

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METFORMİN KULLANAN TİP 2 DM
TANILI HASTALARIN SERUM VİTAMİN
B12 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.ABDULLAH YALÇIN

UZMANLIK TEZİ

BOLU - 2014

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

METFORMİN KULLANAN TİP 2 DM
TANILI HASTALARIN SERUM VİTAMİN
B12 DÜZEYLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.ABDULLAH YALÇIN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Yrd.Doç.Dr. Gülali AKTAŞ

BOLU -2014

ONAY SAYFASI

ÖZET

Abdullah YALÇIN, “**Metformin kullanan Tip 2 DM Tanılı Hastaların Serum Vitamin B12 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**” Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2014.

Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) tedavisinde ilk tercih oral antidiyabetik ilaç olan metforminin sık görülen yan etkileri, bulantı, şişkinlik gibi gastrointestinal irritasyon belirtileridir. Bununla birlikte metformin kullanan hastalarda vitamin B12 emilim bozukluğunun olabileceği hekimler arasında pek göz önünde bulundurulmamaktadır. Çalışmamızda, Tip 2 DM tanısı olup metformin kullanan hastalarla, metformin dışı antidiyabetik ilaç kullanan hastaların ve komorbid bir hastalığı olmayan kişilerin serum vitamin B12 düzeyini karşılaştırmak istedik. Bu amaçla; çalışmaya Tip 2 DM tanısı olup metformin kullanan 30 hasta, Tip 2 DM tanısı olup metformin dışı antidiyabetik kullanan 30 hasta ve komorbid hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 90 kişi alındı. Hastaların başvuru anındaki kan örnekleri alınarak açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, hemoglobin (HGB), WBC, PLT, kreatinin, ALT, serum vitamin B12 düzeylerine bakıldı.

Vitamin B12 seviyesi metformin kullanan hastalarda ortalama 154 pg/ml (63-355), metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 278 pg/ml (119-753), kontrol grubunda ise 271 pg/ml (110-563) saptandı. Gruplar arasındaki bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). Metformin kullanan hastalar, metformin kullanım sürelerine göre 4 yıldan az ve en az 4 yıl metformin kullanan hastalar olarak 2 alt gruba ayrılarak ileri analiz yapıldı. 4 yıldan daha az süre metformin kullanan hastalar ile 4 yıl ve daha uzun süre metformin kullanan hastaların vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Sonuç olarak, metformin kullanımı ve süresiyle vitamin B12 eksikliği arasında korelasyon olduğunu gösterdik. Özellikle 4 yıl veya daha uzun süredir metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyinin kontrol edilmesini ve eğer gerekiyorsa replasman yapılmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: Tip 2 diyabet, Metformin, Vitamin B12

SUMMARY

Abdullah YALÇIN, “**Evaluation Serum Vitamin B12 Levels of Type 2 Diabetic Patients Treated with Metformin**” Dissertation, Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Bolu, 2014.

The most frequent side effects of metformin, which is the first choice oral antidiabetic drug in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM), include gastrointestinal symptoms, such as nausea and bloating. However, malabsorption of vitamin B12 in patients on metformin treatment usually does not considered by physicians. In our study, we aimed to compare the serum vitamin B12 levels among patients with type 2 DM who were on metformin treatment, patients with type 2 DM who were receiving antidiabetic drugs other than metformin and healthy volunteers. For this purpose; 30 patients with type 2 DM treated with metformin, 30 patients with type 2 DM treated with antidiabetics other than metformin and 30 healthy volunteers included to our study.

Blood samples of patients were taken at the time of admission and fasting blood glucose (FBG), HbA1c, hemoglobin (HGB), WBC, PLT, creatinine, ALT, serum vitamin B12 levels were measured. Average levels of vitamin B12 was detected 154 pg/ml (63-355) in metformin group, 278 pg/ml (119-753) in other diabetic patients treated with other antidiabetic agents and 271 pg/ml (110-563) in the control group. This difference between the groups was statistically significant ($p < 0.001$). The patients in metformin group further analyzed according to the duration of metformin treatment; the subgroups were either consisted of patients receiving metformin for less than 4 years or for at least 4 years. The significant difference were found between serum vitamin B12 levels of patients who were on metformin for less than 4 years and for at least 4 years ($p < 0.001$). As a result, we showed the correlation between metformin treatment, the duration of metformin treatment and vitamin B12 deficiency. We suggest that serum vitamin B12 levels should be monitored and replaced, if necessary, especially in diabetic patients receiving metformin for 4 or more years.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, Metformin, Vitamin B12

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren ve her zaman desteğini yanımda hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Haluk ŞAVLI'ya, gerek tez yazımı aşamasında ve gerekse asistanlığımın her döneminde maddi manevi desteğini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Gülali AKTAŞ'a, asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve tez yazımı aşamasında öneri ve eleştirileriyle bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Mevlüt KURT'a, asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve tez yazımı aşamasında öneri ve eleştirileriyle bana yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Aytekin ALÇELİK'e, asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve tez yazımı aşamasında öneri ve eleştirileriyle bana yol gösteren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hikmet TEKÇE'ye, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. Muhittin Ertlav'a, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam Yrd.Doç.Dr Ümmügöl Üyetürk'e, bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren ve desteklerini her zaman yanımda hissettiğim Göğüs Hastalıkları, Kardiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları bölümlerindeki değerli hocalarıma, beraber çalışmaktan her zaman için mutluluk ve onur duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve yaşamımın her aşamasında, iyi günde kötü günde, en büyük destekçilerim olarak gördüğüm hayatımın anlamı bir tanecik eşim Kübra YALÇIN ve değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	
ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	viii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus	2
2.1.1. Tanı	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji ve PatogeneZ	4
2.1.4. Sınıflama	7
2.1.5. Klinik	8
2.1.6. Tanı	9
2.1.7. DM'nin Komplikasyonları	13
2.1.7.1. Diyabetik Nefropati	14
2.1.7.2. Diyabetik Retinopati	14
2.1.7.3. Diyabetik Nöropati	14
2.1.8. Glikolize Hemoglobin	15
2.1.9. Prognoz	15
2.1.10. Tıp 2 DM Tedavisi	16
2.1.10.1. Beslenme	17
2.1.10.2. Egzersiz	17

2.1.10.3. İlaç Tedavisi	18
2.1.10.3.1. İnsülin Sekresyonunu Artıranlar	18
2.1.10.3.2. İnsülin Duyarlılığını Artıranlar	18
2.1.10.3.3. Glukoz Emilimini Azaltanlar	18
2.1.10.3.4. İnsülin	19
2.2. İnsülin Direnci	22
2.3. Vitamin B12 Eksikliği	22
2.3.1. Vitamin B12 (Kobalamin)	22
2.3.2. Vitamin B12 Metabolizması	23
2.3.3. Vitamin B12 Eksikliği Tanısı	24
2.4 . Metformin Kullanımı ile Serum Vitamin B12, Holotranskobalamin ve Homosistein Arasındaki İlişki	24
GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	26
3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	26
3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	26
3.4. Biyokimyasal Ölçümler	27
3.5. Diğer Ölçümler	27
3.6. İstatistiksel Analizler	27
BULGULAR	28
TARTIŞMA	32
SONUÇ	37
ÖZ GEÇMİŞ	38
KAYNAKLAR	39
EKLER	45
EK-A: ETİK KURUL FORMU	45
EK-B: AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU	46

