak için hasta eğitimi, fiziksel aktivite, diyet ve gerektiğinde farmakolojik tedavi sağlanmalıdır. Beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, yaşam tarzının değiştirilmesi, egzersiz programlarına uyulmasına rağmen kan şekeri düzeyi normal sınırlarda tutulamazsa OAD' lar tedaviye eklenir. Bazı Tip 2 DM' lulara hedef kan şekeri düzeyine ulaşabilmek için insülin enjeksiyonları da tedaviye eklenir(13).

ADA ve EASD, Tip 2 DM' lu hastalarda hiperglisemiyi kontrol altına almak için tanı anında yaşam tarzı değişikliği (beslenme, egzersiz) ile birlikte metformin başlanmasını önermektedir. ADA ve EASD tarafından 2015 yılında güncellenerek yayınlanan 'Tip 2 Diyabetli Hastalarda Hiperglisemi Tedavisi' başlıklı durum raporunda hasta bazlı tedavi yaklaşımı benimsenmiş olup; seçilecek ilacın maliyeti,

muhtemel yan etkileri, kilo üzerine etkisi ve hipoglisemi riskine de dikkat edilmesi önerilmiştir(12).

Tip 2 DM, insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir(12). OAD' lardan insülin direncini azaltan biguanidler (metformin) ve tiazolidindionlardır. Biguanidler (metformin) çoğunlukla karaciğerde, tiazolidindionlar ise daha çok yağ dokusunda insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösterirler. Metformin, karaciğerde ve periferik dokularda insülin duyarlılığını arttırır. Karaciğerde hem glukoneogenezi hem de glukojenolizi baskılar. Kaslarda ise insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini, GLUT- 4 sayısını ve glukojen sentezini arttırarak etkili olmaktadır. Belirgin olarak açlık, kısmen de tokluk kan şekerini düşürücü etkisi vardır(3).

Vitamin B12 gastrointestinal sistemde aktif ve pasif mekanizma olarak iki yolla emilir. İnce barsaklara suprafizyolojik miktarda vitamin B12 ulaşınca direkt jejunum ve ileumdan pasif yolla absorbe olur. Aktif mekanizmada intrinsek faktör aracılığıyla gıdalardaki fizyolojik miktardaki vitamin B12 absorpsiyonu gerçekleşir. Gastrik sindirimde yiyeceklerdeki kobalamin serbestleşir ve gastrik R proteini ile stabil bir kompleks oluşur, bu kompleks duodenumda sindirilir. Serbest kobalamin intrinsek faktöre bağlanır. Kobalamin- intrinsek faktör kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir. Distal ileumda mukoza yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak emilir. İnce barsak mukoza hücrelerine girip, intrinsek faktörden serbestleşerek taşıyıcı protein transkobalaminII' ye transfer edilir. TranskobalaminII-kobalamin kompleksi dolaşıma salınır, hızla karaciğer, kemik iliği ve diğer hücreler tarafından emilir. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı tipik olarak serum vitamin B12 seviyesinin ölçülmesiyle konur(4).

Vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni sanılan pernisiyöz anemi vakalarının yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Eksiklik en sık gastrik disfonksiyona bağlı gıda-kobalamin malabsorpsiyonu yapan ilaçların kullanımı ile ortaya. Özellikle metformin ve diğer bazı ilaçlar (kolestiramin, P-aminosalisilat, hidroklorid, kolşisin) ileal mukoza veya membran reseptörlerini etkileyerek malabsorpsiyona bağlı vitamin B12 eksikliği gibi yan etkilere neden olmaktadır. Asiditeyi azaltan ajanların (proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri) kullanımıyla da bu yan etki görülebilmektedir(4, 14). Özellikle B12- intrinsek faktör kompleksinin ileal yüzey hücrelerinde bulunan reseptörüne bağlanmasında kalsiyuma ihtiyaç duyulmaktadır.

Metforminin bu kalsiyum bağımlı membran işlevini bozarak vitamin B12 eksikliğine neden olduğu düşünülmektedir.

Metforminin sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem şikayetleri olup; yakınmalar tedaviye düşük dozda başlanıp, kademeli doz artışı yapılarak ve ilacın yemek sonrası alınması ile azaltılabilmektedir(5). Ancak metforminin potansiyel tehlike oluşturan yan etkisi ise vitamin B12 emilim bozukluğudur ve tedaviyi başlayan hekimlerin çoğu bu yan etkiyi sıklıkla önemsememektedir(6).

Yapılan değişik çalışmalarda metformin kullanımının serum vitamin B12 düzeyinde %14 ile %30 arasında değişen oranlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir(7, 8, 9).

Tip 2 DM' lular da, insülin direnci ve bu dirençle başlayan obezitede metformin öncelikli tercih olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kadar yaygın kullanımı ve tespit edilmesi kolay bir yan etkisi mevcut olan bir ilacı reçete ederken biz hekimlerin daha dikkatli olması gerekmektedir.

Bu araştırma, hastanemiz semt polikliniklerine başvuran hastaların metformin kullananlarında vitamin B12 eksikliği görülme sıklığını belirlemek amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tarihçesi

DM' dan, ilk kez milattan önce (M.Ö.) 16. yüzyılda Mısır papirüslerinde bol su içme ve aşırı idrara çıkma ile seyreden bir hastalık olarak bahsedilmektedir. M.Ö. 5. yüzyılda Hint uygarlığında; aşırı susama, ağız kokusu ve “ballı idrarla” seyreden Medhume (tatlı idrar) adında bir hastalıktan bahsedilmektedir. Bu hastalığa sahip kişilerin genelde şişman olduğu ve hastaların kuruyarak ve ağızları kokarak öldükleri belirtilmektedir. Hastalığa ilk kez diyabet adını 2. yüzyılda Kapadokyalı hekim Areateus vermiştir. Diyabeti 'Hastalık nemli vücut ve uzuvlardan oluşur. Salgılar böbrek ve mesane aracılığı ile dışarı atılır. Hastalardaki su yapımı asla kesilmez, fakat su kaybı bir bendin açılmış kapağı gibi sürer gider. Bir süre sonra zayıflama, daha sonra da ölüm gelir.' diyerek tanımlayarak DM ile ilgili ilk önemli belgeyi hazırlamıştır. Büyük Türk-İslam Âlimi İbn-i Sina da şeker hastalığını 11. yüzyılda bugünkü tanıma yakın şekilde tarif edip DM' un birbirinden farklı seyir gösteren iki ayrı tipi olduğunu belirtmiştir ve eserleri 16.yüzyıla kadar tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur(15).

18. yüzyılda William Cullen, “diabetes” kelimesinin yanına bal kadar tatlı anlamına gelen “mellitus” u eklemiştir. 14 Ağustos 1921 yılında Best ve Banting köpek pankreasından kan glikoz düzeyini düşürücü bir ekstre elde ederek, insülin ve hastalığın tedavisine yeni bir boyut getirmişlerdir. Doğum günü olan 14 Kasım, DSÖ ve IDF tarafından diyabet günü olarak kabul edilen Frederick G. Banting ve arkadaşlarının insülini izole etmelerinden sonra, ilk kez 1922 yılında diyabetik hastada denenmiş ve sonuç başarılı olmuştur. Diyabet tedavisinde oral yoldan ilaç kullanımı için ilk çalışmayı Prof. Dr. Erich Frank 1926 yılında yapmıştır(16, 17).

2.1.2. Tanımı

DM; kronik hiperglisemi ile seyreden insülin sekresyonunun ya da insülin etkisinin veya her ikisinin defektinden kaynaklanan protein, yağ ve karbonhidrat metabolizması bozukluğuyla birlikte olan bir metabolizma hastalığıdır(10).

Farklı kaynaklarda birçok tanımı olmakla beraber DSÖ' nce pankreasın yeterli insülin salgılayamaması veya insülinin organizma tarafından etkili şekilde kullanılamaması sonucu gelişen çoklu etyolojiye sahip kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(18).

2.1.3. Epidemiyolojik Özellikleri

Son çeyrek yüzyılda kalorisi yüksek, posadan fakir, doymuş yağlardan zengin ve hızlı hazırlanan beslenme tarzının yaygınlaşması ve fiziksel aktivitedeki azalma sonucu dünyada DM prevalansı dramatik bir artış göstermektedir ve yakın gelecekte de bu artışın devam edeceği öngörülmektedir.

Tip 1 ve Tip 2 DM insidansında önemli coğrafi farklılıklar vardır. Tip 1 DM insidansındaki bu farklılık etnik gruplardaki yüksek riskli HLA alellerinin varlığına bağlanmaktadır(19). Tip 2 DM ve öncüsü olan bozulmuş glukoz toleransı prevalansının ülkelerdeki değişkenliği de genetik ve çevresel faktörlerin farklılığına bağlanmaktadır.

DSÖ verilerine göre dünya genelinde 347 million kişi DM hastası olup bunların %80' i düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır(20).

IDF tarafından yayınlanan 'Altıncı Diyabet Atlası' nın 2014 güncellemesinde; diyabet ve komplikasyonlarının prevalans, insidans, mortalite ve ekonomik yükü sunulmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle Tip 2 DM prevalansı hızla yükselmektedir. 'Altıncı Diyabet Atlas' ı verilerine göre 2014 yılı itibari ile dünyada 387 milyon diyabetli yaşamakta ve 2035 yılında bu sayının 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Dünya nüfusunun %8.3' ünde diyabet, %6.9' unda BGT bulunmaktadır. Diyabetik hastaların yaklaşık %80' i düşük veya orta gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde bulunan diyabetli hastaların üçte biri 65 yaş altında, dörtte biri ise 44 yaş altındadır. Gelişmiş ülkelerde ise diyabetli hastaların yaş ortalaması daha yüksek olup yarısından fazlası 65 yaş üzerindedir(10).

2000 yılında yaklaşık 3.2 milyon insanın diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği, günde 8700 kişinin ve her 6 saniyede bir DM hastasının bu nedenle kaybedildiği bildirilmiştir(21).

2013 yılında ise tüm dünyada 20-79 yaş grubunda DM' a bağlı kaybedilen hasta sayısı 5.1 milyon olarak saptanmıştır. Bu rakam dünyada tüm ölüm nedenlerinin %8.4' ünü oluşturmaktadır. DM' a bağlı ölüm sayısı 2013 yılında 2011 yılı için tahmin edilen sayıdan %11 daha fazladır. DSÖ, DM' a bağlı hayatını kaybedenlerin %80' inin düşük ve orta gelir grubundaki ülkelerde yaşadığını bildirmiştir(22).

DM, tüm dünyada ölüm nedenleri arasında 8. sırada yer almaktadır(11). IDF' e göre 2014 yılında tüm dünyada 4.9 milyon insanın DM ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybettiği ve her 7 saniyede bir DM' lu hastanın hayatını kaybettiği rapor edilmiştir(10). DSÖ, bu ölümlerin acil önlemler alınmaz ise gelecek on yılda ikiye katlanacağını öngörmektedir(18).

Avrupa' da DM prevalansını yaşlı popülasyon oranının fazla olması arttırmaktadır ve yaklaşık 56.3 milyon diyabetli hasta yaşamaktadır. Bu sayının 2035 yılında 68.9 milyon çıkacağı düşünülmektedir. Türkiye %14.85 ile Avrupa ülkeleri arasında en yüksek prevalansa sahip ülke olarak belirlenmiştir(10).

DM' un en önemli risk faktörleri arasında sayılan obezitenin, ülkemizde özellikle son yıllarda artış göstermesi bu sonucun ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nitekim TURDEP-2 çalışmasında ülkemizde obezite sıklığı %32 bulunmuştur(23).

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında yapılan ilk en geniş çaplı diyabet taraması olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi 1 (TURDEP-1) çalışması sonuçlarına göre Tip 2 DM prevalansı %7.2, BGT sıklığı ise %6.7 olarak bulunmuştur(24).

TURDEP-1' in tekrarı niteliğinde planlanmış olan TURDEP-2' nin saha araştırması Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında 20 yaş ve üzerinde 26499 kişi incelenerek yapılmış olup çalışma %92 katılım oranı ile tamamlanmıştır. Bu çalışmaya göre Tip 2 DM sıklığının önemli derecede arttığı ve %13.7' ye vardığı görülmüştür. Sonuç olarak 1998' de yapılan TURDEP-1' e göre, yeni tamamlanan TURDEP-2' de Türkiye' de 12 yılda diyabet sıklığı %90 artmıştır(23).

TURDEP-1' e göre %10' nun üzerindeki DM sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktayken, TURDEP-2' de 40-44 yaş grubundan itibaren başlamaktadır. Dolayısıyla DM, 1998 yılına göre yaklaşık 5 yaş daha erken başlamaktadır. TURDEP-1'

de diyabetin kadınlarda daha sık olduğu saptanmışken, TURDEP-2' de diyabet sıklığı açısından kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. TURDEP-2 çalışmasına göre diyabet farkındalığı Batı Anadolu' da en yüksek, Doğu Anadolu' da ise en düşük bulunmuştur. İl bazında ise diyabet farkındalığı Bursa'da en yüksek iken, Diyarbakır'da en dşktir. Ülkemizdeki verilere bakıldığında, TURDEP-1 çalışmasında kentsel bölgelerde yaşayanlarda DM daha sık iken, TURDEP-2 çalışmasına göre kentsel ve kırsal diyabet sıklığı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır(2).

Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan 2003 Hane Halkı Araştırması sonuçlarına göre katılımcıların %4,75' i hayatının herhangi bir döneminde kendisine bir hekim tarafından DM tanısı konulduğunu, %4,50' si hayatının herhangi bir döneminde DM tedavisi gördüğünü ifade etmiştir. Son iki hafta içinde insülin ya da başka bir kan şekeri düşürücü ilaç kullananların oranı %3,24 olarak bulunmuştur(25).

'Ulusal Hastalık Yükü alışması' 2004 yılı verilerine göre diyabet, Türkiye'de ulusal düzeyde lme neden olan ilk 10 hastalık içinde %2.2 ile 8. sırada yer almakla birlikte erkeklerde 11, kadınlarda ise 7. sırada ölüm sebebidir(26). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri alışması (TEKHARF)' nın 2009 yılında yayınlanan verilerine göre, Türkiye' de 35 yaş üstü nüfusta diyabetli hasta prevalansı %11.3 olarak tahmin edilmiş ve bunun 3.3 milyon kişiye karşılık geldiği hesaplanmıştır. Bu çalışmaya göre ülkemizde diyabetin artış hızı %6.7 olmakla birlikte, diyabetli popülasyonun 10-11 yılda ikiye katlanması anlamına gelmektedir. BAG insidansı ise erkekler için %8, kadınlar için %11.9 ve yılda 340 bin kişi olarak hesaplanmıştır(27).

'Altıncı Diyabet Atlası'na göre dünyadaki diyabet nüfusunun yaklaşık yarısı in, Hindistan ve ABD' de yaşamaktadır. Bu atlastaki tahminlere göre 2035 yılında ilk teki ülkeler değişmemekle birlikte 11,8 milyona ulaşan diyabetli nüfus ile Türkiye ilk 10 ülke arasına girecektir(10).

2.1.4. Sınıflandırılması

1979 yılında Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) tarafından ilk kez DM sınıflandırılmış sonrasında DSÖ 1985 yılında diyabetin geniş bir sınıflandırılmasını insüline bağımlı olan (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) şeklinde yapmıştır. DSÖ' nn yaptığı tedavi gereksinimlerini belirten bu kliniksel sınıflama yerine 1998 yılında ADA hastalığı Tip 1 ve Tip 2 DM şeklinde etyolojik olarak sınıflandırmayı önermiştir(28).

2004 yılında güncellenen ADA sınıflaması Tablo 1' de sunulmuştur.

Tablo 1: Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (ADA 2004)

I- Tip 1 Diyabetes Mellitus (Beta hücre yıkımı sonucu genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açan tip)	
A-İmmün aracılıklı	
B-İdiopatik	
II- Tip 2 Diyabetes Mellitus (Ağır insülin direnciyle beraber rölatif insülin eksikliği veya ağır insülin salgı bozukluğuyla beraber insülin direnci olan tip)	
III- Diğer Özel Tipler	
Beta hücre işlevinde genetik bozukluk	İlaç ya da kimyasallara bağlı
İnsülin etkisinde genetik bozukluk	Enfeksiyonlar
Ekzokrin pankreas hastalıkları	İmmün aracılıklı formları
Endokrinopatiler	Diyabetle bazen birlikteliği olan diğer genetik sendromlar
IV- Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)	

2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM; insülin üretiminden sorumlu pankreas beta hücrelerinin kronik T-hücre aracılıklı tahribatı sonucu gelişen, insülin eksikliği ve buna bağlı hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır(29). Tüm yaş gruplarında görülebilse de esas olarak çocukluk çağının (1-18 yaş) hastalığıdır. Yaşamın ilk 6 ayında nadir görülür. İnsidansı; yaş, ırk ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterebilir.

Tip 1 DM etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin önemli olduğu gösterilmiştir. Klinik genellikle, immünolojik bozuklukların gelişimini takip eden ve yıllar süren bir prodromal dönemden sonra ortaya çıkar. Bu prodromal dönemde bireylerin metabolik seyirleri normaldir. Klinik belirtilerin aşık olması için pankreas β hücre rezervi %20' nin altına inmiş olması gerekmektedir. Çok su içme, aşırı idrara çıkma, kilo kaybı yakınmaları ve halsizlik klasik belirtileri olmakla birlikte kişi de insülin rezervi yetersizse bu belirtilere daha gürültülü bir tablo olan ketoasidoz da eklenebilir.

Tip 1 DM tanısı klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konulur. Hastalarda hiperglisemi ve beraberinde glukozüri ve ketonüri görülür. Genellikle kan glukoz düzeyi 200 mg/dl' nin üzerindedir. Tanı için oral glukoz tolerans testi (OGTT) genellikle gerekmez.

Tip 1 DM' de görülen komplikasyonlar, sıkı ve etkili bir glisemik kontrolle önlenemeyen metabolik bozukluklardır ve üç grupta incelenebilir. Akut komplikasyonlar ketoasidoz koması, hipoglisemi, insülin alerjisi, enfeksiyona eğilim, kilo kaybı ya da kilo alımıdır. Subakut komplikasyonlar lipodistrofi, kısıtlı eklem hareketleri, büyüme geriliği, pubertal gecikme, menstrüel bozukluklar, katarakt ve kognitif fonksiyonlarda bozulmadır. Kronik komplikasyonları ise makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak iki gruba ayrılmaktadır. Kronik komplikasyonlar, genellikle diyabetin başlangıcından yaklaşık 10- 20 yıl sonra ortaya çıkar. Serebrovasküler, kardiyovasküler, periferik damar hastalıkları ve diyabetik ayak başlıca makrovasküler komplikasyonlarıdır. Mikrovasküler komplikasyonlar ise diyabetik nefropati, diyabetik retinopati ve diyabetik nöropatidir. Diyabetin akut komplikasyonları ciddi olsalar da, hastaların asıl morbidite ve mortalitesinden kronik komplikasyonlar sorumlu tutulmaktadır.

Diyabetik hastaların yaşam kalitesinin bozulmasına yol açan ve hayatlarını kısaltan bu komplikasyonlardan korunmalarını sağlamak ve yaşam kalitelerini artırmak Tip 1 DM tedavisindeki temel amaç olarak benimsenmelidir.

2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

İnsüline bağımlı olmayan ve erişkin tip diyabet gibi isimlendirmelerle de kullanılmış olan Tip 2 DM, değişik derecelerde insülin direnci, insülin salınımında bozulma ve glukoz üretiminde artışla seyreden heterojen bir metabolizma hastalığıdır(19).

Tüm olguların yaklaşık %90' dan fazlasını oluşturarak en yaygın görülen diyabet formu Tip 2 DM' dir(30).

Dünyada tüm toplumun %5-10' u Tip 2 DM' lu olup özellikle obezite ve fiziksel inaktiviteye bağlı olarak daha sık görülmektedir(10).

Etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte yer aldığı bilinmektedir. Hastalığa, özellikle genetik olarak yatkın kişilerde yaşam tarzı ile tetiklenen; insülin etkisine periferik dokularda direnç oluşması ve insülin salınımındaki azalma neden

olmaktadır(19). Ancak hangisinin primer sorumlu olduğu halen tartişma konusudur(31, 32).

İnsülin direncinin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Yaş, cins, ırk, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığı insülin duyarlılığını etkileyen faktörler arasında yer almaktadır. Hücrede reseptör düzeyinde defekte bağlı olarak, insülin başta karaciğer ve kas dokuları olmak üzere periferik birçok dokuda etkinliğini kaybetmekte böylece glukoz hücre içine absorbe edilemeyip enerji üretiminde kullanılamamakta dolayısıyla insülin direnci geliştiği düşünölmektedir. İnsülin direnci; periferik dokularda glukoz kullanımının bozulmasına neden olmanın yanısıra karaciğerden de glukoz çıkışıının artmasına neden olur. Mevcut bu iki etki sonucunda hiperglisemi göröölür. Ayrıca insülin salınımındaki azalma da hiperglisemiye neden olmaktadır.

Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak gerekli insülini salgılayamaz ve karaciğerde glukoz yapımı artmaya başlar. Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve hafif Tip 2 DM geliştiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık plazma glukoz düzeyi 80 mg/dL' den 140 mg/dL' ye yükseldiğinde insülin düzeyi sağlıklı bireylere göre 2 ile 2.5 kat artmaktadır. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/ dL' yi geçerse artık pankreas beta hücreleri insülin salgısını daha fazla arttıramamaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlar. Açlık hiperglisemisi arttııkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar(32, 33). Bu hepatik glukoz yapımındaki artıştan insülin salgısındaki azalmanın yanısıra sabaha karşı daha aktif salınan kontr-insüliner hormonlar da sorumlu tutulmaktadır.

Tip 2 DM' da başlangıç evresinde normal glukoz toleransını sürdürmek için, var olan insülin direncine cevaben insülin salınımı artmaktadır. Sonrasında insülin salınımı azalmakta zamanla da insülin salınımı yetersiz kalmaktadır(19). Sonuçta anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin etkisine karşı gelişen direnç Tip 2 DM' lulardaki başlıca fizyopatolojik mekanizmaları oluşturmaktadır.

Genellikle insülin direnci Tip 2 DM' un başlamasından yıllar önce görölmekteyken, insülin sekresyonundaki azalma ise ilerleyen dönemlerde veya eşlik eden hastalıklar sırasında tabloya dahil olmaktadır. Obez ve non-obez şeklinde iki alt gruba ayrılan Tip 2 DM' da bu iki mekanizma da bulunmakla birlikte, obez alt grubunda glukoz

intoleransında insülin etkisine periferik doku rezistansı daha etkili olmakla birlikte, non-obez grupta ise insülin sekresyon bozukluğu daha etkilidir.

2.1.4.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

İlk defa tanısı gebelik sırasında konan herhangi bir derecede glukoz tolerans bozukluğuna gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) denir. Bu tanım, gebelikten önce diyabeti olduğu halde ancak gebelikte tanı konabilmiş olan (gebelikten önce tanısı konulamamış pregestasyonel) vakalar ile gebelikte ilişkili nedenlerle ortaya çıkan GDM vakalarını ayırt etmede yetersiz kalmaktadır. Obezite ve diyabet sıklığının artmasıyla birlikte tanı konmamış Tip 2 DM' lu gebe sayısı da artmıştır.

GDM, gebelerde en sık ortaya çıkan metabolik bozukluk olup tüm gebeliklerin yaklaşık %7'sinde görülmektedir. Araştırma yapılan topluma ve kullanılan tanı testlerine göre prevalansı %1-14 arasında değişmektedir(34). Uzun bir dönemden sonra GDM' li kadınlarda Tip 2 DM gelişme riski yüksek olduğu saptanmıştır(34, 35).

GDM tanısı OGTT ile konulur. İlk başvurusunda gebeye risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Orta riskli olan kadınlar 24-28. gestasyonel haftada, yüksek risk altındaki (ileri yaş, obezite, aile öyküsü, etnik grup, sigara kullanımı, iri bebek doğurma öyküsü ve önceki gebeliklerinde glukoz intoleransı ya da GDM olan) kadınlar en erken zamanda OGTT ile değerlendirilmelidir. Tarama testi olarak iki basamaklı yaklaşım olan önce 50 gram glukoz ile 1 saatlik OGTT yapılması, ardından pozitif çıkan olgularda 3 saatlik 100 gram glukozlu OGTT kullanılırken 2010 yılında yayımlanan 'Hiperglisemi ve Gebelikteki İstenmeyen Sonuçları' (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome, 'HAPO' Study) çalışması sonrası GDM için yeni tanı kriterleri belirlenmiştir(23). Bu çalışmanın sonuçlarıyla Uluslararası Gebelik ve Diyabet Çalışma Grupları Birliği (International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups, IADPSG) tarafından 75 gram glukoz ile 2 saatlik OGTT kullanılması önerilmiştir(36).

DSÖ tarafından 'gebelikte diyabet' kriterleri olarak gebe olmayan hastalar için kullanılan kriterler (açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dL veya 75 gram OGTT ile 2-st plazma glukozu (PG) $200 \geq$ mg/dL veya diyabet semptomları varlığında rastgele PG ≥ 200 mg/dL) önerilmektedirken, GDM tanısı için APG 92-125 mg/dL, 75 gram OGTT ile 1-st PG ≥ 180 mg/dL ve 2-st PG 153-199 mg/dL kriterlerinden herhangi birinin varlığı önerilerek GDM ve 'gebelikte diyabet' kavramlarının ayrı tutulması gerekliliği üzerinde durulmaktadır(37, 38).

Gebelikte glukoz regülasyonunun bozuk olması, özellikle de gebelikten önce diyabeti olan hastalarda, hem anne hem de bebek için önemli bir sakatlık ve ölüm nedeni olabilmektedir. GDM tanısı alan anne adaylarında preeklampsi ve erken doğum riski artmıştır(37).

GDM' lu annenin bebeğinde ölü doğumun yanısıra; makrozomi, neonatal hipoglisemi, sarılık, hipokalsemi, polisitemi, respiratuvar distress sendromu (RDS) ve ayrıca konjenital malformasyonlar gibi komplikasyonlar görülebilmektedir(37).

2.1.5. Prediyabet

Normal plazma glukoz değerleri ile diyabetik değerler arasında kalan bölge 'prediyabet' olarak adlandırılmaktadır. Prediyabet tanımlamasına giren durumlar:

- Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG): APG düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması,
- Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT): 75 g. glukozlu OGTT testinde 2-st PG düzeyinin 140-199 mg/dL olması,
- Yüksek Risk Grubu (YRG): HbA1c'nin %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olması.

2014 yılında ADA tarafından yapılan klinik çalışmalar sonucunda BAG, BGT veya HbA1c %5.7-6.4 olan YRG olan hastalarda yaklaşık %7 kilo kaybı sağlamayı ve haftada en az 150 dakika orta derecede fizik aktiviteyi hedefleyen yaşam tarzı değişikliği yapılması önerilmektedir(39, 40).

2.1.6. Tanı Kriterleri

DM' un görülme sıklığındaki artış, tanı koyarken ucuz, hızlı ve güvenilir yöntemlerin gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Yıllarca süren çalışmalar sonucunda 1979 yılında NDDG(41), 1980 yılında da DSÖ(42), DM tanı kriterlerine dair düzenlemeler yapmış olsalar da son yıllarda kriterlerin yeniden gözden geçirilmesi ihtiyacı doğmuş ve DM tanı ve sınıflandırılmasında değişiklikler yapılmıştır. 1997 yılında ADA yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamıştır. Bu kriterlere göre, PAG seviyesine bakılarak, BAG ve DM şeklinde bir sınıflama yapılması önerilmektedir(43). 1999 yılında DSÖ, ADA' nın yayınladığı bu kriterleri bir takım küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, BAG tanısı için ADA tarafından küçük bir

revizyon yapılmıştır. DSÖ ve IDF tarafından 2006 yılında yayınlanan raporda 1999 yılı kriterlerinin korunmasını benimsenmiştir.

ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD), 2007 yılında yayınladığı konsensus raporlarında 2003 yılındaki düzenlemenin değişmemesi gerektiğini savunmuştur(44). Hem ADA hem de DSÖ açlık plazma glukozu (APG) ölçümünü DM tanısında önermekle birlikte; ADA, Oral Glukoz Tolerans Testini (OGTT) DM tanısında önermemektedir. Tablo 2' de ADA ve DSÖ'nün tanı kriterleri görülmektedir.

Tablo2: Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

	ADA(1997)	DSÖ(1999)	ADA(2003)
Diyabet			
Açlık	≥126mg/dL veya	≥126mg/dL veya	≥126mg/dL veya
OGTT 2.st	≥200mg/dL	≥200mg/dL	≥200mg/dL
Bozulmuş Açlık Glukozu			
Açlık	110-125mg/dL	110-125mg/dL	110-125mg/dL
OGTT 2.st		<140mg/dL	
Bozulmuş Glukoz Toleransı			
Açlık		<126mg/dL	
OGTT 2.st	140-199mg/dL	140-199mg/dL	

Herhangi bir risk faktörü olmayan ve vücut kitle indeksi (VKİ) normal olan 40 yaş üstü erişkinlerin periyodik olarak DM açısından taranması önerilmektedir. Bunun dışında, ailede Tip 2 DM varlığı, yüksek riskli etnik gruba mensup olmak, insülin direnci bulguları veya insülin direnci ile ilişkili durumlar (akantosis nigrikans, hipertansiyon, dislipidemi, polikistik over sendromu (PKOS) veya düşük doğum ağırlığı öyküsü) gibi diyabet açısından risk faktörü taşıyanlarda ve VKİ 25 kg/m² ve üzerinde olan kişilerde diyabet taramasına herhangi bir yaşta başlanabilir(45)

Tarama sonucu diyabet saptanmamış olsa da 3 yılda bir taramanın tekrarlanması gerekmektedir. Çocuklarda ise Tip 2 diyabet yönünden tarama 10 yaşından sonra, özellikle fazla kilolu olup en az iki risk faktörü (yukarıda bahsedilen risk faktörlerine ek olarak annede DM veya GDM varlığı) pozitif olanlarda önerilmektedir. Tip 1 DM için rutin tarama önerilmemektedir. BAG ve BGT artık prediyabet olarak nitelendirilmekte

ve her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk taşımaktadırlar.

Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), 75 gram OGTT sonrası 2. saat plazma glukozu, diyabet semptomları ile birlikte rastgele ölçülen plazma glukozu ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri olmak üzere dört yöntemle konur.

Bu yöntemler içerisinde APG; en az 8 saatlik açlığı takiben PG düzeyinin ölçülmesi olarak en fazla kabul gören, ucuz ve kolay uygulanabilen tanı yaklaşımıdır. APG düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise DM tanısı konur. Poliüri ve polidipsi gibi diyabet semptomları varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısı koydurur.

Diyabet riski yüksek kişilerde 75 gram glukozla standart OGTT yapılması diyabet ve prediyabet tanısı konmasında faydalıdır. Glukozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısını koydurur.

Standardize edilmiş HbA1c ölçümü de diyabet tanı kriterleri arasına girmiştir(46). Buna göre HbA1c \geq 6.5 (48 mmol/mol) olması diyabet tanısı için eşik değer kabul edilmiştir(47). Açlık gerektirmemesi, akut hastalık ve stres durumlarında değişkenlik göstermemesi APG ile OGTT' den üstünlüğü olmasına karşın; daha pahalı olması, plazma glukoz ölçümü kadar yaygın olmaması ayrıca kan kaybı, hemoliz, hemoglobinopati, anemi gibi nedenlerden etkilenmesi gibi dezavantajları da vardır.

Diyabet ve glukoz metabolizmasıyla ilgili diğer bozuklukları da kapsayacak şekilde ADA son güncellemesi sonrası tanı kriterleri Tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

	Aşık DM	İzole BAG **	İzole BGT	BAG+BGT	DM riski yüksek
APG ≥8 st açlıkta	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-
75 g glukoz OGTT 2.st PG		<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-
Rastgele PG	≥200 mg/dL + DM semptomları	-	-	-	-
HbA1C***	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-4mmol/mol)

(*)TEMED Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu

Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi biri yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG+BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1C:

Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

(*)Bu testlerden herhangi biri ile tanı koymadan önce, çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında daha sonraki bir gün test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir testle doğrulanmalıdır. İlk test tanı kriterlerinin üzerinde, ikinci test altında ise 3-6 ay sonra testin tekrarlanması önerilmektedir. Eğer başlangıçta iki farklı test uygulanmış ve test sonuçları uyumsuzsa sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır(30). Belirgin DM kliniği varlığında ve rastgele ölçülen PG ile tanı konmuşsa ikinci bir test ile doğrulamaya gerek yoktur.

2.1.7. Risk Faktörleri

- 45 yaş üstü olan bireyler
- Sedanter yaşayan veya fiziksel inaktif bireyler

- Doymuş yağlardan zengin ve düşük posa miktarı olan gıdalarla beslenme alışkanlıkları olan bireyler
 - BKİ ≥ 25 kg/m² olan obez veya kilolu bireyler (özellikle santral obezitesi olanlar)
 - Birinci ve ikinci derece akrabalarında diyabet bulunan bireyler
 - Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup bireyler
 - Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB $\geq 140/90$ mmHg)
 - Dislipidemik bireyler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL)
 - Daha önce BAG veya BGT saptanan bireyler (Prediyabet)
 - Düşük doğum tartılı doğan kişiler
 - İnsülin direnci ile ilişkili durumlar (akantozis nigrikans, non-alkolik steatohepatit)
 - Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
 - Gestasyonel diyabet ya da iri bebek (>4 kilo) doğurma öyküsü olan kadınlar
 - PKOS olan kadınlar
 - Şizofreni hastaları
 - Atipik antipsikotik ve antidepresan ilaç kullanan bireyler
 - Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış bireyler
- 40 yaş üzerinde olup yukarıdaki risk faktörlerinden bir veya birkaçı bulunan kişiler diyabet açısından riskli gruptadır(34, 48).

2.1.8. Tarama

Demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak tüm yetişkinler Tip 2 DM risk faktörleri açısından değerlendirilmelidir.

Diyabet riski yüksek bireyler:

1. Obez veya kilolu (BKİ ≥ 25 kg/m²) ve özellikle santral obezitesi (bel çevresi kadında ≥ 90 cm, erkekte ≥ 96 cm) olan kişilerde, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2. BKİ ≥ 25 kg/m² olan kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık araştırılmalıdır.

- Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler
- Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler
- İri bebek doğuran (> 4 kg) veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar
- Hipertansif bireyler (kan basıncı: KB $\geq 140/90$ mmHg)
- Dislipidemikler (HDL-kolesterol ≤ 35 mg/dL veya trigliserid ≥ 250 mg/dL)

- Daha önce IFG veya IGT saptanan kişiler
- PKOS olan kadınlar
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Sedanter yaşam süren veya fiziksel inaktivitesi olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenme alışkanlıkları olanlar
- Şizofreni hastaları
- Atipik antipsikotik ve antidepresan ilaç kullanan kişiler
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyon yapılmış hastalar

Tip 2 DM riski yüksek çocuk ve adolesanlarda, 10 yaşından itibaren 2 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.

2.1.9. Tanı testleri

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT): DM tanısı için kullanılan testler arasında en duyarlısı OGTT' dir. Hastaların testten önce en az 3 gün yeterli miktarda (≥ 150 g/gün) karbonhidrat içeren beslenme programına alınmaları ve 3. günün akşamından itibaren 8-14 saatlik açlığı takiben sabah yapılması, hastaların testten önceki akşam 30-50 g karbonhidrat içeren bir öğün tüketmesi gerekmektedir. Ayrıca hastalarda enfeksiyon ve diğer akut hastalıklar, ağır stres, uzun süreli inaktivite, aşırı fiziksel aktivite olmamalıdır. Kortikosteroidler, diüretikler, oral kontraseptifler, difenilhidantoin, psikotrop ajanlar, tiroksin, beta blokerler, nikotinik asit gibi ilaçları kullanan hastalar testten en az bir hafta önce bu ilaçları kesmelidir. Malabsorbsiyonlarda, ağır karaciğer ve böbrek yetersizliklerinde, hipopotasemi durumunda, Addison, Cushing Sendromu, hipertiroidi, akromegali, feokromositoma gibi hastalıkların aktif dönemlerinde OGTT ertelenmelidir. Başta hastaların hazırlanma aşamasındaki yanlılar ve uygulamadaki zorluklar nedeniyle OGTT standardize edilememiştir(49).

Uygulanma 8-14 saatlik açlık sonrası ve açlık süresince sadece su içilmesine izin verilerek yapılır. Hastanın glukoz içmeye başladığı an, testin başlangıcı kabul edilir. 300 ml suda eritilmiş 75 g glukoz hastaya 5 dakikada içirilir. 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda glukoz ölçümü için kan numunesi alınır (100 gr OGTT'de 3. saatte de kan alınmalı). Eğer hastada reaktif hipoglisemi düşünülüyorsa test süresi gerektiğinde 5

saate kadar uzatılabilir. OGTT sırasında hastanın fazla efor yapması, sigara içmesi, birşeyler yemesi ve su dışında birşeyler içmesi kesinlikle yasaklanmalıdır(49).

OGTT' nin rutin olarak her hastaya uygulanması önerilmemektedir. DM için yüksek risk taşıyan bireyler için tanısal amaçla OGTT değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hipergliseminin ve metabolik bozukluğun belirgin olmadığı durumlarda testler tekrar edilmelidir.

OGTT Endikasyonları:

- Ailede DM öyküsü
- Ailesinde Gençlerde Görülen Erişkin Tipli Diyabet (MODY) bulunanlar
- GDM araştırılması amacı ile
- Tarama testlerinde AKŞ' nin 110 mg/dL üzerinde olması
- Yüksek bir postprandiyal kan şekeri değeri varlığı (diyabet tanı kriterlerini karşılamayan)
- Anamnezde iri bebek (>4kg) doğurma, spontan abortus, prematür doğum, ölü doğum, neonatal ölüm, polihidroamniyoz veya toksemi olan hastada hamilelik varsa
- İzah edilemeyen nöropati, retinopati, erken ateroskleroz, koroner damar hastalığı, serebrovasküler hastalık veya periferik damar hastalığı olanlarda ve bu patolojilere 50 yaş altında rastlanması halinde
- Operasyon, stres, travma, infarktüs, diyabetojenik ilaç kullanımı veya gebelik esnasında hiperglisemi ya da glikozüri saptanan vakalarda bu olaylar geçtikten sonra
- Reaktif hipoglisemiye düşündürecek semptomları olan kişilerde uygulanmalı

Glikolize Hemoglobin (HbA1c): Eritrositlerde glukoz ve hemoglobinin non-enzimatik reaksiyonu sonucu glikolize hemoglobin oluşmaktadır. Geri dönüşümsüz oluşup kan konsantrasyonu eritrosit yaşam süresine bağlı değişmektedir. Bu sayede hastaların 2–3 aylık ortalama kan glukoz düzeyi hakkında bilgi vermektedir.

Son yıllarda prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda tüm dünyada standardizasyon çabalarına neden olmuş ve diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir. DSÖ tarafından 2011 yılında hazırlanan Konsültasyon Raporu' nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerleriyle düzenli standardize edilmesi koşuluyla HbA1c' nin tanı testi olarak kullanılabileceği üzerinde durulmuştur.

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) ile birlikte ADA, EASD ve IDF temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, 2008 yılında diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar A1C \geq 6.5 (\geq 48 mmol/mol) ile birlikte, APG \geq 126 mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir.

Günümüzde diyabetiklerde glisemik kontrol için en çok kullanılan parametre olmakla birlikte aynı zamanda diyabet komplikasyonlarının gelişme riskinin de bir göstergesidir. HbA1c düzeyi %5.5-6.0 arasında olan kişilerin 5 yıllık takibi sonucu %12-25' inde DM geliştiği prospektif çalışmalarla gösterilmiştir(50).

TURDEP-2 gibi uluslararası toplumsal bazlı çalışmalarda HbA1c sonuçlarına göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre; bel çevresi, kilo, kan basıncı ve lipid profili gibi metabolik açıdan daha kötü durumda oldukları tespit edilmiştir. Bu çalışmada HbA1c' ye göre 'Diyabet Riski Yüksek' (HbA1c: %5.7-6.4) grupta metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz Tolerans Bozukluğu' (IFG+IGT) bulunan grubun risk düzeyine yakın bir şekilde bozulmuş bulunmuştur. Bu tespit edilen durumlar ışığında HbA1c' nin tanı testi olarak kullanılmasının yanı sıra komplikasyonların geciktirilmesi ve önlenmesinde de katkı sağlayacağı aşikardır.

Makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde diyabet regülasyonunun önemli olduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Aynı zamanda glisemik kontrol düzeyinde HbA1c'nin en önemli gösterge olduğu anlaşılmıştır. HbA1c % 7' nin altında olan hastalarda mikrovasküler komplikasyon riski düşük iken, %7' nin üstünde olanlarda bu risk giderek katlanmaktadır(51). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin (TEMED) 2015'de yayımlanan 'Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzunda' standardize metotlarla ölçülmüş HbA1c testinin diyabet tanısında kullanılabilir olabileceği belirtilmiştir.

HbA1c ölçümü; herhangi bir zamanda kandan bakılabilir olması, hasta hazırlığı gerektirmemesi, oda ısısında görece durağan olması sayesinde ve günümüzde testin standardizasyonu sağlandığından 2009 ADA' nın DM tanı kriterleri içinde yer

almaktadır. HbA1c değeri \geq %6.5 DM kabul edilirken, %6-6.5 ise DM gelişimi için yüksek risk aralığı kabul edilmektedir(46).

Diyabetik olmayan erişkinlerde HbA1c değeri %4- 6 arasındayken DM' lular da bu değer çok iyi regülasyonun göstergesi olarak kabul edilmektedir. %6.5-7 kabul edilebilir sınırdadır, %7.5 ve üzeri ise kötü regülasyonu gösterir. ADA son önerilerinde HbA1c' nin %7 veya altında olmasını ve %8 i geçerse tedavinin yeniden düzenlenmesini önermektedir.

Son 6-8 haftadaki ortalama kan glukozu= (HbA1cx33,3)- 86 şeklinde hesaplanır.

Talasemi, aplastik anemi, myeloproliferatif hastalık ve gebelik gibi anormal HbF düzeyleri olan hastaların yanısıra hiperlipidemili, üremili, aspirin kullananlarda ve alkolizmde yanıltıcı yüksek değerler görülebilirken; hemolitik anemi, HbS ve HbC' li hastalarda yanlış düşük değerler elde edilebilir.

C-peptid düzeyi: Pankreas beta hücre rezervini yansıttığı için Tip 1 DM' lu hastalarda rutin olarak ölçülmesine gerek yoktur. Late Autoimmune Diabetes Adult (LADA) gibi otoimmün diyabet formlarının Tip 2 DM' dan ayrılmasında kullanılabilmesi gibi insülin tedavisine geçilecek Tip 2 DM olgularının belirlenmesinde açlık ve uyarılmış C-peptid düzeyleri ölçülebilir. Ancak aşırı hiperglisemi durumunda glukoz toksisitesinin pankreas beta hücrelerine etkisi sonucu C-peptid düzeyi gerçek endojen insülin rezervini yansıtmayabilir.

2.1.10. Komplikasyonlar

DM' un hem kendisi hem de oluşan komplikasyonları, hastanın yanısıra yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır. Tip 2 DM' nin komplikasyonları iki ana başlıkta incelenmektedir:

1) Akut (Metabolik) komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz
- Hipoglisemi

2) Kronik (Dejeneratif) komplikasyonlar:

A) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar

- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalığı

Makrovasküler komplikasyonlar ilerlemiş ateroskleroza ikincil olarak gelişmektedir. Kalp damar sistemine ait değişiklikler, diyabetik olmayanlarda görülenden farklı olmamakla birlikte çok daha erken yaşlarda ortaya çıkıp daha hızlı ve şiddetli seyretmektedir.

Tip 2 DM' luların %80' i makrovasküler komplikasyonlara bağlı ölmekte ve bu ölümlerin de %60' ı koroner kalp hastalığına bağlı gelişmektedir.

B) Mikrovasküler komplikasyonlar:

Tanı anında Tip 2 DM hastalarında %20–30 diyabetik retinopati, %10-20 mikroalbuminüri, %30-40 hipertansiyon, %50-80 dislipidemi ve %80-100' e yakın oranlarda damar hasarı görülmektedir(52).

- Diyabetik Nefropati: Böbreklerde hipertrofi, glomerüller bazal membranda kalınlaşma, nodüller ve diffüz glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi yapısal değişikliklerin yanısıra glomerüller filtrasyon kaybı, proteinüri, intraglomerüller ve sistemik hipertansiyon gibi işlevsel bozukluklar sonucunda diyabetik nefropati gelişmektedir.

İlk bulgusu olan mikroalbuminüriye 3-6 ay ara ile yapılan iki 24 saatlik idrar ölçümünde albumin atılımının 30-299 mg olmasıyla tanı konur.

- Diyabetik Retinopati: Nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere iki grupta incelenmektedir. NPDR evresinde lezyonlar sadece retina içinde sınırlı iken, PDR devresinde retinal lezyonlara ek olarak vitreus içine doğru ilerleyen lezyonlar da görülmektedir. Diyabetik retinopatinin görülme yaygınlığı ve şiddeti hastalığın süresi ile orantılı olarak artmaktadır.

- Diyabetik Nöropati: Gelişiminde diyabetin süresi ve hipergliseminin ağırlığı en önemli risk faktörüdür. Patogenezi net olmamakla birlikte hipergliseminin nöronlarda ve sinir parankiminde hasara neden olduğu düşünülmektedir. En sık görülen sensörimotor polinöropati (distal simetrik polinöropati) dir.

C) Diğer kronik komplikasyonlar:

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik

- Diyabetik ayak
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

Mikrovasküler komplikasyonlar özellikle Tip 1 DM' lular için ana problem iken, Tip 2 DM' lular için iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin ana sebebi olarak düşünülmektedir.

2.1.11. Tip 2 Diyabetes Mellitusun Klinik Dönemleri

Tip 2 DM' un gelişme sıklığı yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile artmaktadır. Hastalar nadiren aşırı yeme, aşırı su içme, kilo kaybı ve sık idrara çıkma gibi yakınmalarla başvurursa da genellikle bitkinlik, göz kararması, baş dönmesi, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, gecikmiş yara iyileşmesi ve cinsel işlev bozukluğu gibi şikayetlerle hekime başvurmaktadır.

Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve başlangıçta belirtilerin silik olması nedeniyle ne yazık ki DM tanısı insülin direnci ve hiperglisemi gelişiminden yıllar sonra konmaktadır. Bu gecikme nedeniyle de tanı anında makrovasküler değişikliklere bağlı etkiler çoğu hastada görülmektedir(17, 53).

Tip 2 DM üç klinik dönemde takip edilmektedir.

1- Preklinik Diyabet Dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem): Henüz klinik belirtinin olmadığı, beta hücre fonksiyonunun korunduğu ve mevcut insülin direncinin ise daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışıldığı bir dönemdir. Açlık ve postprandiyal kan şekerleri ile OGTT normal sınırlardadır.

2- Bozulmuş Glukoz Toleransı (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem): Klinik belirtiler henüz ortaya çıkmamıştır ve çoğu hasta günlük yaşamlarında normoglisemik olduğu için BGT' nı tanımlamak için OGTT yapmak gerekmektedir. Yapılan OGTT' de ikinci saat kan glukozu düzeyi 140-200 mg/dL (ADA 2004'e göre) arasında olması BGT tanısını koydurur. APG düzeyi 100-126 mg/dL olan hasta grubu BAG olarak tanımlanmaktadır.

BAG ve BGT, prediyabet olarak tanımlanmakta olup kalp ve damar hastalıkları ile güçlü bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Yaşla birlikte görülme sıklıkları artmaktadır. Prediyabetik hastaların aşikar diyabete ilerlemesini önlemek adına yapılan

en geniş kapsamlı çalışma olan Amerika Birleşik Devletleri Diyabet Önleme Programı (DPP)' na göre çoğu orta yaş grubunda BGT ve BAG olan 3234 kişilik hasta grubunda %7 oranında kilo kaybı ve düzenli egzersiz ile plaseboya göre %58 aşikar diyabet gelişmesini engellediği tespit edilmiştir. DM' da ilk tercih edilen ajan olan metformin tedavisi ile yine plasebo grubuna DM gelişim riskinin %31 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Yine metformin kullanan grupta insülin direnci ve pro-insülin salınımında anlamlı değişiklikler bulunmuştur(54, 55).

Bu tarz çalışmalar sayesinde uzun süreli kullanım deneyimi, düşük maliyeti ve mükemmel güvenilirlik raporları metformini Tip 2 DM' u önlemede uygun bir seçenek haline getirmiştir.

3-Aşikâr Diyabet (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem): Giderek artan insülin direncine karşın artan insülin salgısı ve karaciğer glukoz yapımı neticesinde kan şekeri artmaya devam etmektedir. İnsülin direncinin pik yaptığı bu dönemde artan glukoz düzeyi insülin artışıyla kompanse edilemez duruma gelir ve glukoz toksisitesi beta hücrelerinden insülin salınımını daha da azaltmaktadır. Hepatik glukoz yapımının baskılanamaması ve periferik glukoz kullanımının azalması açlık ve tokluk kan şekeri artışına neden olmaktadır.

2.1.12. Glisemik Kontrol Hedefleri

Glisemik kontrol hedefi, bireye göre belirlenmelidir. Uzun süredir diyabet tanısı, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, düşük yaşam beklentisi, eşlik eden DM' un kronik komplikasyonları ya da kronik hastalıkları var ise, diyabet kontrolü uzun süredir kötü ise daha esnek bir glisemik kontrol hedefi belirlenmelidir. Erken sağlanmış iyi bir glisemik kontrol mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları azaltmaktadır. Özellikle kardiyovasküler riski yüksek hastalarda akut hipoglisemiler mortaliteyi artırabileceği için glisemik kontrolü sağlarken hipoglisemiden kaçınmak ana hedeflerden biri olmalıdır.

En son yayınlanan rehberler ışığında glukoz regülasyonu için glisemik kontrol hedefleri:(40, 44, 56)

- İdeal HbA1c değeri <%6.5-7.0 şeklinde olmalıdır. Genel olarak ADA' nın rehberinde HbA1c hedefi %7.0, TEMD ve AACE rehberlerinde ise %6.5 olarak belirlenmiştir.

- Açlık ve öğün öncesi PG düzeyleri <80-130 mg/dL olmalıdır (AACE rehberinde <110 mg/dL olarak belirlenmiştir).
- Tokluk PG düzeyi < 140 mg/dL şeklinde (ADA rehberinde pik postprandiyal PG düzeyinin 180 mg/dL altında) önerilmektedir.

Tedavisi yeni değişmiş olan ve glisemik hedefe ulaşamamış hastalarda üç ayda bir, bunun yanı sıra tedavi hedefine ulaşan ve stabil glisemik kontrolü olan hastalarda en az yılda iki kere HbA1c ölçümü yapılmalıdır.

Yakın zamanda diyabet tanısı almış, yaşam beklentisi uzun olan, belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalarda tekrarlayan hipoglisemi riski ve ciddi yan etki yaratmayacak şekilde daha sıkı (HbA1c %6.0-6.5) hedefler belirlenebilir. Buna karşılık yaşam beklentisi kısa, ciddi hipoglisemi atakları ve ilerlemiş komplikasyonları olanlarda (%7.5-8) aralığındaki HbA1c değerlerine ulaşılması hedeflenebilir(57).