KISALTMALAR

AD	Anabilim Dalı
ACE	Anjiotensin Converting Enzim
ARB	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
APG	Açlık Plazma Glukozu
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Transaminaz
BAG	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
DCCT	Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EASD	Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetikasit
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLN	Glinid
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HC	Haptokorrin
HLA	Human Lenfositik Antijen
HoloTC	HoloTranskobalamin
HPLC	Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
IDDM	İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
İF	İntrinsik Faktör
İFCC	Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu

MMA	Metilmalonikasit
NIDDM	İnsüline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
NPDR	NonProliferatif Diyabetik Retinopati
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
SU	Sulfonilüre
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TC	Transkobalamin
TURDEP	Türk Diyabet Epidemiyoloji Projesi
UDVG	Ulusal Diyabet Veri Grubu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1. Tip 2 DM patogenezi

6

TABLÖLAR

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması (ADA 2004)	8
Tablo 2: 1997 ADA Diyabet Tanı Kriterleri	10
Tablo 3: 1999 DSÖ Diyabet Tanı Kriterleri	10
Tablo 4: ADA 2003 Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı ve Bozulmuş Glukoz Toleransının Derecelendirilmesi	10
Tablo 5: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	11
Tablo 6: Kapiller kan ve serum glukoz düzeylerinin plazma glukozuna göre standardize edilmesi	12
Tablo 7: DM Akut (metabolik) Komplikasyonlar	13
Tablo 8: DM Kronik komplikasyonları	13
Tablo 9 : İnsülin preparatları ve etki süreleri	20
Tablo 10 : Oral antidiyabetikler ve günlük dozları	21
Tablo 11. Hasta Grubunun Demografik Özellikleri	30
Tablo 12. Hasta Grupları arasında kan parametrelerinin karşılaştırılması	31
Tablo 13. Metformin kullanım süresiyle Vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) ciddi mortalite ve morbiditeyle seyreden, mikro ve makro vasküler komplikasyonları olan kronik bir hastalıktır. Tip 1, Tip 2, Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) gibi farklı çeşitleri olan DM'nin en sık görülen formu Tip 2 DM'dir. Tip 2 DM insülin rezistansı ve insülin salınımındaki bozukluklarla karakterizedir (1). Gelişmekte olan ülkelerde epidemik olan DM'nin, 2025 yılına kadar dünya genelinde yaklaşık 300 milyon kişiyi etkileyeceği tahmin edilmektedir (2). Tip 2 DM gelişiminde önemli rol alan insülin direncinin, yaşam tarzı değişikliği, yürüyüş, egzersiz, diyet, kilo verme ve bazı oral antidiyabetik ilaçlarla azaltılabileceği uzun zamandır bilinmektedir. Tip 2 DM tedavisinde ilk tercih edilecek oral antidiyabetik ilaç metformindir (2).

Metformin, biguanid grubu oral antidiyabetiklerden olup, kan şekerini esas olarak insülin direncini kırarak ve karaciğer, kas, yağ dokusu gibi organlara glukoz girişini artırarak düşürür. HbA1c seviyelerini yaklaşık %1-2 puan azaltabilmektedir. Yan etki profili iyi bilinen metformin, ayrıca düşük maliyetli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Metformin monoterapisinin kiloda hafif azalma, lipid profilinde bir miktar düzelme, kanser riskinde azalma ve hipoglisemiye yol açmaması gibi yararları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda metformin kullanımının vitamin B12 düzeylerini %14-%30 arasında azalttığı bildirilmiştir. Vitamin B12 eksikliği pek çok sistemi etkileyerek bazı semptom ve bulgulara yol açmaktadır. Bunlar arasında parestezi, unutkanlık gibi nöropsikiyatrik semptomlar, halsizlik, yorgunluk, makrositer anemi, pansitopeni gibi hematolojik semptom ve bulgular yer almaktadır. Vitamin B12 eksikliği tanısı, klinik semptomlarla birlikte B12 vitamin düzeyinin ölçülüp düşük olduğunun gösterilmesiyle konulmaktadır (3,4,5).

Bu çalışmada, Tip 2 DM tanısı olup metformin kullanan hastalarla, Tip 2 DM tanısı olup metformin dışı antidiyabetik kullanan ve herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerin vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), insülin eksikliği yada insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (6). Bir başka ifadeyle ortak paydaları hiperglisemi olan yaygın metabolik bozukluklar grubu DM olarak adlandırılmaktadır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada DM prevalansı, özellikle de Tip 2 DM görülme sıklığı, obezite salgınına paralel olarak artmaktadır. 1985 ile 2010 arasındaki 25 yıllık süre içinde DM prevalansının yaklaşık 10 kat arttığı saptanmıştır (1985'te 30 milyondan 2010'da 285 milyona yükselme olmuştur). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre ise dünyada yaklaşık 200 milyon diyabetik hasta olup bunların çoğunluğu sosyoekonomik durumu kötü olan 45-65 yaş arası bireylerden oluşmaktadır (7). 2005 yılında dünyada DM'ye bağlı ölümlerin yaklaşık 1,1 milyon olduğu hesaplanmıştır (8). Yine DSÖ verilerine göre dünyada DM'ye bağlı mortalite yaklaşık olarak %5 civarında olup, DM'ye yönelik koruyucu ve/veya tedavi edici önlemler alınamazsa gelecek 10 yıl içinde mortalitenin 2 kat daha fazla olacağı sanılmaktadır. DM olan bireylerin önemli bir kısmına henüz tanı konulamadığı düşünülmekte ve DM'nin dünya genelinde ölüm nedenleri sıralamasında beşinci sırada olduğu tahmin edilmektedir.

Son 20 senede Diyabetes Mellitus prevalansı artmakta ve bu artışın ilerleyen yıllarda obezite artışı ve fiziksel aktivite azalmasına bağlı olarak daha da artacağı tahmin edilmektedir. Örneğin, ABD'de 1974 yılında DM prevalansı %8,9 iken bu oran 1976 yılında %12,3'e yükselmiştir (9).

Tip 1 ve Tip 2 DM prevalansındaki artış sadece ABD’de değil, tüm dünya genelinde gözlenmekte ve özellikle Tip 2 DM prevalansındaki bu artışın obezitenin artışı ve aktivitenin azalmasına bağlı olarak ilerleyen yıllarda daha da fazla olacağı düşünülmektedir (9). Tip 1 ve Tip 2 DM insidansı dünya genelinde coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Tip 1 DM insidansının en yüksek olduğu bölge olan İskandinav ülkelerinden Finlandiya’da yıllık insidans 35/100.000 iken Tip 1 DM insidansının en düşük olduğu bölge olan Pasifik kıyısı ülkelerinden Japonya ve Çin’de yıllık insidans 3-5/100.000 olarak saptanmıştır (9). Tip 1 DM insidansındaki bu farklılık, bu bölgede yaşayan kişilerde Tip 1 DM açısından yüksek risk grubunda olan HLA allellerinin daha fazla saptanmasına bağlanmıştır.