GDM maternal kapiller glukoz hedefleri ise APG 60-95 mg/dl ve 1. saat postprandiyal \leq 140 mg/dL veya 2. saat postprandiyal \leq 120 mg/dL olarak hedeflenmiştir(37, 39, 40).

2.1.13. Tip 2 DM Tedavisi

Son yıllarda Tip 2 DM' lu hastaların tedavisinde uluslararası otoriteler tarafından güncel tedavi algoritmaları yayınlanmaya başlamıştır. DM gibi kronik bir hastalık için tedavinin amacı hastalanan bireylerin yaşam standartlarının korunması ve kronik komplikasyonların en alt düzeye indirilmesidir. Tedavide ana yaklaşım yaşam tarzı değişikliği olup kişiye özel belirlenmesi gerekmektedir. Önceki algoritmalarda glisemik kontrol hedefinin aşağı çekilmesi gerektiği üzerinde durulmuşken, güncel algoritmalarda hastanın özelliklerine göre bireysel olarak belirlenen glisemik kontrol hedeflerinin daha mantıklı olacağı üzerinde durulmuştur. Ayrıca geçmişte uygulanan basamaklı tedavinin yerine hastalara uygun yaşam tarzı değişikliğinin uygulanmasını, kombinasyon tedavilerine ve insülin tedavisine daha erken başlanması gerekliliği üzerinde durulmaktadır.

ADA ve EASD, Tip 2 DM' lu hastalarda hiperglisemiyi kontrol altına almak için tanı anında yaşam tarzı değişikliği (beslenme, egzersiz) ile birlikte metformin başlanmasını önermektedir. Özellikle glisemik kontrolün (HbA1c<%7) sağlanması için erken dönemde insülin tedavisi de dahil ek ajanlarla kombinasyon önerilmektedir.

2.1.13.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Sadece PG düzenlenmesi üzerine değil, tüm risk faktörleri üzerine de olumlu etki göstermesi sayesinde DM tedavisinin vazgeçilmez bir bileşenidir. Her vizitte yaşam tarzı değişikliği açısından önerilerde bulunmak ve bunu hastanın özelliklerine göre bireysel olarak yapmak tedavi planının başlangıcı olmalıdır. Hasta eğitimi, tıbbi beslenme tedavisi ve egzersiz yaşam tarzı değişikliğinin üç ana bileşenidir.

2.1.13.2. Eğitim

Eğitimin temelinde hastalığı konusunda kişiyi bilinçlendirmek ve hastalık algısının oluşturulması yatmaktadır. DM' lu hastalarda eğitim 1900' lü yıllarda idrarda glukoz kontrolü öğretilerek başlanmıştır. İlk DM eğitim programı Portekiz' de Dr. Roma tarafından uygulanmıştır. Hastalığı konusunda eğitim alan DM' luların hastalıklarının kontrol altına alındığı ve komplikasyonlarının %50 ve üstü oranlarda azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(58). Eğitim hastanın sosyoekonomik ve kültürel düzeyi göz önüne alınarak anlayabileceği bir şekilde ve dilde verilmelidir. Özellikle üstünde durulması gerekenler:(59)

- Diyabetin tanımı, fizyopatolojisi, epidemiyolojisi ve sınıflandırılması gibi genel bilgiler
- Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, oral antidiyabetikler ve insülin kullanımı hakkında bilgi, ilaçların etki ve yan etkilerinin anlatılması
- Tedavinin uygulanması
- Hiperglisemi ve hipoglisemi tanımları, önlenmeleri ve tedavileri
- Kan glukoz ve idrar keton ölçümleri ile bunların yorumlanması
- Akut ve kronik komplikasyonları, önlenmesi, tedavisi ve rehabilitasyonu
- Deri, diş ve ayak hijyeni hakkında bilgi
- Düzenli kontrolün önemi
- Sigara, alkol ve diğer ilaçlar hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir.

2.1.13.3. Tıbbi Beslenme Tedavisi ve Egzersiz

Tıbbi beslenme tedavisi (TBT); diyabetin oluşumunu engellemek, var olan diyabeti tedavi etmek, komplikasyon gelişiminin önüne geçmek ya da yavaşlatmak açısından önemlidir. Ayrıca DM' luların hastalıklarını yönetebilmesi için gerekli eğitimin bir parçasıdır(58).

TBT' nin hedefleri:

I. Optimal metabolik regülasyonu sağlamak

- a. PG seviyelerini normal veya normale yakın düzeylerde tutarak, kronik komplikasyonları önlemek ve riski azaltmak,
- b. Makrovasküler hastalık riskini önlemek için lipid düzeylerini normal düzeylerde sürdürmek,
- c. Vasküler hastalık riskini azaltmak için kan basıncını kontrol altında tutmak.

II. Diyabetin kronik komplikasyonlarından korumak veya yavaşlatmak için besin ögesini alımını ile hayat tarzını değiştirmek.

III. Bireysel beslenme programını DM' lunun sosyokültürel alışkanlıklarına göre düzenleyerek hayat tarzı değişikliğini gönüllülük çerçevesinde sağlamak.

IV. DM' lunun yemekten hoşlandığı besinleri, bilimsel kanıtları da göz önünde bulundurarak, uygun besin değişimleri çerçevesinde az da olsa tüketimini sağlamak.

PG' nu normale döndürmek, öğün sonrası kan şekeri oynamalarını baskılamak, obeziteyi azaltmak, lipid ve protein metabolizması dengesini sağlamak amacıyla yapılan diyet düzenlemesi tedavi stratejisi açısından son derece önemli bir basamaktır. Toplam kalorinin %12-15' i protein, %50-60' ı karbonhidrat ve %30' u yağlardan oluşan (doymuş yağ asitleri %7'den az olacak) bir diyet planı yapılması idealdir. Obez hastada 20 kcal/kg' lık bir diyetle kademeli kilo vermesi sağlanmalıdır. Kalori kısıtlaması hepatik glukoz yapımını azaltır ve insülinin etkilerinde düzelmeye ortaya çıkar. Hepatik glukoz yapımındaki azalma açlık plazma glukozunu düşürür ve uzun dönemde metabolik kontrolde etkili olur. Yaşam tarzı değişikliği ile 6 ayda yaklaşık %5-10 kilo kaybı sağlanması sonucunda insülin direncinde azalma, glisemi ve lipid profilinde iyileşme ve kan basıncında düşme görülmektedir.

Egzersiz; Tip 2 DM' de diyet ile birlikte tedavinin ilk basamağıdır. Birlikte insülin direncini ve vücut ağırlığını azaltarak glisemik kontrolü düzenleyip, lipid profilini düzelttikleri ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini azalttıkları gösterilmiştir. Özellikle yürüme, yüzme ve bisiklete binme gibi düzenli aerobik egzersizler; hücre düzeyinde insülin duyarlılığını doğrudan iyileştirici etkiye sahiptir. Egzersiz kas üzerindeki etkilerini GLUT-4 miktarını ve glikojen sentaz aktivitesini arttırarak yapar. Egzersiz programının hedefi hastaya göre bireysel farklılık göstermekle birlikte, yarar

sağlayabilmek için ideal egzersiz haftada en az üç kez olacak şekilde her seferde 45 dakika yapılmalıdır.

En az sekiz haftalık orta düzey bir egzersiz programının Tip 2 DM' lu hastalarda VKİ'de anlamlı düşüş olmadan HbA1c' yi %0.66 azalttığı gösterilmiştir(60). Koroner arter hastalığı (KAH) olan Tip 2 diyabet hastaları için egzersiz sakıncalıdır. Bu nedenle 40 yaşın üzerindeki Tip 2 DM' lu hastalarda egzersize başlamadan egzersiz tolerans testi yapılmalıdır. Ayrıca proliferatif retinopatisi olanlarda yoğun aerobik egzersiz yerine izometrik egzersiz yapmaları daha uygun olacaktır(61). Kısaca mevcut komplikasyonlara uyarlanarak planlanmış düzenli fiziksel aktivite tüm diyabetli hastalara önerilmelidir.

Diyet ve egzersizin glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda oral hipoglisemik ajanların kullanımına geçilir.

2.1.13.4. İlaç Tedavisi

DM tedavisinde ana amaç; semptomları hafifletmek veya önlemek, akut ve kronik komplikasyonları tedavi etmek ve beraberinde bulunan dislipidemi, hipertansiyon gibi hastalıkları tedavi ederek morbiditeyi ve mortaliteyi azaltarak kişinin yaşam kalitesini arttırmaktır. Yaşam tarzı değişikliği, TBT ve egzersize rağmen PG kontrol altına alınamayan hastalara OAD ile tedavi başlanmaktadır.

ADA, HbA1c değeri %5.7-6.4 arası olan bireylere vücut ağırlıklarının %5 ila %10' u arasında kilo kaybını ve haftalık en az 150 dakikalık orta düzey egzersizi önermektedir. Bununla birlikte HbA1c değeri %6 üzerinde olan bireylerde eşlik eden BAG veya BGT ve diğer risk faktörlerinden (aşırı kilolu, 60 yaş altı, yüksek tansiyon, düşük HDL kolesterol, artmış trigliserid değerleri veya ailede DM öyküsü olanlar) en az biri var ise ek olarak metformin kullanımını önermektedir(17).

2.1.13.4.1. Oral Antidiyabetikler

Tip 2 DM' de yaşam tarzı değişikliğine ilave olarak OAD kullanılırlar. OAD açısından herhangi bir kontrendikasyon yoksa ve tolere edilebilirse metformin tercih edilmesi gereken ilk seçenektir(62).

Metformin; hepatik glukoz yapımında azalma, karaciğer ve periferik dokularda ise insülin hassasiyetini artırarak etki etmektedir. Tüm bu etkilerini hipoglisemi riskini arttırmadan yapmaktadır. Metformin özellikle renal fonksiyon bozukluğu, karaciğer yetersizliği, kronik alkolizm, gebelik, periferik damar hastalığı olanlarda kontrendikedir.

İnsülin duyarlılığını arttıran bir başka OAD grubu da tiazolidindion (glitazon)'lardır. Glitazonların önemli yan etkileri sıvı retansiyonuna, ödeme ve kadın hastalarda osteoporozu neden olabilmeleridir. Ödem yapıcı etkisi yüzünden kalp yetersizliği olan hastalarda özellikle insülinle birlikte kullanılmamalıdır(63). Glitazonlar, ALT yükseliği olanlarda (normalin 2.5 katı), kronik böbrek yetersizliği olanlarda, gebelikte ve adölesanlarda kontrendikedir.

DM tedavisinde kullanılan en eski OAD ilaç grubu olan Sulfonilüreler pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını arttırıcı etki gösterirler. Sulfonilürelerin en sık yan etkileri ise hipoglisemi ve kilo alımıdır(64). Glinidler, farklı reseptör yoluyla sulfonilüreler ile benzer şekilde pankreas beta hücrelerinde insülin salınımını arttırarak etki gösterirler. Glinidlerin etki süreleri kısa olduğundan doz aralıkları daha sık olmalıdır ve sulfonilürelere göre hipoglisemi riski daha az olduğundan özellikle yaşlı hastalarda tercih edilebilecek ilaç grubudurlar(65).

İnce barsakta alfa glukozidaz enzim inhibisyonu ile etki gösteren ve glukoz emilimini engelleyen akarboz, özellikle tokluk kan şekerini düşürmede daha faydalıdır. Alfa glukozidaz inhibitörleri inflamatuvar barsak hastalığı, kronik ülserasyon, siroz ve gebelik gibi durumlarda kontrendikedir. Son zamanlarda kullanıma giren inkretinmimetik ilaçlar, bağırsaklardan salgılanan inkretinleri taklit ederek veya inkretinlerin parçalanmasını inhibe ederek etkilerini göstermektedirler. Özellikle bunlardan glukagon benzeri peptid-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) analogları olan eksenatid, liraglutid ve liksisenatid insülin gibi enjeksiyon yoluyla kullanılmaktadır. Hipoglisemiye neden olmamaları ve bir miktar kilo kaybı sağlayıcı etkileri olması GLP-1 analoglarının avantajları arasındadır.

Yeni geliştirilen OAD grubu olan dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) enzimin inhibitörlerinin etki mekanizması DPP-4 enzimini inhibe ederek endojen inkretinlerin etkisini arttırmaya dayanmaktadır. Bu gruptan sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin ülkemizde de kullanılmakta olup hipoglisemi riskleri düşüktür, genel olarak da iyi tolere edilebilirler fakat kilo kaybı etkileri bulunmamaktadır. Tablo 4' te oral antidiyabetik ilaçların sınıflaması özetlenmiştir.

Tablo 4' te Oral Antidiyabetik İlaçlar

İnsülin Salgılatıcı İlaçlar (Sekretegoglar)	
A.Sulfonilüreler (2. Kuşak SU) Glipizid Gliklazid Glibenklamid Glimepirid Glibornurid	B.Glinid Grubu (Kısa etkili sekeretogoglar) Repaglinid Nateglinid
İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar	
A. Biguanidler Metformin	B.Tiyazolidindiyonlar (TZD) Pioglitazon
Alfa Glukozidaz İnhibitörleri	
Akarboz Miglitol (yok)	
İnsülinomimetik İlaçlar	
A. İnkretin Mimetik (GLP-1A) Eksenatid Eksenatid LAR Liraglutid	B. İnkretin Artırıcı (DPP4-İ) Sitagliptin Vildagliptin Saksagliptin

2.1.13.4.2. İnsülin

Tip 1 DM ve GDM medikal tedavisinde ise insülin ilk seçenektir. Ayrıca Tip 2 DM' lular da ağır enfeksiyon, travma, cerrahi girişim, DM' a bağlı mikroanjiopatik veya makroanjiopatik komplikasyonların varlığı, akut miyokart infarktüsü, diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma gibi glisemik kontrolün diğer tedavilerle sağlanamadığı durumlar ile gebelik, kronik karaciğer hastalığı, orta ve ağır böbrek yetmezliği, yüksek doz steroid ve sitotoksik ilaç alımı gibi oral antidiyabetiklerin

kontrendike olduğu durumlarda insülin tedavisine geçilmektedir. Tedavide insülin kullanımının esas amacı hiperglisemi semptomlarını gidermek, diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarını önlemeye yöneliktir.

Başlangıçtaki HbA1c %10' un üzerinde olan, APG >250 mg/dL veya rastgele PG >300 mg/dL olan; hiperglisemi semptomları bulunan veya metabolik dekompanseasyonu olan hastalarda, tedaviye insülin ile başlanmalıdır. Bu durumdaki bazı hastaların daha önce fark edilmemiş Tip 1 ya da ciddi insülin eksikliği olan Tip 2 DM' lu olgular olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda insülin tedavisi tercihen bazal-bolus veya karışım insülin ile yapılmalı; beraberinde mümkünse metformin de eklenmelidir.

2.1.13.5. Korunma

Tip 2 DM' den korunma çalışmaları 3 basamaklıdır.

Birincil korumada amaç; toplumda davranışsal ve çevresel risk faktörlerinin iyileştirilmesi, duyarlı popülasyona yönelik müdahaleleri içermektedir. İki bileşeni vardır. Biri sağlıklı popülasyon diğeri Tip 2 DM için erken işaretlerin görüldüğü BAG veya BGT' lı, metabolik anormallikleri veya pankreasın beta hücre bozukluğu belirtileri olan duyarlı popülasyondur(66). Birincil korumada, topluma sağlıklı beslenme konusunda eğitimler verilir. Obeziteyi önlemek adına toplum fiziksel aktiviteye teşvik edilir, buna yönelik çevrenin fiziki şartları aktiviteye uygun hale getirilir. Duyarlı popülasyonda farmakolojik müdahaleler de birincil korumaya dahildir.

İkincil korumanın hedefi yüksek riskli gruplardır. Taramalar aracılığı ile diyabetik hastaların erken tespiti ve tanı almamış diyabet hastalarını saptamaktır.

Üçüncül korumanın hedefi diyabetik hastalardır. Komplikasyonları önlemek, hastalığı kontrol altında tutmak, yaşam kalitesini artırmak ve hastaları eğitmek üçüncül korumanın amaçlarıdır(67).

3. VİTAMİN B12 (KOBALAMİN)

3.1. Vitamin B12 (Kobalamin) Genel Özellikleri

Vitamin B12, korin halkası içine yerleşmiş kobalt atomundan oluşan karmaşık bir bileşiktir. Porfirine benzer bu yapı insan vücudunda sentezlenemediği için diyetle alınmalıdır. Vücudun günlük minimum vitamin B12 ihtiyacı 2,5 µg' dır. Gebelerde ihtiyaç 6 µg' a kadar çıkmaktadır(68).

Vitamin B12' nin esas kaynağı bakteriyel sentezdir. Et ürünleri özellikle böbrek, karaciğer ve kalpten alınan hayvansal proteinler vitamin B12 yönünden oldukça zengindir. Deniz ürünleri, yumurta, peynir ve süt daha az vitamin B12 içermektedir. Sebzelere ise daha az oranda bulunmaktadır(69).

Vitamin B12, metil grubu aktarımında ve hücre bölünmesinde olmazsa olmaz bir bileşiktir. Eritropoezis, nörotransmitter sentezi, DNA sentezi, myelin kılıfın yapımı ve devamlılığı yanısıra nöral hücrelerin çoğalması, olgunlaşması ve yenilenmesi için önemlidir. Ayrıca homosistein metabolizmasında kofaktör olarak rol almakta ve homosistein düzeylerini düşük tutmaktadır.

3.2. Vitamin B12 Metabolizması

Vitamin B12 emiliminde aktif ve pasif mekanizma olmak üzere iki mekanizma söz konusudur. İnce barsaklara suprafizyolojik miktarlarda vitamin B12 ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif absorpsiyon gerçekleşir. Gıdalardaki fizyolojik miktardaki vitamin B12' nin aktif absorpsiyonu için ise gastrik intrinsek faktöre ihtiyaç vardır(69).

Yiyeceklerle alınan vitamin B12, sindirim sırasında pepsin ve gastrik asit aracılığı ile serbestleştikten sonra gastrik R proteini (haptokorin) ile birlikte sabit bir kompleks oluşturur. Duodenumda pH bağımlı olarak pankreatik proteazlarla sindirilerek bu kompleksten proksimal ileumda, mideden salgılanan intrinsek faktöre (IF) aktarılır.

Terminal ileumda, proteolitiklere dirençli IF-B12 kompleksi enterosit yüzeyindeki IF reseptörlerine tutunarak hücre içine geçer. Enterosit içinde serbestleşen vitamin B12, taşıyıcı protein olan transkobalamin II'ye (TC II) aktarılır. Oluşan B12-TC kompleksi holotranskobalamin (holoTC), kan dolaşımına geçip hücreler tarafından emilene kadar dolaşımda kalmaktadır. Dolaşımdaki vitamin B12' nin %90' ı taşıyıcı proteinlere bağlı

bulunmaktadır. Özellikle TC II ve haptokorine (HC) bağlanmaktadır. HC' ne bağlı vitamin B12' nin işlevi net olarak bilinmese de karaciğere taşınmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak sadece metabolik olarak aktif kabul edilen TC bağlı B12 hücre içine alınabilmekte ve bu form dolaşımdaki vitamin B12'nin %30'unu oluşturmaktadır(70, 71).

HC' nin genetik eksikliği nadir olmakla birlikte tesadüfen tespit edilip herhangi bir klinik oluşturmazken; TC' nin genetik eksikliği veya anormalliklerinde vitamin B12 eksikliğine bağlı tipik hematolojik ve nörolojik klinik bozukluklar görülmektedir.

Normalde kobalaminin 2 mg' ı karaciğerde, 2 mg' ı da vücudun diğer yerlerinde depolanır. Eksikliğinde ihtiyaç bu depolardan 3-6 yıl süreyle karşılanır(68).

Vücuttan başlıca safra ile atılan vitamin B12, bağırsaklardan emilmekte ve böylece enterohepatik dolaşıma girmektedir. Emilemeyen ve kalın bağırsaklarda sentez edilen vitamin B12 gayta ile atılırken, az bir kısmı da idrar ile atılmaktadır(69)

Vitamin B12, metionin sentezinde kofaktör olarak yer almaktadır. Bu nedenle hücre içinde eksikliği durumunda metil malonik asitin (MMA) ve homosisteinin düzeyleri yükselecektir(72).

3.3. Vitamin B12 Eksikliği ve Klinik Bulgular

Hastada vitamin B12 eksikliği yapabilecek tüm etkenler sorgulanmalıdır. Kırmızı et, süt, deniz ürünleri tüketimi, vejetaryen beslenme, geçirilmiş ileal rezeksiyon veya gastrektomi işlemleri, malabsorbsiyon veya parazitoz gibi hastalıkların bulguları, korozif madde veya uzun süreli histamin 2 (H2) reseptör blokeri ve proton pompa inhibitörü gibi ilaçlar mutlaka sorgulanmalıdır.

Önceden vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni olduğuna inanılan pernisiyöz anemi vakaların düşük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Eksikliğin en sık gastrik disfonksiyon sonucu gıdalarla alınan kobalaminin malabsorbsiyonu sonucu olduğu gösterilmiştir. Özellikle mide asiditesini azaltan proton pompa inhibitörleri ve H2 reseptör antagonistlerinin yanısıra metformin hidroklorid, kolestiramin, P-aminosalisilat, kolşisin gibi ilaçlar da ileal mukoza ve membran reseptörlerine etki ederek malabsorbsiyona neden olmaktadırlar (73).

Helicobakter pylori' nin neden olduğu kronik atrofik gastritin plazma vitamin B12 ve folik asit seviyelerini düşürdüğü ve homosistein seviyelerini arttırdığına dair

çalışmaların yanısıra bu enfeksiyonun dışında etnik köken (Latin Amerikalı ve zenciler), yüksek gastrin seviyesi (malabsorbsiyonla ilişkili) ve yaşın da kobalamin malabsorbsiyonuyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(74, 75).

Metilmalonil CoA' nın süksinil CoA' ya çevrilmesi ve homosisteinden metionin sentezlenmesi olmak üzere iki enzimatik reaksiyon vitamin B12 bağımlıdır. Bu nedenle vitamin B12 eksikliğinde serumda MMA ve homosistein artmaktadır(72).

DNA sentezi, miyelin kılıfın sentezi ve işlevinin sürdürülmesi, birçok nörotransmitterin sentezinin yanısıra eritropoezde vitamin B12 varlığı çok önemlidir. Eksikliği bu sentezleri etkileyerek hem hematolojik hem de nöropsikiyatrik bozukluklar şeklinde iki ana klinik tablo olarak karşımıza çıkabilmektedir. Nadiren de otonom sinir sistemi disfonksiyonu sonucu ortostatik hipotansiyon, impotans, kabızlık, idrar retansiyonu ve glossit, anoreksi, atrofik gastrit, ishal gibi gastrointestinal sistem bozuklukları görülebilmektedir.

Vitamin B12 eksikliği olan hastalarda gastrik boşalmanın uzadığı ve bunun vitamin B12 replasman tedavisinden sonra düzelmediği bildirilmiştir(76). Özellikle gastrointestinal sistem bulgularının altında hızlı proliferen olan gastrointestinal epitelin DNA sentezinin yetersiz kalması yatmaktadır. Bunun sonucunda da anoreksi, atrofik glossit (ağırlı, düz, parlak kırmızı dil) ve ishal gibi bulgular ve semptomlar ortaya çıkmaktadır(68).

Hematopoetik sistem hızlı hücre üretimi nedeniyle nükleik asit metabolizmasındaki herhangi bir aksaklığa yüksek duyarlılıkla cevap verir. Bu nedenle vitamin B12 eksikliğinin ana bulgusu olarak kan ve kemik iliğinde morfolojik değişiklikler görülmektedir. DNA sentezindeki bozulma sonucu hücre nükleusu olgunlaşamayıp sitoplazmanın gelişimi normal seyretmektedir. Bunun sonucunda periferik kanda makrositik eritrositlerin görüldüğü makrositik anemi gelişmektedir. Ayrıca yine periferik kanda hipersegmente nötrofiller ve makroovalistler görülmektedir. Artmış bilirubin ve LDH seviyesi, düşük ya da normal retikülosit, düşük beyaz küre ve trombosit sayısı görülebilecek laboratuvar parametreleri arasındadır. Anemiye bağlı solukluk, taşikardi, takipne ve hafif ikter ile hasta başvurabilir. Vitamin B12 eksikliği makrositik aneminin sık görülen bir nedenidir ayrıca bir grup nöropsikiyatrik hastalıkla da ilişkilidir(77).

Anemi varlığı ile nörolojik hastalığın şiddeti arasındaki ters bir ilişki olduğu bazı yayınlarda bildirilmiş ve daha yüksek hematokrit düzeyine sahip hastaların daha ciddi nöropatik semptomları olduğu bulunmuştur(72). Ayrıca nörolojik ve psikiyatrik bulgular, hematolojik bulgular gelişmeden önce de ortaya çıkabilmektedir.

Dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonu sonucu nöropsikiyatrik değişiklikler görülmektedir. Vitamin B12 eksikliğine özgü bu bulgular miyelin oluşumundaki hasar ve buna bağlı aksonal dejenerasyonla ortaya çıkar. Tutulum simetrik olup bacaklarda daha sık görülmektedir. Klinikte parestezi, ataksi, kuvvet kaybı, tat-koku-görme duyularında anormallikler, vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma, spastisite, klonus, hafıza kaybı, depresyon, huzursuzluk, demans, kişilik değişiklikleri, yaşlılarda açıklanamayan psikiyatrik bozukluklar gibi farklı birçok tablo ile karşılaşılabılır(77). Özellikle parestezi, sık karşılaşılan bir yakınmadır ve erken tedavi edilirse kısmen geri dönüşümlüdür(78).

Pittock ve arkadaşları serum vitamin B12 seviyesi sınırda düşük, pernisiyoz anemili 34 yaşında erkek hastada vitamin B12 tedavisi ile myelopati kliniğinin ve MRI bulgularının hızla düzeldiğini bildirmişlerdir(79).

Erken tanı ve tedavi ciddi anemi ve irreversible sinir hasarını önleyeceği için tanının atlanmaması önem taşımaktadır.

Özellikle psikiyatri hastalarının yaşlarına ve önceki sağlık durumlarına bakılmaksızın ilk başvurularında serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerine rutin olarak bakılması önerilmektedir(80).

Dört yıldır remisyonda olan 65 yaşındaki kronik şizofreni hastasında pnömoniyi takiben gözlenen psikotik semptomların 5 günlük vitamin B12 ve folik asit takviyesi sonrasında düzeldiği bir çalışmanın sonucunda özellikle psikogeriatrik hastalarda ciddi enfeksiyon ve organik mental semptomlar varlığında vitamin B12 seviyesinin ölçülmesinin gerekliliği üzerinde durulmuştur(81).

Son zamanlarda hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun oluşumunda vitamin B 12 eksikliğinin etkili olduğu özellikle de aterosklerozun başlamasında vitamin B12 eksikliği sonucu artan homosisteinin rolü üzerinde durulmaktadır(82).

Etyolojik olarak vitamin B12 eksikliği çocuklarda erişkinlerden farklıdır, dolayısıyla klinikte de farklılıklar görülebilir. Özellikle süt çocukluğu dönemimde iştahsızlık, büyüme geriliği, kazanılmış motor hareketlerde gerileme, tremor ve apati görülebilir.

Eksiklik sıklıkla pernisiyöz anemi, katı vejeteryan diyet, düşük sosyoekonomik durumu olan anne bebeklerinde görülür. Hipotoni, apati, azalan görsel temas, adinami ve letarjinin yanısıra komaya kadar ilerleyebilen nörolojik bulgular anemiye eşlik edebilir(83).

Katı vejeteryan ailelerin bebeklerinin; kobalamin eksikliğine bağlı komplikasyonlar açısından klinik, biyokimyasal ve metabolik olarak izlenmesi gerektiğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur(84).

Kobalamin eksikliği olan bir infantın anestezi olarak maruz kaldığı nitroz oksit sonrası nörolojik bozukluk ve pansitopenisinin vitamin B12 replasmanı ile düzeldiği gözlenmiştir. Kobalamin eksikliği olan hastalarda nitroz oksit tehlikeli bir anestezi olarak bildirilmiştir(85).

3.4. Tam

Depolanabilmesine bağlı olarak pernisiyöz anemi gibi otoimmün kaynaklı veya besinsel eksikliği yıllar içinde sinsi bir şekilde gelişir. Dolayısıyla prelinik evrede tedavi etmek kolayken ve geri dönüşsüz nörolojik komplikasyonların önlenmesi açısından, eksikliğin güvenilir ve erken tanısı oldukça önem taşımaktadır. Serum total vitamin B12 düzeyi, eksiklik tanısında kullanılan standart klinik testtir.

Maliyet etkinliği açısından total vitamin B12 ölçümü tercih edilen bir yöntem olmasına rağmen; dolaşımdaki B12' nin %70-90' nı gibi büyük bir bölümünün haptokorine (HC) bağlı olması nedeniyle özgüllüğü ve duyarlılığı kısıtlıdır. Özellikle 156 pmol/L ile 400 pmol/L arasında ise eksiklik tam olarak ortaya konamamaktadır(86). Bu nedenle total vitamin B12 değerleri 156-400 pmol/L arasında ise serum veya idrar MMA ve homosistein düzeyleri ölçülmesi önerilmektedir.

Artmış MMA düzeyi tedavi başlamayı gerektirirken, homosistein seviyeleri artmışsa bu artışa sebep olabilecek diğer nedenlerin (eşlik eden folat eksikliği gibi) araştırılması önerilmektedir(4).

Hem MMA hem de homosistein seviyeleri serum kreatinin konsantrasyonu ile ilişkili olduğu için böbrek yetmezliğinde de yüksek tespit edilebilmektedir(87). Son yıllarda otomatik cihazlarla ölçülen holoTC seviyeleri de tarama çalışmalarında kullanılmaktadır. Vitamin B12 eksikliği açısından erken tanı koydurduğu, özgüllük ve duyarlılığının serum total vitamin B12' ye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Başka faktörlerden etkilenmesinin yanı sıra bu ölçümlerin çok pahalı olması ve özel ekipman

gerektirmesi; özellikle birinci basamakta total vitamin B12 seviyesi ölçümü halen tanıdaki değerliğini korumaktadır.

Herhangi bir bulgusu olmasa da kötü beslenen ve nöropsikiyatrik bulguları olan yaşlılar; vejetaryen beslenen kişiler; gastrik veya ince barsak cerrahisi geçiren hastalar ve inflamatuvar barsak hastalıkları olanlar; fenilketanüri gibi metabolik hastalıkları olan proteinden kısıtlı diyet alan çocuklar; uzun süredir H2 reseptör blokleri, proton pompa inhibitörü, metformin gibi ilaç kullanımı olan hastalar vitamin B12 eksikliği açısından araştırılmalıdır. Ayrıca yaşlarına ve önceki sağlık durumuna bakılmaksızın psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerine rutin olarak bakılması önerilmektedir(88).

Vitamin B12 eksikliğinin tanısı yaygın olarak serum vitamin B12 seviyelerinin ölçülmesiyle konur; ancak subklinik hastaların yaklaşık %50' sinin vitamin B12 seviyeleri normaldir. Bu nedenle erken dönemde tanı konmasını sağlayacak MMA ve homosistein seviyelerinin ölçülmesi vitamin B12 eksikliğinin taramasında daha hassas yöntemlerdir.

3.5. B12 ve Kalsiyum İlişkisi

Metformin tam olarak bilinmeyen bir mekanizmayla vitamin B12 emilimini %10-30 oranında azaltmaktadır(89). Özellikle diyabetik hastalarda da sık rastlanan bakteri aşırı çoğalmasının vitamin B12 malabsorbsiyonuna neden olabileceği hipotezi üzerinde durulmaktadır(90).

Ayrıca vitamin B12 metabolizmasında ileal hücre yüzeyinden emiliminde alınan vitamin B12-İF kompleksinin kalsiyum bağımlı olması ve metforminin bu membran olayı üzerine olan etkisiyle vitamin B12 emilimini azalttığı ileri sürülmektedir(91). Kalsiyum bağımlı bu emilimin sürebilmesi için özellikle metformin kullanan Tip 2 DM' luların sadece süt ve süt ürünleri almakla kalmayıp oral kalsiyum takviyesi alması tavsiye edilmektedir. Bu sayede vitamin B12 eksikliğine ve DM' a bağlı nöropatik komplikasyonlar da önlenmiş olur.

3.6. Tedavi

Hastada doku hipoksisi bulguları ve/veya kalp yetmezliğine neden olacak kadar ağır anemi tablosu varsa eritrosit süspansiyonu verilir. Sadece eksiklik olan hastalarda tedavi vitamin B12 preparatı ile parenteral veya oral yapılabilir.

Ülkemizde siyanokobalamin formunda 1000 mikrogramlık ampül veya hidrosikobalamin içeren B kompleks ampülü olarak iki ticari formu da mevcuttur. Bir çok tedavi rejimi olmakla birlikte önemli olan uygun dozda vitamin B12 verilerek tedaviye yanıtın takip edilmesidir(92).

Tedavisinin ilk 48 saatinde ağır hipokalemi ve/veya yetişkinlerde ani ölüm görülebilir. Bu nedenle hasta yakın takip edilmeli ve ağır eksikliklerde tedavi düşük dozlarda başlanmalıdır.

Tedavi süresi altta yatan nedene yönelik belirlenmelidir. Eksiklik; yetersiz alıma bağlıysa, eksiklik bulguları düzeldikten sonra yaşa uygun diyetle veya multivitamin olarak günlük vitamin B12 alımı sağlanır. Kobalamin emilim bozukluğu veya parazitoz gibi altta yatan nedenin tamamen tedavisi mümkünse; tedavi ile bulgular düzeldikten sonra, yaşa uygun günlük vitamin B12 alımı sağlanır. Ancak, altta yatan hastalığın tedavisi mümkün değilse veya hastada kobalamin metabolizma bozukluğu varsa ömür boyu vitamin B12 kullanımı önerilir(92).

Vitamin B12 eksikliği olanlarda tek başına folik asit verilmesinin nörolojik bulguları ağırlaştırabileceği unutulmamalıdır.

4. METFORMİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Farmakoterapötik grup olarak OAD' ın ikinci büyük grubu olan biguanid grubunda yer alan metformin HCl (metformin hidroklorür), Tip 2 DM' lular için hem monoterapide hem de kombine tedavide güvenli ve etkin bir şekilde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Pankreas tarafından üretilip dolaşıma verilen insülin, kandaki glikozun hücelere alınmasını sağlar. Pankreastan yeterli insülin üretileniyorsa veya hücre düzeyinde insülin kullanımında aksaklıklar varsa kan şekeri yüksekliği ile giden DM ortaya çıkar. İnce barsaklardan emilen metformin HCl' ün biyoyararlılığı %50- 60 olup alımından 1-2 saat sonra plazma pik düzeyine ulaşır. Yarı ömrü 5-15 saattir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve bir çok dokuda eşit dağılmaktadır. Özellikle karaciğer, böbrek, tükürük bezleri ve barsak duvarında konsantrasyonu oldukça yüksektir. Dozun alınmasından 12 saat sonra glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile %90 oranında elimine edilir.

Metformin HCl, PG düzeyini normal düzeyde tutmaya yardımcı olan bir ajandır ve tek başına diyet ve egzersizin PG düzeyini kontrol etmede yetersiz kaldığı özellikle fazla kilolu Tip 2 DM' luların tedavisinde kullanılır. Standart başlangıç dozu yemekle birlikte veya yemekten sonra günde 2-3 kez 1 tablet 500 mg veya 850 mg metformin HCl' dür. Yaklaşık 2 hafta sonra kan glukoz düzeyleri temel alınarak doz ayarlaması yapılmalıdır. Önerilen maksimum dozu üçe bölünmüş şekilde günlük 3g' dır.

İnsülin duyarlılığını artıran metformin HCl, antihiperglisemik etki olarak bazal ve postprandial plazma glukozunu düşüren bir ajandır. İnsülin sekresyonunu stimüle etmediği için hipoglisemi oluşturmaz.

Glikoneojenez ve glikojenolizi inhibe ederek karaciğer glukoz üretimini baskılayarak, kaslarda insülin duyarlılığını arttırıp periferik glukoz kullanımını arttırarak ve intestinal glukoz emilimini geciktirerek etki eder(93). Ayrıca glikojen sentezine etki ederek hücre içini uyarır. Bilinen tüm membran glukoz taşıyıcılarının (GLUT) taşıma kapasitesini arttırır. Kan glukoz düzeyi üzerindeki etkisinden bağımsız olarak, lipid metabolizması üzerine de olumlu etkilere sahiptir. Özellikle trigliserid ve LDL kolestrol düzeylerini düşürdüğü, HDL kolestrol düzeyini yükselttiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Bazı çalışmalarda kan basıncını düşürmesinin yanı sıra fibrinolitik aktiviteyi arttırması ve trombosit agregasyonunu azaltması nedeniyle, özellikle kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı üzerinde durulmaktadır. Yine birçok çalışmada metforminin özellikle anti-aterojenik etkileri olduğu da gösterilmiştir(94). Bu anti-aterojenik etkiyi, kan kolesterol seviyesini, vasküler adezyon moleküllerinin ve pıhtılaşma faktörlerinin düzeylerini düşürerek endotelial işlev bozukluğunu gidererek yaptığı gösterilmiştir.

En sık gastrointestinal intolerans şeklinde yan etkileri görülür. İshal, bulantı, iştahsızlık ve karın şişliği, ağızda metalik tat olabilir. Bu yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır ve kendiliğinden düzelir. Özellikle tedaviye düşük dozda başlanıp, doz artışı kademeli olarak yapılarak ve yemek sonrası alımı sağlanarak azaltılabilmektedir(95).

Metformin HCl veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılıkta, diyabetik ketoasidoz, diyabetik prekoma, böbrek yetmezliği veya böbrek fonksiyon bozukluğunda (Klkr<60 mL/dak.) (serum kreatinin düzeyi erkeklerde >1.5 mg/dL ve kadınlarda >1.4 mg/dL), hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizmde, dehidratasyon, ciddi infeksiyon, yüksek iyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, böbrek fonksiyonlarında değişim potansiyeli olan akut durumlarda, kardiyak veya respiratuvar yetmezlik, yakın geçmişte miyokart infarktüsü, şok gibi doku hipoksisine yol açabilecek akut veya kronik hastalıklarda ve laktasyonda metformin kontrendikedir.

4.1. Metformin Kullanımı ile Serum Vitamin B12 Arasındaki İlişki

Metformin kullanan diyabetiklerde %30'lara varan oranlarda vitamin B12 emilim bozukluğu geliştiği bilinmektedir(96, 97).

Metformin kullanım süresi ve dozu ile vitamin B12 eksikliği gelişmesi arasında 2006 yılında Çin' de yapılan bir çalışmada anlamlı bir ilişki bulunmuştur(98). Kısa süreli (4 ay) kullanımda bile serum vitamin B12 seviyesinde anlamlı düşüşün gösterildiği randomize, plasebo çalışmaları da mevcuttur(99).

6 yıldır metformin kullanımı olan DM hastasında başka bir nedene bağlanamayan derin ven trombozu, hiperhomosisteinemi ve vitamin B12 eksikliği tespit edilmiştir. 2004 yılında yapılan bu çalışmada metformin tedavisi kesilen hastaya vitamin desteği başlanmış ve sonrasındaki 2 yılda vitamin B12 düzeyi normal düzeylerde tespit edilmiştir(100).

Önceleri metformin kullanımına bağılı gelişen vitamin B12 eksikliğinin altında, ilacın barsak hareketlerini etkilemesinin veya intestinal glukoz seviyesini yükselterek ince barsakta bakteri oluşumunu arttırmasının yattığı düşünülerken şimdilerde vitamin B12' nin terminal ileumdan geçişi sırasındaki emilim bozukluğunun yattığı düşünölmektedir(101).

Günümüzde en çok kabul gören görüş ise metforminin terminal ileumda kalsiyum bağımlı membran işlevini etkileyerek eksikliğe yol açtığı yönündedir(102). Ayrıca ileal hücre yüzeyindeki IF-B12 kompleksinin emilimini sağlayan reseptörün de kalsiyum bağımlı olduğu bilinmektedir(103). Bu görüşün en önemli kanıtı ise ağızdan verilen kalsiyum desteğinin metformin ilişkili vitamin B12 emilim bozukluğunu giderdiğini gösteren çalışmaların varlığıdır. Bu konuda yapılmış 20 çalışmada, metformin kullanan Tip 2 DM' lu hastanın diyetine günlük 1.2g kalsiyum karbonat eklendiğinde metformine bağılı serum holoTC seviyesindeki düşüş durmuş ve serum düzeyleri tekrar yükselmiştir. Aynı artış serum vitamin B12 düzeylerinde tespit edilememiştir(104).

Metformin kullanan hastalara vitamin B12 eksikliği gelişmeden günlük ilave vitamin B12 veya kalsiyum karbonat desteği yapılmasının düzenli vitamin B12 ölçümlerine göre daha pratik ve maliyet etkin olabileceği üzerinde durulmaktadır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile hekimliği Polikliniklerine (Çukurambar Semt Polikliniği, İçişleri Bakanlığı Semt Polikliniği, TEDAŞ Semt Polikliniği, Danıştay Semt Polikliniği) 15.06.2015 ile 30.09.2015 tarihleri arasında başvuran diyabetes mellitus tanısı olup metformin tedavisi almaya devam eden ve serum vitamin B12 değerleri bakılan hastaların dosya kayıtlarının retrospektif olarak incelenmesi şeklinde yapılan kesitsel ve gözlemsel bir çalışmadır.

Çalışmamızda, metformin kullanan 974 hastada vitamin B12 eksikliği sıklığını belirlemek amaçlanmıştır. Kayıtlar incelenirken gebeler, kanser tanısı ile takip edilen hastalar, alkol bağımlılığı olan hastalar, psikiyatrik hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, karaciğer yetmezliği olan hastalar, kardiyopulmoner hastalığı olan hastalar, pernisiyöz anemi tanısı ile takip edilen hastalar ve bağırsak ve mide cerrahisi geçiren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dışlama kriterleri belirlenirken özellikle metformin kontrendikasyonu oluşturan durumlar ve vitamin B12 emilimini bozabilecek ve eksikliğini oluşturabilecek metformin dışı durumlar göz önüne alınmıştır.

Hastaların dosya kayıtları taranarak aşağıdaki verilere ulaşılmıştır;

- ✓ Yaş
- ✓ Cinsiyet
- ✓ Laboratuvar değerleri
- ✓ Muayene sayfasındaki 'Anemnez/İlaç ' butonu altındaki bilgiler
- ✓ Mevcut ek hastalıklar

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ölçülen vitamin B12 düzeyleri 3 gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki gibidir;

- 1) ≥ 300 pg/mL normal vitamin B12 düzeyi
 - 2) 200- 300 pg/mL sınırda vitamin B12 düzeyi
 - 3) ≤ 200 pg/mL vitamin B12 eksikliği olmak üzere
- Toplanan veriler araştırmacı tarafından kaydedildi.

Bu çalışma Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.05.2015 tarihli ve 112 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Normal dağılıma uymayan parametreler için nonparametrik testler kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için gruplarda oran ve yüzde karşılaştırmaları Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

2015 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Semt Poliklinikleri' ne başvuran toplam 1150 DM tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olguların 597' si kadın (%51.9), 553' ü erkekti (%48.1). Kadın hastaların 506' sı, erkek hastaların 468' si olmak üzere toplamda 974 hasta metformin kullanmaktaydı. (%84,7)

Hasta grubumuzun %69.3'ü 18-65 yaş arası olup büyük çoğunluğunun metformin kullanmasına bağlı olarak metformin kullananların yaş aralığı da aynı bulunmuştur.(18-65 yaş arası DM olup metformin kullananların oranı %89,1). Hasta kayıtlarının incelendiği tarihler arasında toplam 1150 DM' lu hastamızın sadece 2' sinin 18 yaş ve altı olması ayrıca birçok çalışmada 65 yaş üstü hastalarda metforminin tedavide kullanılmaması gerekliliği üzerinde durulması gözönüne alınarak hasta yaş grupları 18-65 ve 65 üstü olarak ayrılmıştır. Metformin kullanan hastaların yaş dağılımı Tablo 5' te görülmektedir.

Tablo 5: Metformin Kullanan Hastaların Yaş Dağılımı

	N	%
18-65 yaş	709	72,8
65 yaş üstü	265	27,2
Toplam	974	100

Metformin kullanımını açısından cinsiyetler arasında oransal bir fark tespit edilmemiş olup kadın hastaların %84,8' i ve erkek hastaların %84,6' sı ilk tercih OAD' dan metformini kullanmaktadır. Metformin kullanan hastaların cinsiyet dağılımı Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6: Metformin Kullanan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

	N	%
Kadın	506	52
Erkek	468	48
Toplam	974	100

Toplam 974 metformin kullanan hastanın %52' si kadinken %48' i erkek olarak tespit edilmiştir.

Metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyi tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7: Metformin Kullanan Hastaların Vitamin B12 Düzeyleri

	Hasta Sayısı	%
Düşük olanlar (<200pg/mL)	62	7.2
Sınırdaki olanlar (200-300pg/mL)	247	29,3
>300 pg/mL	533	63,5
TOPLAM	842	100

Metformin kullanırken polikliniğimize başvuran 62 hastanın vitamin B12 değerleri eksiklikle (vitamin B12 düzeyi <200 pg/mL), 247 hastanın da sınır değerlerle (vitamin B12 düzeyi 200-300 pg/mL) uyumlu bulunmuştur. Ayrıca toplam 974 metformin kullanan hastanın 132' sine takiplerde hiç vitamin B12 bakılmadığı görülmüştür. Metformin kullanmadığı halde vitamin B12 değerleri eksiklikle (vitamin B12 düzeyi <200 pg/mL) uyumlu 7 kişi(%5.3) ve sınır değerlerle (vitamin B12 düzeyi 200-300 pg/mL) uyumlu 29 kişi (%22) tespit edilmiştir.

Metformin tedavisi sırasında bakılan vitamin B12 değeri düşük (vitamin B12 düzeyi <200 pg/mL) olan 19 ve sınırdaki (vitamin B12 düzeyi 200-300 pg/mL) olan 21 hastanın tedavi öncesi vitamin B12 değerleri zaten düşük (vitamin B12 düzeyi <200 pg/mL) olarak gözlenmiştir. Yine tedavi sırasında vitamin B12 değeri düşük olan 21 ve sınırdaki olan 120 hastanın tedavi öncesi vitamin B12 değerleri 200-300 pg/mL sınırdaki bulunmuştur.

Vitamin B12 değeri düşük olan 3 ve sınırdaki olan 77 hastanın tedavi öncesi vitamin B12 değerleri 300 pg/mL' nin üzerinde bulunmuştur. Kısaca toplam 181 hastanın metformin tedavi öncesinde vitamin B12 değerleri düşük ve sınırdaki tespit edilmiştir.

Metformin kullanan olguların önceki vitamin B12 değerleri ile kullanım sırasındaki vitamin B12 değerleri arasında anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. (p<0.003)

Tablo 8: Metformin Kullanırken Vitamin B12 Eksikliği Görülenlerde Anemi Sıklığı

	Hb < 12 g/dl olan Hasta Sayısı	%
Düşük olanlar (<200pg/mL)	10	17,5
Sınırdaki olanlar (200-300pg/mL)	24	10,3
>300 pg/mL	45	8,7

Metformin kullanırken vitamin B12 düşük olan 10 hastanın ve sınırda olan 24 hastanın Hb düzeyi 12 g/dl' nin altında bulunmuş olup anemiyle uyumludur. 45 hastada da vitamin B12 düzeyi 300' ün üzerinde olmasına rağmen Hb düzeyleri 12 g/dl' nin altında bulunmuştur. Metformin kullanırken vitamin B12 eksikliği görülenlerde anemi sıklığı tablo 8' de gösterilmiştir.

Vitamin B12 düzeyi <200 pg/mL olup dodex kullanan hasta sayısı 23 (%34,3), 200-300 pg/mL olup dodex kullanan hasta sayısı 33 (%12.1) olarak tespit edilmiştir. Vitamin B12 düzeyi <200 pg/mL olup oral B12 kullanan hasta sayısı 19 (%28.4), 200-300 olup oral B12 kullanan hasta sayısı 44 (%16.1) olarak tespit edilmiştir.

Metformin ve dodex kullanan 107 hastanın 68' i kadın (63,8%), 39' u erkek (36,2%) olup Metformin ve dodex yanında oral vitamin B12 de kullanan toplam 4 hasta olup bunların 3 tanesi kadın (%75), 1 tanesi erkek (%25) olarak tespit edilmiştir.

974 metformin kullanan hastadan 260' ına yan etki takibi açısından karaciğer fonksiyon testleri alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) bakılmamış. 132 hastaya da takipleri sırasında vitamin B12 bakılmamış.

473 hastanın takiplerinde HgA1c >6,5 olarak tespit edilmiş olup kısaca hastaların %59.9' unun PG düzeyleri regüle değildir.

7. TARTIŞMA

Glukoz metabolizma bozuklukları her geçen gün artış göstermektedir. DSÖ' ne göre bu artış özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde endemik boyutlara ulaşmıştır. DM' un öncülü kabul edilen prediyabetin de tedavi edilmediği takdirde 4–6 yıl içerisinde DM' a ilerleyebileceği gerçeği bu artışın boyutlarının ne düzeye çıkabileceği hakkında az da olsa bir fikir vermektedir.

ADA'ya göre $HbA1c \leq 8,0$ olan yeni tanı konmuş DM' lular ve aşırı kilolu prediyabet hastalarda ilk başlanması gereken oral antidiyabetik ajan metformindir. ADA' nın yanı sıra The European Association for the Study of Diabetes ve The Korean Diabetes Association gibi küresel klinik uygulama kılavuzlarının çoğu ilk tanı anında yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte metformin tedavisine başlanması gerektiği üzerinde durmaktadır(105).

Özellikle 1998 yılında İngiltere' de yapılan prospektif diyabet çalışmasında (The UK Prospective Diabetes Study- UKPDS) metformin birincil farmakoterapi olarak bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada yaklaşık 10 yıllık metformin kullanımının; diyetten, diğer antidiyabetiklerden ve insülinde daha etkili olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen 2014 yılında bu çalışmanın metodolojisi eleştirilmiştir ve metforminin birincil farmakoterapide kullanılmasının kar ve zarar dengesi göz önüne alınarak yeniden değerlendirilmesi yapılmıştır. Diyet tedbirlerinin tek başına yeterli olmadığı durumlarda metformin monoterapisinin Tip 2 DM' lulara olumlu etkisinin olduğuna kanaat getirilmiştir(106).

2015 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Semt Poliklinikleri' ne başvuran toplam 974 hastanın değerlendirildiği retrospektif çalışmamızda olguların 506' sı kadın (%52), 468' i erkek (%48) olup ilk tecih OAD olan metformini kullanmaktaydı.