Öte yandan Tip 2 DM ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT) prevalansı, bazı Pasifik kıyısı ülkelerinde daha sık saptanırken, Hindistan, ABD, Rusya ve Çin gibi ülkelerdeyse nispeten daha düşük saptanmıştır. İnsidanslar arasındaki bu farklılığın multifaktöryel olduğu ve genetik-çevresel etmenlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (9).

Türkiye’de 2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması’nda (TURDEP-II) Türkiye’de yetişkin popülasyonda DM görülme sıklığının %13,7 olduğu tespit edilmiş olup DM prevalansının kentlerde daha fazla olmasına rağmen sıklığının kırsal ve kentsel yerleşim alanları arasında anlamlı bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (10). Türkiye’deki coğrafi bölgeler arasında karşılaştırılma yapıldığında DM prevalansının %18,2’lik oranla Doğu Anadolu Bölgesi’nde en fazla olduğu görülürken, prevalansın en az olduğu bölgenin %14,5’lik oran ile Kuzey Anadolu Bölgesi olduğu saptanmıştır. Yine aynı çalışmada DM görülme sıklığının kadınlarda biraz daha fazla olmasına rağmen bu farkın istatistiksel olarak çok anlamlı olmadığı gösterilmiştir. TURDEP-I çalışmasında 45-49 yaş arasındaki popülasyonun en az %10’u diyabetli iken TURDEP-II çalışmasında 40-44 yaş aralığından itibaren diyabet görülme sıklığının %10’un üzerinde olduğu gösterilmiştir (11).

1998 yılında yapılan TURDEP-I çalışmasıyla karşılaştırıldığında diyabetin erişkin toplumda başlama yaşının yaklaşık 5 yıl daha azaldığı saptanmıştır (10,11). DSÖ, Türkiye’de 2000 yılında yaklaşık 3 milyon olan DM’li sayısının 2030 yılında 6 milyondan fazla olacağını öngörmektedir (12).

Ayrıca DSÖ'nün bu raporunda DM tanısı alan hasta sayısındaki artışın diğer Avrupa ülkelerine kıyasla Türkiye'de daha fazla olacağı tahmin edilmektedir. Bu artışın, ülke ekonomisine getireceği ek yük ve zararın azımsanmayacak kadar çok olacağı ortadadır.

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Tip 2 DM, temel olarak insülin sekresyon bozukluğu ve insülin direnci nedeniyle oluşan, etiolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı kronik bir hastalıktır (9). Genetik ve çevresel etmenlerin karmaşık bir etkileşimi sonucu birkaç farklı DM tipi ortaya çıkar. Diyabetik hiperglisemide payı olan faktörler; artmış glukoz üretimi, azalmış glukoz kullanımı ve azalmış insülin sekresyonu olarak sıralanabilir. DM ile ilişkili metabolik bozukluklar pek çok organ ve sistemde sekonder patofizyolojik değişikliklere yol açarak diyabetik birey ve sağlık sistemi üzerine büyük bir yük yüklemektedir. Sözgelimi, son dönem böbrek yetmezliğinin, nontravmatik alt ekstremité amputasyonlarının ve yetişkin çağı körlüklerinin en sık nedeni DM'dir. DM'nin kardiyovasküler hastalıklara da yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Dünyada insidansı giderek artan DM, muhtemeldir ki yakın bir gelecekte, morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebebi olacaktır.

Tip 2 DM, temel olarak görüldüğü popülasyonun özelliğine göre obez ve obez olmayan olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Tip 2 DM oluşumunda etkili olan insülin direnci ve insülin sekresyonunda bozulma gibi patolojiler hem obez hem de obez olmayan hastalarda etkilidir ancak obez hasta grubunda insülin direnci baskın patolojiyken, obez olmayan hasta grubunda insülin sekresyon bozukluğu daha belirgindir (13).

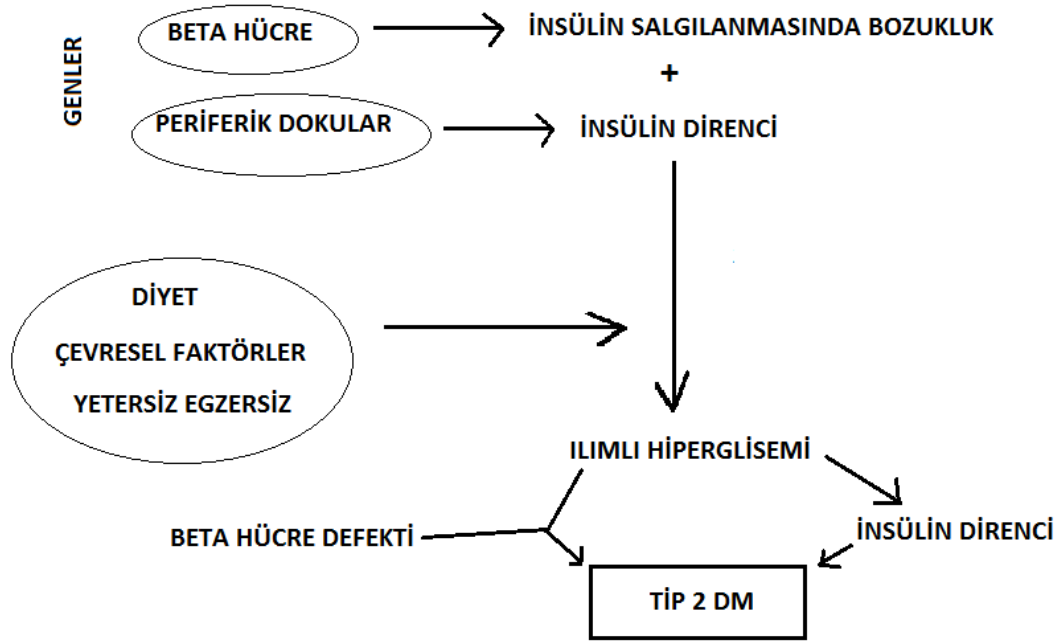
Tip 2 DM'li hastalarda hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak pankreas β -hücrelerinde üretilen insülinin kullanımında bozukluk oluşur. Bunun sonucunda glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz ve hücre içi hipoglisemi ortaya çıkar. Dolayısıyla özellikle kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülin yeterli etkiyi gösterememekte, kas ve yağ dokusu hücrelerine glukoz girişi azalmaktadır (14).

Tip 2 DM patogenezinde diğerk önemli bir faktör ise insülin sekresyonunda azalmadır. Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz, dolayısıyla karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artar. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan insülin karşıtı hormonlar (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) sorumludur. Şafak fenomeni bunun klinik örneğidir.