Crandall ve arkadaşları tarafından metformin uzun süreli kullanım deneyimine sahip olunması, düşük maliyeti ve olumlu güvenilirlik raporları nedeniyle hem DM hastalarında hem de prediyabet hastalarında ilk tercih edilmesi gereken ajan olarak gösterilmiştir(107). Özellikle de Tip 2 DM hastalar, fazla kilolu veya şişman bireylerden oluştuğu için metforminin de bu hastalarda glukoz emilimini azaltarak kilo vermeye yardımcı olduğu düşünülmektedir. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp

Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı' nca yeni tanı konan 17' si DM ve 13' ü prediyabet hastası olmak üzere toplam 30 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tanı anındaki vücut kitle indeksleri (VKİ) 32.39 ± 4.09 iken üç aylık metformin tedavisi sonrasında VKİ'leri 31.02 ± 3.84 olarak %4.22 oranında azalma tespit edilmiş. Bu azalma istatistiki olarak anlamlı olmasının yanında metformin tedavisine ek diyet ve egzersiz de önerildiği için direkt metforminin glukoz emilimi üzerine olan etkisine bağlanamamaktadır(108).

Metforminin en yaygın yan etkisi olan gastrointestinal semptomlar kısa zamanda gerilemektedir. Ancak daha sinsi, asemptomatik seyreden ve uzun tedavi süreci sonrasında ortaya çıkan vitamin B12 eksikliği son dönemde önem kazanan yan etkisi haline gelmiştir.

Birçok çalışmada metformin kullanımına bağlı malabsorptif vitamin B12 eksikliği ortalama %10-30 arasında tespit edilmiştir. Metformin kullanımı vitamin B12, folat ve holoTC' nin serum düzeylerini azaltırken, serum homosistein ve MMA düzeylerini ise artırmaktadır.

Bir çok çalışmada metformin günlük dozu ve tedavi süresinin vitamin B12 eksikliği için en önemli risk faktörlerinden olduğu gösterilmiştir. Ancak henüz bu eksikliğin tespitini destekleyecek bir guideline bulunmamaktadır.

Metformin kullanırken polikliniğimize başvuran 974 hastanın 62' sinin vitamin B12 değerleri eksiklikle (<200 pg/dL), 247' sinin ise sınır değerlerle (200-300 pg/dL) uyumlu bulunmuştur. Ayrıca 132 hastaya takiplerde hiç vitamin B12 bakılmadığı görülmüştür. Sonuç olarak metformin kullanan hastalarımızın büyük çoğunluğunda vitamin B12 değeri normal sınırlarda ve üzerinde bulunmuş olup literatürden farklı olduğu gözlenmiştir. Bunun altında yatan neden de sistemde hastalarımızın ne kadar süredir metformin tedavisi aldığını tespit edememiş olmamızdır. Tedavi süresi ve metformin dozunun vitamin eksikliği ile ilişkili olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda hastalarımızda henüz yeterli tedavi süresi ve dozuna ulaşamamış olmasının, literatürden farklı sonuçların görülmesine yol açtığını düşünmekteyiz.

Sun-Hye Ko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %80.1' i DM için tedavi almakta olup bunların %70' i OAD, %10.1' i ise insülin kullanmaktadır. Vitamin B12 eksikliği metformin kullanan hastaların% 9.5' inde, aynı hastalarda ortalama vitamin

B12 düzeyi 665.7 ± 246.7 pg/mL olarak tespit edilmiştir(109, 110). Bu çalışmada metformin dozu ve kullanım süresiyle vitamin B12 eksikliği arasında net bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. 2000 mg' in üzerinde ve 10 yıldan uzun süreli kullanım, 1000 mg' in altında ve 4 yıldan kısa süreli kullanımla kıyaslandığında vitamin B12 eksikliği riskini 4 kat artırmış bulunmuştur. Ancak diyabetin süresi ya da mikrovasküler komplikasyonların olması eksikliğin gelişimini etkilememektedir. Vitamin B12 eksikliğinin klinik öneminin belirsiz olmasına rağmen bu çalışmanın verileri Tip 2 DM' lu hastalarda rutin vitamin B12 izlenmesi ihtiyacını göstermektedir. Özellikle de 4 yıldan uzun süredir günde 1000 mg üzerinde ortalama dozda kullanan hastalarda hematolojik bozuklukları olmasa da vitamin B12 bakılması gerekliliği üzerinde durulmaktadır.

Başka bir kohort çalışmasında metformin kullanımının günlük 1000 mg' in üzerinde ve 3 yıldan uzun süre olmasının, vitamin B12 eksikliği için risk faktörlerinden olduğunu bildirmişlerdir. Metformine bağlı vitamin B12 eksikliği olan 155 hasta ile vitamin B12 seviyeleri normal olan 310 kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bu çalışmada vitamin B12 eksikliğinin metforminin dozajı ve kullanım süresiyle ilişkisinin güçlü olduğunu göstermişlerdir(110).

Metformin tedavisi başlanacak hastanın ilk gelişinde bazı kriterleri karşılaması durumunda tedavi başlamak daha uygun bir yaklaşım olacaktır. Böbrek fonksiyonlarının sağlam olması, yaş sınırının 70 olması, gastrointestinal şikayetlerin olmaması, homosistein düzeylerinin yüksek olmaması gibi kriterler mutlaka araştırılmalı. Uzun süre ve yüksek dozda kullanım planlanıyorsa metiltetrahidrofolat enzim mutasyonu açısından genetik tarama bile yapılabileceği üzerinde durulmaktadır.

İkinci basamakta 15 ay süreyle vitamin B12 eksikliği için takip edilen ve dört ayrı birinci basamakta metformin kullanan hastaların dahil edildiği New Zealand' da yapılan kesitsel çalışmada vitamin B12 eksikliği prevalansı belirlenmeye çalışılmıştır. Vitamin B12 düzeyi <220 pg/mL olanlar %18.7 olarak tespit edilmiş. Metformin kullananlarda yaygın görülen bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Özellikle yaşın ve ilaç dozunun etkili olduğu üzerinde durulmuştur(111).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Kontrol Çalışması (The National Health and Nutrition Examination Survey)' nda metformin kullananlarda vitamin B12 eksikliği %5.8,

kullanmayanlarda ise %2.4 olarak bildirilmiştir(112). Brezilya' da yapılan benzer bir çalışmada bu oran %6.9 bulunmuştur(113).

Bizim çalışmamızda benzer şekilde metformin kullananlarda vitamin B12 düzeyi eksiklikle uyumlu olan 62 kişi (%7.2) ve sınırda olan 247 kişi (%29.3), metformin kullanmayanlarda vitamin B12 düzeyi eksiklikle uyumlu olan 7 kişi (%5.3) ve sınırda olan 29 kişi (%22) tespit edilmiştir.

Bu farklı sonuçlar da göstermektedir ki vitamin B12 eksikliği prevalansı metforminin kullanım süresi ve dozunun yanısıra etnik kökenin getirisi olan beslenme şekline göre de değişmektedir. Avrupa kökenli Tip 2 DM' lu metformin kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda B12 vitamini eksikliği prevalansı %5.8- 33 arasında tespit edilmiştir. İngiltere' de yaşayan Hindistan popülasyonunda yapılmış olan bir başka çalışmada tüm Tip 2 DM' lu hastalarda %27 ve metformin kullanan Tip 2 DM' lu hastalarda %32.1 ile prevalansı doğrulamaktadır(114). Bu prevalans farklılıklarının beslenme alışkanlıklarındaki farklılıktan (özellikle B12 vitamininden zengin fermente gıda tüketiminden) kaynaklandığı düşünülmekle birlikte Kuzey Hindistan' da yapılmış bir çalışmada orta yaşlı erkeklerde %67 ve Tip 2 DM' lu hastalarda %54 ile daha yüksek prevalans tespit edilmiştir.

Pongchaidecha M. ve arkadaşlarının 35-65 yaş arasındaki 152 Tip 2DM' lu hastada yaptıkları kesitsel bir çalışmada 88 kişi metformin alan grup olarak belirlenmişken 86 kişi metformin almamaktaydı. Hastalarda serum vitamin B12, folat ve homosistein seviyelerine bakılmıştır. En kısa ilaç kullanım süresi 6 ay olarak belirlenmiş olup metformin alan grupta sadece serum vitamin B12 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir(115). Retrospektif olan çalışmamıza dahil edilen her hastaya folat bakılmadığı gibi mevcut hastane imkânlarıyla homosisteine de rutinde bakılamamasından sadece vitamin B12 seviyesindeki düşüş gösterilebilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak metformin kullanan olguların önceki vitamin B12 değerleri ile kullanım sırasındaki vitamin B12 değerleri arasında anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. (p<0.003)

Metforminin diyabete bağlı birçok komplikasyonu arttırabileceği bu nedenle kullanırken dikkatli olunması özellikle de vitamin B12 seviyesinin düzenli aralıklarla ve sıkı takibi önem taşımaktadır. PG' nu dengelemenin yanısıra, kilo verilmesini sağlaması, LDL' yi azaltıp HDL' yi yükseltmesi gibi pek çok olumlu etkisi de olan bu ilacın

etkilerinden uzun süre faydalanabilmek için kullanımı sonucunda ortaya çıkan komplikasyonların takiplerinin yapılması da oldukça önemlidir.

Metformin kullanan hastalarda vitamin B12 eksikliğine neden olan patolojik mekanizma tam olarak aydınlatılamamışsa da birkaç hipotez üzerinde durulmaktadır. Özellikle bakteriyel overgrowth, flora bakterilerindeki değişiklikler ve kalsiyumun hücre membranındaki etkisi gibi vitamin B12 Emilimindeki inaktivasyon sonucu görülebileceği üzerinde durulmaktadır(89, 110). Bunlardan en çok kabul gören; metforminin terminal ileum da kalsiyum bağımlı membran işlevini bozarak vitamin B12 Emilimini engellediğini savunan hipotezdir. IF-B12 kompleksinin bağlandığı ileal hücre membran reseptörü kalsiyum bağımlı olup metformin kullanımı sırasında IF-B12 kompleksi yeterli dahi olsa ileumdan vitamin B12 Emilimi azalmaktadır.

Vitamin B12, DNA metilasyonu başta olmak üzere lipid profilinden endotelial disfonksiyona kadar birçok metabolik olayda önemli rolü olan bir vitamindir. Bu işlevleri göz önüne alındığında eksikliği de ciddi patolojilerle ilişkili bulunmuştur. (serebral iskemi, koroner arter hastalığı, akut miyokard infarktüsü-MI vb.) Düşük vitamin B12 seviyesi yanı sıra özellikle folik asit eksikliği birlikteliği de serebral iskemi riskini arttırabilir(116).

Tip 2 DM' lu hastalarda vitamin B12 eksikliği ile trigliserit ve kolesterol/ HDL oranı bağımsız olarak ilişkili bulunduğu birçok çalışma mevcuttur(114). Bu durum özellikle koroner arter hastalığı riski açısından önem taşımaktadır(117).

Metilmalonil- CoA (MM-CoA)' nın süksinil- CoA' ya dönüşümünde koenzim olan vitamin B12' nin eksikliğinde artan MM- CoA' nın özellikle yağ asidi oksidasyonunda sorumlu enzimler üzerinde inhibitör etki göstermesi sonucunda lipogenez oluşmaktadır. Bu mekanizma vitamin B12 eksikliği ile oluşan lipid profilindeki bozukluğu açıklamaktadır.

Ayrıca vitamin B12 eksikliğinde artan hiperhomosisteinin koroner arter hastalığı için risk faktörlerinden olduğu, ancak total homosistein düzeyinin akut MI ile ilişkili olmadığını sadece vitamin B12 ve folik asit eksikliğinin bağımsız olarak ilişkisinin bulunduğu gösterildiği çalışmalar da mevcuttur(118).

Erken dönemde eksikliğine tanı konup tedavi edilmezse ilerleyen dönemde kan ve kemik iliğinde morfolojik değişimler ile ciddi nöropsikiyatrik bozukluklar oluşabilmektedir. Özellikle dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine

dejenerasyonu sonrası gelişen parestezi, ataksi, vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalması ile spastisitenin geri dönüşümsüz olması eksikliğin erken tanınmasının önemini arttırmaktadır. Birçok çalışmada vitamin B12 ölçümünün holotranskobalamine oranla daha az sensitif olmasına ve normal görünen vitamin B12 düzeyinin yanıltıcı olabileceği üzerinde durulmasına rağmen hastanemizde mevcut laboratuvar imkanlarıyla tanı ancak serum vitamin B12 düzeyi bakılarak konulabilmektedir. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olmakla birlikte holotranskobalamin ve metilmalonik asit seviyeleri de bakılmış olabilseydi daha kısa zamanda, daha duyarlı sonuçlar elde edilebilir vitamin B12 eksikliğine müdahale edilmesi açısından daha güvenilir olabilirdi. Eksikliğin erken tanınmasının en önemli avantajı geri dönüşümsüz yan etkiler ortaya çıkmadan eksikliğin yerine konması olacaktır. İlerleyen dönemlerde DM' lu hasta takibinde metformine bağlı yan etkilerinin kısa zamanda sonuç veren belirteçlerle yapılması ve buna göre planlanması en önemli yaklaşım olacaktır.

Vitamin B12 eksikliği nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara neden olmanın yanında mevcut nöropatiyi de derinleştirmektedir. Vitamin B12 eksikliği ve periferik nöropati semptomları olan 3 hastada yapılan sinir ileti çalışması ve sural sinir biyopsisi sonucunda aksonal dejenerasyon tespit edilmiş olup demyelinizasyon görülmemiştir. Vitamin B12 tedavisinin başlangıcından itibaren 5-15 yıllık periyotta üç vakada da nöropatinin progresyonu gerilerken nörolojik anormalliklerin persiste ettiği gözlenmiştir. Sadece bir otonomik nöropatili hastada tedavi sonucu postural hipotansiyon hızlı ve tamamen düzelmiş olarak tespit edilmiştir(119).

Düşük vitamin B12 düzeyi nöropatiye yol açarak özellikle sinir iletimini etkilemesi ve zayıf yanıt oluşturmasıyla antikonvulsan ve trisiklik antidepresanların gereksiz kullanımına sebep olabileceği de unutulmamalıdır.

Metformin kullanımına bağlı üre değerlerinde de artışların olması böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda yakından takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Metformin tedavisi sonrası hemoglobinin düzeylerinin bakıldığı bir çalışmada 7.1 g/dL' lik istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir. Ancak hastalarda anemi yapacak kadar şiddetli bir düşüş olmamasının altında yatan sebep çalışmanın 3 aylık bir periyodu kapsamış olduğu gerçeğidir(108).

Çok değişkenli başka bir analizde anemi varlığı ile vitamin B12 eksikliği arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Klasik vitamin B12 eksikliğinin eşlik ettiği anemi

formu megaloblastik anemi olup (MCV >100 fL) ancak mevcut çalışmada 100 fL üzerinde olup megaloblastik anemi prevalansı %0.5 bulunmuştur(109). Dolayısıyla vitamin B12 eksikliği olsun olmasın gruplar arasında MCV değerlerinde fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda da metformin kullanırken vitamin B12 düzeyi düşük olan 10 hastanın ve sınırda olan 24 hastanın Hb düzeyi 12 g/dL' nin altında bulunmuş olup anemiyle uyumludur. 45 hastada da vitamin B12 düzeyi 300 pg/mL' nin üzerinde olmasına rağmen Hb düzeyleri 12 g/dL' nin altında bulunmuştur. Retrospektif olarak verileri elde ettiğimiz bu çalışmada hastalarımızın önceden de anemik olup olmadığını tespit edememiş olamamız çalışmamızın bir başka kısıtlılığını oluşturmaktadır. Mevcut bulgularla aneminin metformin kullanımını sonucunda ortaya çıkan vitamin B12 eksikliği sonucu oluşup oluşmadığını netleştirmemiz oldukça zordur. Ancak ilacı uzun vadede kullanacak hastalarımızın takibinde bu değerlerdeki değişiklikleri göz ardı etmememiz gerekmektedir.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

2015 yılında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniklerine başvuran metformin kullanan hastalarda vitamin B12 eksikliği sıklığını tespit etmek için yaptığımız bu çalışmada hastalarımızın büyük çoğunluğunda vitamin B12 değeri normal sınırlarda ve üzerinde bulunmuş olup literatürden farklı olduğu gözlenmiştir. Bunun altında da sistemde hastalarımızın ne kadar süredir metformin tedavisi aldığını tespit edememiş olduğumuz gerçeği yatmaktadır. Tedavi süresi ve metformin dozunun vitamin eksikliği ile ilişkili olduğu bir çok çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızdaki hastalarımızda henüz yeterli tedavi süresi ve dozuna ulaşamamış olmasının, literatürden farklı sonuçların olmasına yol açtığını düşünmekteyiz.

Özellikle diyabetik hastalardaki nöropatinin diyabetik bir komplikasyon mu yoksa metformin kullanımına bağlı gelişen vitamin B12 eksikliğinin sonucu mu geliştiğini ayırtetmek mümkün olamayacağı için tespit etmesi kolay bu yan etki üzerinde durmak oldukça mantıklı olacaktır.

2000 mg' ın üzerinde ve 10 yıldan uzun süreli kullanım, 1000 mg' ın altında ve 4 yıldan kısa süreli kullanımla kıyaslandığında vitamin B12 eksikliği riskinin 4 kat arttığını gösteren çalışmaların varlığı da göstermektedir ki hastanın ne kadar dozda ve ne kadar süreyle metformin kullandığının kayıt altına alınmış olması ve takiplerinde vitamin B12 düzeyinin de bakılması gerekmektedir.

Serum vitamin B12 seviyeleri normal olan metformin tedavisi altındaki hastalarda bunun doktoru aldatıcı olabileceğini, uzun süreli metformin tedavisi alan hastalarda mutlaka sıkı takiplerinin yapılmasının uygun olacağı da akılda tutulmalı ve vitamin B12 eksikliğini saptamak için mümkünse daha duyarlı ve özgül bir yöntem olan serum holoTC ölçüm metodu kullanılması erkenden eksikliği tespit edip tedaviye başlanmasını sağlayacaktır.

Ülkemizde; gelişmiş ülkelere göre et, süt ve süt ürünlerinin daha az tüketildiği bilinmektedir. Dolayısıyla hastalarımızdaki artmış vitamin B12 eksikliği riskini unutmamak gerekmektedir.

Metformin kullanan hastaların ikinci ve üçüncü basamakta takibinin zor olacağı muhakkaktır. Değişen sağlık politikaları ışığında; birinci basamak hekimlerinin bu hastaları takip etmeleri, yaygın kullanılan bu ilaç ve yan etkileri açısından aile sağlığı

merkezlerindeki hekimlerin farkındalıklarının arttırması gerekliliği ön plana çıkarmıştır. Bu nedenle birinci basamak hekimlerinin DM ve Prediyabet hastalarının tedavisinde ilk tercih ajan olan metformini reçete ettiklerinde vitamin B12 eksikliğine yönelik tedbirleri erkenden almaları mantıklı bir yaklaşım olacaktır. Daha güvenilir yöntemler olmasına karşın (serum holoTC, MMA ve homosistein ölçümü gibi) düzenli aralıklarla serum vitamin B12 düzeyi ölçümü bile birinci basamakta güç olabileceği için rikli hastalarda proflaktik olarak kas içi vitamin B12 desteği verilebilir ya da emilimi arttırmak amacıyla günlük oral kalsiyum desteği verilmesinin de faydalı olabileceği düşünölmektedir.

9. KAYNAKLAR

- 1- American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of diyabetes mellitus . Diyabetes Care. 35, 2012 .
- 2- Satman İ ve TURDEP-II Çalışma Grubu. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32.TEMH Kongresi. Antalya , 2010.
- 3- Ayvaz Göksun ve Kan Erdal. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisinde Oral Antidiyabetik İlaçlar Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi . 2010, 23 - 4 .
- 4- Maralcan Meral ve Ellidokuz Ender. Güncel Gastroenteroloji Vitamin B12 Eksikliği . 2004, s. 199-204.
- 5- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine, 2008, Diabetologia , s. 1552-3.
- 6- Bell DS. Metformin- induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. 2010, South Med J , s. 265-7.
- 7- Wulffélé M. G, et al. The effect of metformin therapy on vitamin D and B12 levels in patients with diabetes mellitus type 2. 2011, Endocr Pract, s. 1-16.
- 8- Nervo Monique, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. 2011, Rev Assoc Med Bras, s. 46-9.
- 9- Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: Annual vitamin B12 supplementation may become mandatory with long-term metformin use. 2010, Journal of Young Pharmacist, Cilt 2, s. 428-9.
- 10- Maralcan Meral ve Ellidokuz Ender. Güncel Gastroenteroloji Vitamin B12 Eksikliği 8/3 2004, s. 199-204.
- 11- Şimşek Abidin, et al.Metformin Tedavisinin Serum Total Vitamin B12, Homosistein ve Transkobalamin Düzeylerine Etkisi. 3, Nobel Medicus , Cilt 9, s. 14-21.
- 12- IDF Diabetes Atlas Sixth Edition. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. 2014.
- 13-WHO(WorldHealthOrganization),Diabetes.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
- 14- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, TEMD Diabetes Mellitus VE Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2015.
- 15- Türkiye Diyabet Vakfı. <http://www.turkdiab.org/page.aspx?u=1&s=14>.

- 16- Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı. Diabetes Mellitus Sempozyumu. İstanbul : s.n., 1997. s. 9-18.
- 17- Oussama MN, Khatib P. Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus. 2006, s. 53-73.
- 18- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care. 2010, Cilt 33.
- 19- World Health Organization (WHO), Diabetes.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>.
- 20- Powers AC, Braunwald E(Ed), Fauci AS(Ed), Kasper DL(Ed), Hauser SL(Ed), Longo DL(Ed), Jameson JL(Ed). Diabetes Mellitus. [ev.] M. Araz. Harrison İ Hastalıkları Prensipleri. İstanbul : Nobel Tıp Kitabev, 2004, s. 2109-13.
21. <http://www.who.int./diabetes/en/index.html>. WHO. [Alıntı Tarihi: 08 07 2015.]
- 22- <http://www.who.int/diabetes/actionnow/en/DANbooklet.pdf?ua=1> .
- 23- Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H. The burden of mortality attributable to diabetes. Realistic estimates for the year 2000. Diabetes Care. 2005, 28, s. 2130-5.
- 24- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, eet al. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemio. 2013, s. 169-80.
- 25- Satman I, Yilmaz T, Sengöl A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Dinag N, Karsidag K, Kalaa S, Ozcan C, King H. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology. Diabetes Care. 2002, s. 1551-6.
- 26- Uz. Dr. Vural Dirimee, Dr. Ömer Varol, Dr. Zekiye ipil, Dr. Feray Karaman, Uz. Dr. Engin Özkan, Uz. Dr. Serap etin oban, Serap Takaya. Ulusal Hane Halkı Araştırması 2003 Temel Bulguları. Ankara : Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü, 2006.
- 27- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. Türkiye Hastalık Yüku alışması. http://ekutuphane.tusak.gov.tr/kitaplar/turkiye_hastalik_yuku_calismasi.pdf. 2004.
- 28- Dr. Altan Onat, Dr. Hakan akır, Dr. Yusuf Karadeniz, Dr. İbrahim Dönmez, Dr. Ahmet Karagöz, Dr. Murat Yüksel, Dr. Günay Can. TEKHARF 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış. Türk Kardiyoloji Derneği Ar, s. 511-6.

- 29- American Diabetes Association. Summary of Revisions Fort the 2009 Clinical Praticice Recommendations. Diabetes Care. 2009. Cilt 1, 32.
- 30- Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. Immunity. 2010, s. 457-67.
- 31- American Diabetes Association . Standarts of medical cares in diabetes. Diabetes Care. 2011. 34, s. 11-61.
- 32- Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. J Inter Med. 1993. 243, s. 127-38.
- 33- De Fronza RA, Ferrainni E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Controbutions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. Metabolism. 1989. 38, s. 387-95.
- 34- Kumbasar A. Bozulmus glikoz toleransı, bozulmus aclık glikozu, her yönüyle diabetes mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri. 2001. s. 236–45.
- 35- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2014. 37, s. 14-80.
- 36- Moses RG, Morris G, Petocz P, Sangil F, Garg D. Impact of the Potential New Diagnostic Criteria on the Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in Australia. Med J. 2011. Cilt 194, s. 338–40.
- 37- Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva A, Hod M, Kitzmiler JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hiperglycemia in Pregnancy. 2010. 33, s. 676-82.
- 38- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanovič L, Mestman JH, Murad MH, Yogev Y. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013. 98, s. 4227-49.
- 39- World Health Organization. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia First Detected in Pregnancy. 2013. s. 37.
- 40- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2014. 37, s. 14-80.
- 41- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2015. 38, s. S1-93.

- 42- National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. 1979. 28, s. 1039-57.
- 43- World Health Organization. GenevaWorld Health. Diabetes Mellitus Report of a WHO Study Group. 1985.
- 44- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care . 1997. 20, s. 1183-97.
- 45- Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S ve Ark. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Kılavuzu. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Ankara : s.n., 2013.
- 46- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2014. 37 , s. 14-80.
- 47- International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009. 32, s. 1327-34.
- 48- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010. 33, s. 62-7.
- 49- VA/DoD clinical practice guideline for the management of diabetes mellitus. 2010.
- 50- İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları. s.1. : Güneş Kitapevi, 2003. s. 227-9.
- 51- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2013. 36, s. 67-74.
- 52- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensiv treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med. 1993. 329, s. 977-86.
- 53- Satman İ., DM tanı ve izleminde yeni kriterler. Türkiye klinikleri Journal of Internal Medical Sciences . 2007. 3, s. 1-15.
- 54- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2004. 27, s. 15–35.
- 55- The Diabetes Prevention Program Research Group. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. Diabetes Care. 1999. 22, s. 623-4.

- 56- The Diabetes Prevention Program Research Group. Baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care*. 2000. 23, s. 1619-29.
- 57- AACE/ACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015 and AACE/ACE Diabetes Clinical Practice Guidelines. 2015.
- 58- 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, s. 554-9.
- 59- American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. *Diabetes Care*. 2008. 1, s. 61-78.
- 60- Kemal N. Erdoğan G. Diabetes mellitusta eğitim, diyet, egzersiz ve oral antidiyabetik tedavi. *Klinik endokrinoloji*. 2003. s. 233-63.
- 61- Boule' NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001. 286, s. 1218-27.
- 62- İlicin G, Biberoğlu K, Süleymanler G, Ünal S. İç Hastalıkları. s.l. : Güneş Kitapevi, 2003. s. 2279-91.
- 63- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012. s. 1364-79.
- 64- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004. 351, s. 1106-18.
- 65- Koski RR. Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ*. 2006. 32, s. 869-76.
- 66- Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007.
- 67- Shaw JE, Zimmet PE, Sicree RA. Global Estimates of the Prevalence of Diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice* . 2010. s. 4-14.
- 68- World Health Organization Study Group of Prevention of Diabetes Mellitus. *Prevention of Diabetes Mellitus*. 1994.

- 69- Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias. Harrison's Principles of Internal Medicine. Section 2. New York : s.n., 2003. s. 674-80.
- 70- Dündar S. Megaloblastik anemiler. İç Hastalıkları. Bölüm 10. Hematolojik hastalıklar, 2. Baskı. Ankara : Güneş Kitabevi , 2003. s. 1795-99.
- 71- Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. Dtsch Arztebl Int. 2008. s. 680-5.
- 72- Blood Linker CA. Current Medical Diagnosis and Treatment. New York : McGraw-Hill Companies, 2003. 42, s. 474-6.
73. Crayn Elizabeth MD. Vitamin B12 deficiency; recognition and management. Primary Care Case Reviews. 2002. s. 53-60.
- 74- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2003. s. 5-20.
- 75- Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of Helicobacter pylori infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. Am J Gastroenterol. . 2002. s. 861-6.
- 76- Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, Helicobacter pylori infection, and serum markers of gastritis. Am J Gastroenterol. 2001. s. 63 -70.
- 77- Yağcı M, Yamaç K, Acar K, et al. Gastric emptying in patients with vitamin B12 deficiency. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002. s. 1125-7.
- 78- Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency; early treatment may prevent devastating complications. Postgraduate Med. . 2001. s. 99-105.
- 79- Lerner AJ. Missed diagnosis of vitamin b12 deficiency presenting with paraesthetic symptoms. Int J Clin Pract. 2002. s. 377-8.
- 80- Pittock SJ, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. Mayo Clin Proc. 2002. s. 291-4.
- 81- Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report. Int J Psychiatry Med. . 2002. s. 215-20.
- 82- Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, Kotler M. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. Clin Neuropharmacol. 1999. s. 356-8.
- 83- D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. 1997. s. 1-11.

- 84- Avcı Z, Turul T, Aysun S, Ünal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin. *Pediatrics*. 2003. s. 684-6.
- 85- Smolka V, Bekarek V, Hildkova E, et al. Metabolic complications and neurologic manifestations of vitamin B12 deficiency in children of vegetarian mothers. *Cas Lek Cesk*. 2001. s. 732-5.
- 86- Felmet K, Robins B, Tilford D, Hayflick SJ. Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr*. 2000. s. 427-8.
- 87- Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai*. 2004. s. 780-7.
- 88- Scand Lindgren A. Elevated serum methylmalonic acid. How much comes from cobalamin deficiency and how much comes from kidneys. *J Clin Lab Invest*. 2002. s. 15-9.
- 89- Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report. *Int J Psychiatry Med*. 2002. s. 215-20.
- 90- Tomkin GH, Hadden R, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*. 1971. s. 685-7.
- 91- Caspary WF, Zavada I, Reimold W, Deuticke U, Emrich D, Willms B. Alterations of bile acid metabolism and B12 absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia*. 1977. s. 187-93.
92. Schafer G. Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological membranes. *Biochem Pharmacol* . 1976. s. 2015-24.
- 93- Türk Hematoloji Derneği B12 Vitamini Eksikliği Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2011.
- 94- UK Prospective Diabetes Study Group. Prospective Diabetes Study. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998. s. 854-65.
- 95- Hemmingsen B, Lund SS, Wetterslev J, Vaag A. Oral hypoglycaemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2009 . s. 1-9.

- 96- Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. *Diabetologia*. 2008. s. 1552-3.
- 97- Tomkin GH ve ark. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J*. 1971. s. 685-7.
- 98- Caspary WF, Creutzfeldt W. Analysis of the inhibitory effect of biguanides on glucose absorption: inhibition of active sugar transport. *Diabetologia*. 1971. s. 379-85.
- 99- Ting RZ ve ark. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* . 2006. s. 1975-9.
- 100- Wulffele MG ve ark. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin b12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Inter Med*. 2003. s. 455-63.
- 101- Lin HY, Chung CY ve ark. Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B12 deficiency in a metformin-treated diabetic patient. *J Formos Med Assoc*. 2007 . s. 774-8.
- 102- Caspary WF, Zavada I ve ark. Alteration of bile acid metabolism and vitamin B12 absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia*. 1977.
- 103- Schafer G Some. New aspects on the interaction of hypoglycemiaproducing biguanides with biological membranes. *Biochem Pharmacol*. 1976 . s. 2014-24.
- 104- Carmel R, Rosenberg AH ve ark. Vitamin B12 uptake by human small bowel homogenate and its enhancement by intrinsic factor. *Gastroenterology*. 1969. s. 548-55.
- 105- Bauman WA, Shaw S ve ark. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption Induced by metformin. *Diabetes Care* . 2000. s. 1227-31.
- 106- American Diabetes Association (Elias E. Mazokopakis, Ioannis K. Starakis). Standards of medical care in diabetes (Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency). *Diabetes Care*. 2013. s. 11–66.
- 107- Type 2 diabetes and metformin. First choice for monotherapy: weak evidence of efficacy but well-known and acceptable adverse effects. 2014 . s. 269-72.

- 108- Crandall JP, Knowler WC ve ark. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* . 2008 . s. 382-93.
- 109- Abidin Şimşek, Ümit Aydoğan, Özlem Ciğerli, Halil Yaman, Kenan Sağlam. Metformin Tedavisinin Serum Total Vitamin B12, Homosistein ve Transkobalamin Düzeylerine Etkisi. *Nobel Medicus.* 2013. Cilt 9, 3, s. 14-21.
- 110- Sun-Hye Ko, Sun-Hee Ko, Yu-Bae Ahn, Ki-Ho Song, Kyung-Do Han, Yong-Moon Park, Seung-Hyun Ko and Hye-Soo Kim. Association of Vitamin B12 Deficiency and Metformin Use in Patients with Type 2 Diabetes.
- 111- Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med.* 2006. s. 1975–80.
- 112- Haeusler S, Parry-Strong A1, Krebs JD. The prevalence of low vitamin B12 status in people with type 2 diabetes receiving metformin therapy in New Zealand--a clinical audit.
- 113- Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care.* 2012. s. 327–33.
- 114- Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, Faulhaber GA, Leite C, Fischer LM, Furlanetto TW. il. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Braz. *Rev Assoc Med Bras.* 2011. s. 46–9.
- 115- Antonysunil Adaikalakoteswari, Ramamurthy Jayashri, Nithya Sukumar, Hema Venkataraman, Rajendra Pradeepa, Kuppan Gokulakrishnan, Ranjit Mohan Anjana, Philip G Mc Ternan, Gynendra Tripathi, Vinod Patel, Sudhesh Kumar, Viswanathan Mohan, Ponnusamy Saravanan. Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes .
- 116- Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B12 and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai.* 2004. s. 780–7.
- 117- Weikert C1, Dierkes J, Hoffmann K, Berger K, Drogan D, Klipstein-Grobusch K, Spranger J, Möhlig M, Luley C, Boeing H. B vitamin plasma levels and the risk of ischemic stroke and transient ischemic attack in a German cohort.

- 118- Mahalle N, Kulkarni MV, Garg MK, Naik SS. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease. *J Cardiol.* . 2013. s. 289–94.
- 119- Ng KC, Yong QW, Chan SP, Cheng A. Homocysteine, folate and vitamin B12 as risk factors for acute myocardial infarction in a Southeast Asian population.
- 120- McCombe PA, McLeod JG., Lawrence R. Solomon, MD. The peripheral neuropathy of vitamin B12 deficiency(Diabetes as a Cause of Clinically Significant Functional Cobalamin Deficiency). *J Neurol Sci.* 1984. s. 117-26.
- 121- American Diabetes Association. Standarts of medical cares in diabetes. *Diabetes Care* 2011. 34, s. 11-61.

10. EK: ETİK KURUL ONAYI

11. ÖZGEÇMİŞ

Pınar İLHAN 1981 yılında Konya' da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Konya' da tamamladı. 1999 yılında girdiği Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2010 yılında mezun oldu. 02 Kasım 2010 – 03 Aralık 2010 Ermenek Toplum Sağlığı Merkezi' nde görev yaptı. 02 Ocak 2013 tarihinden beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği' nde asistan hekim olarak görev yapmaktadır.