Genellikle insülin direnci, aşikar diyabet gelişiminin çok öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir (15).

Kan şekerinin dengede tutulabilmesi için insülin sekresyonu ile insüline doku cevabının normal olması gerekmektedir. Pankreastaki β -hücrelerinde hasar olmadığı zaman insülin direnci olsa bile organizma insülinin dokularda etki edebilmesi için gerekli insülini salgılayabilmektedir. Buradan yola çıkıldığında Tip 2 DM oluşmasında insülin salınım bozukluğuyla insülin direncinin birlikte kümülatif etki göstermesi gerektiği söylenebilir. Primer bozukluğun hangisinden kaynaklandığı ise tartışmalıdır (13-16). Ancak bazı çalışmalar insülin direncinin, insülin salınım bozukluğundan çok daha önce başladığını ve Tip 2 DM gelişiminde daha ön planda olduğunu göstermektedir (17).

Tip 2 DM patogenezi şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1: Tip 2 DM patogenezi (18).

Tip 2 DM patogenezinde, insülin sekresyonunda azalma, insüline doku düzeyindeki direnç ve glukozun dokulara alımındaki bozukluk ortak rol almaktadır. İnsülin direnci, insülinin etki ettiği temel dokularda; özellikle karaciğer, kas ve yağ dokusunda etkisinin azalması anlamına gelmektedir. Bu durum periferik dokulara yeterince glukoz girişi sağlanamamasına ve karaciğerden kana fazla miktarda glukoz çıkışına neden olmaktadır. Tüm bu patogenezin ortak sonucunda insülin direnci Tip 2 DM'ye neden olmaktadır (9). Yapılan çalışmalarda Tip 2 DM'de insülin direncinin neden geliştiği hala aydınlatılamamıştır. Tip 2 DM'de iskelet kasında insülin reseptör düzeylerinin ve tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı bilinmektedir ancak bu tablonun insülin direncinin primer nedeni olmasından çok hiperinsülinemiye bağlı olarak sonradan geliştiği düşünülmektedir (9).

İnsülin duyarlılığı yaş, cinsiyet, ırk, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (19). Tip 2 DM'de başlangıçta insülin rezistansına yanıt olarak plazma glukoz seviyesini dengede tutabilmek için insülin sekresyonu artmaktadır ancak ilerleyen aşamalarda insülin sekresyonu azalmakta ve kan glukozu dengelenememektedir (9).

Tip 2 DM prevalansının yüksek olduğu popülasyonlarda pankreas β -hücre yanıtıslığına bağılı olarak hafif derecede hiperinsülinemi saptanabilir (20).

Diyabet tanısı konulan hastalarda önce ilk faz olmak üzere birinci ve bazen de ikinci faz insülin sekresyonu bozulmuştur. Bu durum kan glukoz düzeylerinde kronik ve bazen de akut aşırı yükselmelere sebep olmaktadır. Kan glukozundaki özellikle yemek sonrası yükselmeler pankreas β -hücrelerini uyarak postprandiyal hiperinsülinemiye neden olmaktadır. İlk aşamalarda kan glukoz düzeyini dengeleyebilecek miktarda salgılanabilen insülin, ilerleyen evrelerde pankreas β -hücrelerindeki ilerleyici harabiyet nedeniyle kan glukoz düzeyini dengeleyemez hale gelir ve açlık hiperglisemisi oluşur. Bu durum insülin sekresyonu için primer uyarıdır ve neticede kısır döngü şeklinde açlıkta hiperinsülinemi görölmektedir. Hiperinsülinemi, insülinin etki ettiğı dokularda giderek reseptör azalmasına, dolayısıyla da insülinin hedef dokularda etkisiz kalmasına neden olmaktadır (21,22).

2.1.4. Sınıflama

İlk defa 1979 yılında, Ulusal Diyabet Veri Grubu (UDVG) tarafından DM sınıflaması yapılmış olup bu sınıflama daha sonra 1985 yılında DSÖ tarafından insülin bağımlı olan (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan (NIDDM) diyabet olarak revize edilmiş ve 1998 yılında Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından Tip 1 ve Tip 2 DM olarak güncellenmiştir. ADA tarafından 2004 yılında tekrar yapılan sınıflandırma tablo 1’de özetlenmiştir (23,24). DM günümüzde hiperglisemiye yol açan patolojik sürece göre sınıflandırılmaktadır.

Tip 1 DM insülin eksikliği ile karakterize iken Tip 2 DM insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve aşırı hepatik glukoz üretimi ile karakterize heterojen bozukluklar grubu olarak tanımlanmaktadır. Diğer bazı DM tipleri arasında; genetik defekte bağılı DM (MODY ve diğer nadir monogenik bozukluklar), ekzokrin pankreas hasarı (kronik pankreatit, kistik fibrozis, hemokromatozis), endokrinopatiler (akromegali, Cushing Sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm), ilaçlar (nikotinik asit, glukokortikoidler, tiazidler, proteaz inhibitörleri) ve gebelik (gestasyonel DM) sayılabilir.

Monogenetik ve sekonder DM tiplerinin fenotipi Tip 2 DM'ye benzemektedir. Hastalığın şiddeti pankreastaki β -hücre disfonksiyonunun derecesine ve insülin direncinin süresine bağlıdır.

Tablo 1. *Diyabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflaması (ADA 2004)*

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

2.1.5.Klinik

Poliüri, polidipsi, kilo kaybı, yorgunluk, güçsüzlük, bulanık görme, yüzeysel enfeksiyon sıklığında artma ve yara iyileşmesinde gecikme DM'nin en sık başvuru semptomları olarak göze çarpar. Erken dönem Tip 2 DM'de semptomları fark etmek zor olabilir.

Bu grup hastalarda yorgunluk, yara iyileşmesinde gecikmeler ve pareteziler görülebilir. Tip 2 DM tanısının gecikmesinin başlıca nedeni semptomların yokluğudur. Kilo, egzersiz, sigara ve alkol kullanımı, DM için aile öyküsü ve kardiyovasküler risk faktörlerinin üzerinde durularak tam bir tıbbi öykü alınmalıdır. DM tanısı konulduktan sonra hastaya eğitim verilmeli ve kendi kendine kan glukozunu izleyebilmesi sağlanmalıdır. Belirli aralıklarla HbA1c takibi yapılmalıdır. Fizik muayene sırasında ortostatik kan basıncı değişikliklerine, ayak muayenesine, periferik nabızlara, eğer kullanıyorsa insülin enjeksiyon alanlarına ve retina muayenesine özen gösterilmelidir.

2.1.6. Tanı

Diyabetes Mellitus'un kişisel ve toplumsal boyuttaki etkileri göz önünde bulundurulduğunda DM tanısının erken, kolay, hızlı ve güvenilir bir şekilde konulması gerektiği aşikardır. Uzun zaman alan çalışmalar neticesinde 1979'da Amerikan Ulusal Diyabet Veri Grubu-National Diabetes Data Group (UDVG) (25), 1980 ve 1985 yıllarında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) (26) tarafından DM tanı kriterleri belirlenmiştir. Bu sınıflamanın yetersiz olduğu görülmesi üzerine 1997'de Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından DM tanı ve sınıflama kriterleri yeniden gözden geçirilerek yeni bir sınıflama oluşturulmuştur. Böylece açlık kan şekere göre, Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) ve Diyabet şeklinde bir sınıflama ortaya çıkmıştır (27) (Tablo 2).

1999'da Dünya Sağlık Örgütü, ADA'nın yayınladığı bu kriterler üzerinde birkaç değişiklik yapmıştır (Tablo 3). 2003 yılında ADA, Bozulmuş Açlık Glukozu için de değişiklik yapmıştır (Tablo 4). DSÖ ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2006'da yayınladığı raporda 1999 yılında oluşturulan kriterlerin değişmemesini önermiştir.

ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) tarafından 2007'de yayınlanan ortak konsensus raporlarında ise 2003 yılında oluşturulan kriterlerin aynen kabul edilmesi gerektiği ileri sürülmüştür (28).

Tablo 2: 1997 ADA Diyabet Tanı Kriterleri

Tanı	Açlık Kan Şekeri
Diyabetes Mellitus	>126 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glisemisi	110-125 mg/dL

Tablo 3: 1999 DSÖ Diyabet Tanı Kriterleri

Tanı	Açlık Kan Şekeri	2.Saat Kan Şekeri
Diyabetes Mellitus	>126 mg/dL	>200 mg/dL
Bozulmuş Glukoz Toleransı	<126 mg/dL	140-200 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glisemisi	110-125 mg/dL	<140 mg/dL
Sağlıklı	<110 mg/dL	<140 mg/dL

Tablo 4: ADA 2003 Kriterlerine Göre Diyabet Tanısı ve Bozulmuş Glukoz Toleransının Derecelendirilmesi

Kategori	Açlık Kan Şekeri	2.Saat Kan Şekeri
Normal	<100 mg/dL	<140 mg/dL
Bozulmuş Açlık Glukozu	100-125 mg/dL	
Bozulmuş Glukoz Toleransı		140-199 mg/dL
Diyabet	≥126 mg/dL	≥200 mg/dL

ADA, 2008’de yapılan revizyonla, Bozulmuş Açlık Glukozu ve Bozulmuş Glukoz Toleransı’nı “prediyabet” olarak tanımlamıştır. 2003 ve 2010’da yapılan değişiklikleri de içeren diyabet ve glukoz metabolizması bozukluklarının yeni tanı kriterleri tablo 5’te özetlenmiştir (28).

Tablo 5: Diyabetes Mellitus ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri

	Aşkar DM	İzole BAG**	İzole BGT***	Yüksek DM Riski
Açlık Plazma Glukozu*	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	-----
75 g OGTT 2.saat plazma glukozu	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	-----
Rastgele Plazma Glukozu	≥200 mg/dL +Diyabet Semptomları	-----	-----	-----
Hb A1c	≥%6.5	-----	-----	%5.7-6.4

*8 saat ve üzeri açlık sonrası, ** Bozulmuş Açlık Glukozu, *** Bozulmuş Glukoz Toleransı

DM tanısı için aşağıdakilerden biri bulunmalıdır:

- Açlık plazma glukozu ≥7.0 mmol/L (≥126 mg/dL)
- Diyabet semptomları tarifleyen kişide rastgele kan glukozu ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)
- 75 gram oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozu ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)
- Hemoglobin A_{1c} >6.5%

Aşkar hiperglisemi varlığı haricinde bu testler başka bir gün tekrar edilip sonuçlar konfirme edilmelidir.

Tüm bu kriterlere bakılarak DM tanısı konulması için DM'yi düşündüren semptomları olan hastada glukoz değerinin, ölçüldüğü yere (kan, plazma, kapiller) göre düzeltilmesi gerekmektedir. Bu kriterlerde venöz kanda ölçülen kan şekeri düzeyine bakılarak tanı konulmaktadır. Tam kan, kapiller kan ve serumda bakılan kan şekeri düzeyi plazmada bakılan kan şeker düzeylerinden daha düşük saptandığı için, buralardan bakılan glukoz düzeyinin plazmada bakılan şeker düzeyine göre

düzeltilerek hesaplanması şarttır (28). Tam kan, kapiller kan ve serum glukoz düzeylerinin plazma glukozuna göre standardize edilmesi tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6: Kapiller kan ve serum glukoz düzeylerinin plazma glukozuna göre standardize edilmesi

1) Plazma glukoz (mg/dL)	$= 0.558 + (20.254 \times \text{tam kan glukoz (mg/dL)})/18$
2) Plazma glukoz (mg/dL)	$= 0.102 + (19.295 \times \text{kapiller kan glukoz (mg/dL)})/18$
3) Plazma glukoz (mg/dL)	$= -0.137 + (18.951 \times \text{serum glukoz (mg/dL)})/18$

Bu hesaplamalara göre, venöz plazmada 126 mg/dL ölçülen glukoz düzeyi, tam kanda 112 mg/dL’ye (- %11), kapiller kanda 118 mg/dL’ye (- %7), serumda ise 120 mg/dL’ye (- %5) karşılık gelmektedir (28).

Açlık plazma glukozu ve 75 gram OGTT sonuçlarına göre 2 ara kategori tanımlanmıştır:

- 1) Bozulmuş Açlık Glukozu (açlık plazma glukoz düzeyi: 5,6–6,9 mmol/L (100–125 mg/dL olması)
- 2) Bozulmuş glukoz toleransı (75 gram OGTT 2. saat plazma glukozunun 7,8–11,1 mmol/L (140–199 mg/dL arasında olması)

Her ne kadar Bozulmuş Açlık Glukozu veya Bozulmuş Glukoz Toleransı’na sahip bireyler diyabetik olarak sınıflandırılmasalar da, gelecekte Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli bir riske sahiptirler. 45 yaşın üstündeki tüm bireylere ve yaşı ne olursa olsun fazla kilolu olup (vücut kitle indeksi $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) en azından bir risk faktörü (sigara, ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü, ailede DM öyküsü vs.) taşıyanlara her 3 yılda bir açlık plazma glukozu kontrolü yapılması önerilmektedir.

2.1.7. DM'nin Komplikasyonları

Tip 2 DM'nin komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kronik komplikasyonları da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak incelemek mümkündür (29). Tablo 7 ve Tablo 8'de akut ve kronik komplikasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 7: DM Akut (metabolik) Komplikasyonlar

Hiperglisemik Komplikasyonlar	Hipoglisemik Komplikasyonlar
1) Hiperosmolar non-ketotik koma	1) Hipoglisemi
2) Diyabetik ketoasidoz	
3) Laktik asidoz	

Tablo 8: DM'nin kronik komplikasyonları

Oftalmolojik	Diyabetik retinopati, maküler ödem, iriste rubeosis (neovaskülarizasyon), glokom, katarakt
Renal	Proteinüri, son dönem böbrek yetmezliği, tip IV renal tübüler asidoz
Nörolojik	Distal simetrik polinöropati, poliradikülopati, mononöropati, otonom nöropati
Gastrointestinal	Gastroparezi, diyare, konstipasyon
Genitoüriner	Erektile disfonksiyon, kadın seksüel disfonksiyonu, vajinal kandidiyazis
Alt ekstremit	Ayak deformiteleri (çekiç ayak başparmağı, pençe ayak başparmağı, Charcot ayağı), ülserasyon, amputasyon
Dermatolojik	İnfeksiyonlar (follikülit, fronkülozis, sellülit), nekrobiyozis, zayıf yara iyileşmesi, ülser, gangren
Dental	Periodontal hastalık

2.1.7.1. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati, DM'li hastaların böbreklerinde görülen yapısal ve fonksiyonel bozukluklarla karakterize kronik mikrovasküler bir komplikasyondur. Yapısal bozukluklar arasında glomerüler hipertrofi, glomerüler bazal membran kalınlaşması, nodüler ve diffüz glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis sayılabilir (30).

Diyabetik nefropatide görülen fonksiyonel bozukluklar glomerüler hiperfiltrasyon, proteinüri, intraglomerüler ve sistemik hipertansiyondur (31). Diyabetik nefropatide ilk saptanan klinik bulgu mikroalbuminüridir ve 24 saatlik idrarda ölçülen albumin düzeyinin 30-300 mg arasında saptanması olarak tanımlanır (32).

2.1.7.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati, nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) ve proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olmak üzere ikiye ayrılır. NPDR'de patolojik bulgular sadece retinada saptanırken, PDR'de ise retinadaki lezyonların yanında intravitreal lezyonlar da görülmektedir. Diyabetin süresi ne kadar uzun ve regülasyonu ne kadar kötüyse retinopatinin görülme sıklığı ve şiddeti de o kadar fazla olmaktadır. Diyabetik retinopatide en duyarlı tanı yöntemi floresan anjiyografidir (33). Görülme sıklığı hastalığın süresi ile orantılı olarak artmaktadır.

2.1.7.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonudur. Vücudun herhangi bir sistemini tutabilir. En sık distal simetrik duysal polinöropati şeklinde ortaya çıkar. Özellikle alt ekstremiteleri tutan distal-simetrik duysal polinöropati, infeksiyon ve iskemi ile birlikte en önemli ayak amputasyonu nedenidir. Son yıllarda Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (34).

2.1.8. Glikolize Hemoglobin (HbA1c)

Ölçümden önceki ortalama 3 aylık glukoz kontrolünü yansıtır. Bu testi yaptırmak için hastanın aç olması gerekmez. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) çalışmasında kullanılan ‘yüksek performanslı likid kromatografi’ (HPLC) yöntemine göre normal sınırlar %4,0-6,0 (20-42 mmol/mol) arasındadır. DCCT çalışmasına göre standardize edilmiş bu yöntemde HbA1c’nin non-diyabetik üst sınırı %6,0 (42 mmol/mol)’dır (ortalama %5,9 + 2 standart sapma). HbA1c’nin %50’si son bir ayda, %30’u ölçümden önceki ikinci ayda ve geri kalan %20’si ölçümden önceki üçüncü ayda oluşan glisemik değişiklikleri yansıtır. HbA1c arttıkça açlık gliseminin katkısı daha çok artar. Buna karşılık HbA1c normale yakınsa tokluk glisemisinin katkısı daha ön plandadır.

Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (IFCC)’nin önerisi ile önümüzdeki yıllarda, dünya genelinde HbA1c’nin halen kullanılmakta olan ‘%’ yerine, ‘mmol/mol’ birimi ile ifade edilmesine geçilmesi düşünülmektedir. Bu nedenle bazı ülkelerde, laboratuvarların sonuç raporlarında her iki birimin birlikte verilmesine başlanmış ve önümüzdeki birkaç yıl içinde yalnızca ‘mmol/mol’ biriminin kullanılmasına geçilmesine karar verilmiştir.

HbA1c’nin ‘mmol/mol’ birimi ile ifade edilmesi için geliştirilen formül şu şekildedir:

$$\text{IFCC-A1C (mmol/mol)} = [\text{DCCT-A1C (\%)} - 2.15] \times 10.929$$

Alışlagelmiş olarak ‘%’ ile ifade edilen HbA1c’nin ideal hedef olan %6,5’in, yeni birim ile karşılığı 48 mmol/mol, kabul edilebilir hedef olan %7’nin karşılığı 53 mmol/mol ve non-diyabetik referans sınır olan %4,0-6,0’nın yeni birim ile karşılığı ise 20-42 mmol/mol’dür (35).

2.1.9. Prognoz

İyi ve etkin bir takip ile DM ilişkili komplikasyonların morbidite ve mortalitesi büyük oranda azaltılabilir. Diyabetik nefropati için rutin idrar analizi yapılmalıdır. Proteinüri saptanırsa 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı incelenmeli ve mikroalbuminüri düzeyi saptanmalıdır.

DM komplikasyonlarını önlemek için hedefler proteinürinin anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılarak tedavi edilmesi, kan basıncı kontrolü (proteinüri varsa <125/75, proteinüri yoksa <130/80mmHg), ve dislipidemi tedavisidir [LDL<2,6 mmol/L (<100 mg/dL), HDL >1,1 mmol/L (>40 mg/dL) erkeklerde ve >1,38 mmol/L (50 mg/dL) kadınlarda, trigliserid <1,7 mmol/L (<150 mg/dL)]. Kırk yaşın üstündeki tüm diyabetik hastalara statin başlanmalı, kardiyovasküler (KV) hastalık eşlik ediyorsa LDL hedefi <1,8 mmol/L (70 mg/dL) olmalıdır (36).

2.1.10. Tip 2 DM Tedavisi

Optimal bir DM tedavisi iyi bir plazma glukoz kontrolünden daha fazlasını gerektirir. Özellikle hastalara beslenme, egzersiz ve kullandığı antidiyabetik ilaçlar hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Hedef HbA1c seviyesi %7'nin altı olsa da hastaya ait özellikler de (yaş, tedaviye uyabilme kapasitesi, eşlik eden diğer tıbbi sorunlar) dikkate alınarak hedef belirlenmelidir. Yoğun tedavi uzun dönem komplikasyonları azaltsa da daha ağır ve daha sık hipoglisemilere yol açabilmektedir. Açlık plazma glukozunda hedef 3,9–7,2 mmol/L (70–130 mg/dL) iken tokluk plazma glukozunda hedef <10,0 mmol/L (<180 mg/dL) olmalıdır (36).

Tip 2 DM saptanan hastalar diyet ve egzersizle tedavi edilebileceği gibi tedaviye oral antidiyabetik ilaçlar ve/veya insülin de eklenebilir. Başlangıçta metformin tedavisi ile başlamak daha uygundur. Çünkü metformin, etkin, yan etki profili iyi bilinen ve düşük maliyetli bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Metformin monoterapisinin kiloda hafif azalma, lipid profilinde bir miktar düzelme, kanser riskinde azalmaya neden olması ve hipoglisemi riskinin düşük olması gibi yararları mevcuttur (37).

Renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, asidoz, karaciğer hastalıkları, ciddi hipoksi durumlarında kontrendike olan metformin tedavisine ayrıca, radyokontrast ajan kullanımı varlığında da geçici bir süre ara verilmelidir.

Yeterli kontrol sağlanamadığında, metformine ikinci bir oral antidiyabetik ajan eklenebilir. İnsülin miktarı azaldığında ise kısa ve uzun etkili insülinler tedaviye eklenmelidir. Günlük uzun etkili insülin ihtiyacı $>1\text{U/kg}$ olan hastalarda insülin duyarlılığını artırıcı bir ilaç (metformin veya tiazolidinedion) kullanılmalıdır. ADA ve Avrupa Diyabet Çalıştay Birliği, Tip 2 DM'li hastalardaki kan şekere regülasyonu için tanı konulur konulmaz yaşam tarzı değişikliğinin (beslenme, egzersiz) yanında metformin tedavisinin başlanmasını da önermektedir (37).

2.1.10.1. Beslenme

Amerikan Diyetisyenler Birliği ve ADA, Tip 1 ve Tip 2 diyabetlilerin tanıyı izleyen ilk bir ay içinde, GDM olgularının ise tanıyı izleyen ilk hafta içinde, mümkünse diyabet ekibinde bulunan bir diyetisyene sevk edilmesini önermektedir. Prediyabetli veya diyabetli hastalara bireyselleştirilmiş Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) uygulanmalıdır. Beslenme eğitimi prediyabetli veya diyabetli kişinin bireysel gereksinimlerine, gerekli değişiklikleri yapabilirlik durumuna, değişime istekliliğine duyarlı olmalıdır (38). Obezitenin insülin rezistansı üzerine olan etkilerinden dolayı, aşırı kilolu veya şişman hastalarda kilo vermek ve diyet gibi yaşam şekli değişiklikleri tedavinin önemli bir parçasıdır (39).

2.1.10.2. Egzersiz

Mevcut komplikasyonlara adapte edilerek planlanmış düzenli fizik aktivite tüm diyabetli hastalara önerilir. Böyle bir program genel sağlık yararları ve kilo kaybını kolaylaştırması bakımından önemlidir. Düzenli fiziksel aktivite insülin direncini azaltır ve yüksek riskli kişilerde Tip 2 DM'yi önler. Egzersizin risklerini azaltmak için egzersiz öncesinden başlayarak egzersiz sırasında ve sonrasında emniyet ilkelerine dikkat edilmelidir (40). En az sekiz hafta süreyle orta düzeyde yapılan egzersizin Tip 2 DM tanılı hastalarda Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nde anlamlı bir azalma olmadan HbA1c'yi %0,66 azalttığı gösterilmiştir (41). Dolayısıyla Tip 2 DM tanısı olan hastaların maksimum kalp atım hızının %50-70'ine ulaşmalarına izin verecek şekilde haftada en az 2,5 saatlik orta yoğunlukta aerobik egzersiz yapmaları tavsiye edilmektedir (42).

2.1.10.3. İlaç Tedavisi

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçlar etki mekanizmalarına göre insülin salgılatıcı ilaçlar, insülin duyarlılığını artıran ilaçlar, glukoz emilimini yavaşlatan ilaçlar ve insülin olmak üzere dört ana grupta incelenmektedir.

2.1.10.3.1. İnsülin Salgılatıcı İlaçlar (Sekretegoglar)

Bu grupta pankreas β -hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler (SU) ve etki mekanizması SU'lere benzeyen, ancak etki süresi daha kısa olan glinidler (GLN) yer alır (43). Primer etkilerini insülin salınımını artırarak gösteren sekretegoglar ayrıca karaciğerde glukoneogenezi artırıp kas ve yağ dokusu gibi insülinin etki ettiği periferik dokularda glukoz girişini artırarak da etki gösterirler.

2.1.10.3.2. İnsülin duyarlılığını artıranlar

Bu grupta biguanidler (metformin) ve tiazolidinedionlar (rosiglitazon, pioglitazon) bulunmaktadır. Biguanidler karaciğerde, tiazolidinedionlarsa daha ziyade yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılığını artırır.

Metformin günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır ve özellikle yeni tanı konulmuş obez Tip 2 DM hastalarında tanı anında diyet ve yaşam şekli değişikliğiyle birlikte hemen başlanması önerilmektedir (44). Metformin, temel olarak karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi azaltıp insülin duyarlılığını artırarak etki göstermektedir (45). En sık görülen yan etkileri bulantı, iştahsızlık, hazımsızlık, şişkinlik, ağızda metalik tat gibi gastrointestinal irritasyonla ilgili semptomlardır (46). Öte yandan metformin kullanımının az bilinen ve çoğu kez de göz ardı edilen komplikasyonu vitamin B12 malabsorbsiyonudur (47).

2.1.10.3.3. Glukoz Emilimini Azaltan İlaçlar

Bu grupta, akarboz gibi alfa glikozidaz enzimini inhibe edip barsaklardan glukoz uptake'ini azaltan ilaçlar yer almaktadır. Barsaktan glukoz absorpsiyonunu engeller. Bu grup ilaçlar tokluk hiperglisemisinin tedavisinde etkilidir ancak gastrointestinal yan etkileri, uzun süreli kullanımlarını sınırlamaktadır (48).

2.1.10.3.4. İnsülin

Klasik Tip 1 Diyabetes Mellitus, hiperglisemik aciller (DKA, HHD), bazı durumlarda Tip 2 Diyabetes Mellitus ve diyet ile kontrol altına alınamayan GDM hastalarında insülin kullanım endikasyonu vardır. İnsülin, glukozun hücre içine girişini sağlayıp glikojen depolanmasını artırır ve hepatik glukoz çıkışını azaltarak kan şekerini düşürür (49).

Tip 2 DM tedavisinde kullanılan ilaçlar (insülin preparatları ve oral antidiyabetikler), günlük kullanım dozları, etki süreleri ve pik zamanları tablo 9 ve tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 9 : İnsülin preparatları ve etki süreleri

İNSÜLİN PREPARATLARI	Aktivasyon Zamanı		
	Etki başlama zamanı,saat	Pik zamanı, saat	Etki Süresi,saat
Kısa etkililer			
Aspart	<0.25	0.5–1.5	3–4
Glulisin	<0.25	0.5–1.5	3–4
Lispro	<0.25	0.5–1.5	3–4
Regüler	0.5–1.0	2–3	4–6
Uzun etkililer			
Detemir	1–4	-	24
Glargine	1–4	-	24
NPH	1–4	6–10	10–16
İnsülin kombinasyonları			
75/25–75% protamine lispro, 25% lispro	<0.25	1.5 st	10–16
70/30–70% protamine aspart, 30% aspart	<0.25	1.5 st	10–16
50/50–50% protamine lispro, 50% lispro	<0.25	1.5 st	10–16
70/30–70% NPH, 30% regular	0.5–1	Dual	10–16
<i>Kaynak: Adapted from JS Skyler: Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.</i>			

Tablo 10 : Oral antidiyabetikler ve günlük dozları

ORAL ANTİDİYABETİKLER	Günlük Doz, mg	Doz aralığı
Biguanide		
Metformin	500–2500	1–3
Sülfonilüreler		
Glimepiride	1–8	1
Glipizide	2.5–40	1–2
Glipizide (ext. release)	5–10	1
Glyburide	1.25–20	1–2
Glyburide (micronized)	0.75–12	1–2
Non-sülfonilüre sekretagoglar		
Repaglinide	0.5–16	1–4
Nateglinide	180–360	1–3
A-Glukozidaz inhibitörleri		
Akarbose	25–300	1–3
Miglitol	25–300	1–3
Tiazolidinedionlar		
Pioglitazone	15–45	1
DPP-IV inhibitörleri		
Sitagliptin	100	1
Vildagliptin	50–100	1

2.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülinin hedef dokularda metabolik etkilerini gösterememesi, hedef doku hücrelerinin insüline duyarlılığının azalması, kanda olması gereken belli kan şekeri düzeylerine göre anormal seviyede insülin bulunması olarak tarif edilebilmektedir (26,50,51). İlk kez 1936'da Himsworth ve Kerr tarafından yapılan çalışmada, obez ve diyabet tanısı olan hastalara ağızdan glukoz verilmiş, verilen gukoza göre kan şekerini dengelemek için hastalara insülin uygulanmış ama yapılan insüline göre beklenen kan glukoz düşüşü sağlanamamış ve bu tablo araştırmacılar tarafından “insülin insensitivitesi” olarak tanımlanmıştır (52). İnsülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir.

İnsülin direncini saptamak için özellikle klinik çalışmalarda kullanılan birçok test bulunmaktadır ancak günlük pratikte kullanımları sınırlıdır. Çoğunlukla hastanın klinik bulguları ve açlık insülin düzeyi ile insülin direnci hakkında karar verilir. Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-İR) (açlık kan şekeri x açlık insülini / 405) en çok kullanılan hesaplama yöntemidir. HOMA-İR >2,5 olması durumunda insülin direncinden söz edilmektedir. İnsülin direncini saptamak için HOMA-İR yönteminin haricinde Hiperinsülinemik Öglisemik Klamp Testi (2 saat süren, hastaya aynı anda intravenöz (İV) insülin ve glukoz verilerek yapılan bir test) ve Modifiye İnsülin Sekresyon Testi (2 saat süren, hastaya aynı anda İV oktreotid, insülin ve glukoz verilerek yapılan bir testtir) de kullanılabilmektedir.

2.3. Vitamin B12 Eksikliği

2.3.1. Vitamin B12 (Kobalamin)

Vitamin B12, 1948 yılında keşfedilen, korin halkası içine girmiş kobalt atomundan meydana gelen, porfirine benzeyen, insanlarda sentezlenemeyen ve bu nedenle diyetle günlük 2,5 µg alınması gereken kompleks bir bileşiktir (53). Gebelerde günlük vitamin B12 ihtiyacı ortalama 6 µg'dır (54). Vitamin B12, böbrek, karaciğer, kalp gibi sakatatlarda fazla miktarda bulunmakta ve suda çözünmektedir (55).

Organizmada birçok rolü olan vitamin B12, özellikle homosistein metabolizmasında kofaktör olarak görev alıp homosistein seviyelerini azaltmakta ve homosisteineminin özellikle kardiyovasküler yan etkileri olmak üzere sistemik etkilerini de azaltmaktadır. Diğer taraftan vitamin B12 sinir hücrelerinin gelişmesi ve rejenerasyonunda da önemli rol almakta ve dolayısıyla eksikliğinde parestezi, unutkanlık gibi nörolojik semptomlar görülmektedir.

2.3.2. Vitamin B12 Metabolizması

Gıdalarla alınan vitamin B12, sindirim sisteminde mideden geçerken, mide asidi ve pepsin tarafından serbest forma dönüştürülür. Sonrasında midede ‘gastrik R proteini’ (haptokorin) ile birleşerek bir kompleks oluşturur. Daha sonra duodenumda pankreatik proteazlar tarafından ‘R proteini’nden ayrılıp intrinsek faktörle (İF) birleşir. İntrinsek faktör, midedeki parietal hücrelerden sentezlenen 50 kDa ağırlığında bir glikoproteindir. İF ile kompleks halde bulunan vitamin B12 terminal ileuma geldiğinde barsak hücresi yüzeyinde bulunan İF reseptörlerine bağlanarak intraselüler ortama geçer.

İnce barsakta serbest hale gelen vitamin B12 başka bir taşıyıcı protein olan transkobalamin II (TC) ile birleşmektedir. Vitamin B12'nin transkobalamin II ile yaptığı bu komplekse ‘Holotranskobalamin’ (holoTC) adı verilir. Transkobalamin II, vitamin B12'nin metabolik olarak aktif olan şeklidir (56). Kan dolaşımında var olan vitamin B12 formlarının yaklaşık %90'ı değişik taşıyıcı proteinlerle kompleks oluşturmaya karşın intraselüler ortama geçen yegane form holoTC'dir (57). Vücuttan temel olarak safra ile atılmakla birlikte az bir kısmı da idrarla atılmaktadır (55). Vitamin B12'nin değişik formları değişik enzimlerin kofaktörlüğünü yaparak vücutta önemli görevleri yerine getirmektedir. Örneğin, ‘dezoksiadenozilkobalamin’ formu ‘L-metil-malonil-KoA mutaz’ enziminin kofaktörü olarak görev alıp L-metilmalonil-KoA'yı süksinil-KoA'ya çevirmektedir. Yine vitamin B12'nin diğer bir formu olan ‘metilkobalamin’, ‘metionin sentaz’ enziminin kofaktörü olup 5-metil tetrahidrofolat'tan metionin sentezlemektedir.

Dolayısıyla vitamin B12 eksikliğinde metilmalonikasit (MMA) ve homosistein seviyeleri artmakta ve vitamin B12'nin bu metabolitlerinin artışına bağlı olarak komplikasyonlar gelişmektedir (58).

2.3.3. Vitamin B12 Eksikliği Tanısı

Vitamin B12 eksikliğinin etyolojisinde birçok faktör rol oynar. Pernisiyöz anemi gibi otoimmün nedenlere bağlı olarak gelişebileceği gibi diyetle alım azlığı, atrofik gastrit, malabsorbsiyon, alkol ve ilaç kullanımı gibi durumlara bağlı olarak da meydana gelebilir. Vitamin B12 eksikliğinin erken ve güvenilir bir şekilde tanısının konulması, eksikliğe bağlı oluşabilecek komplikasyonların ve özellikle de nörolojik sekellerin önlenmesinde büyük bir öneme sahiptir. Vitamin B12 eksikliği tanısı için günümüzde geçerli olan test serum total vitamin B12 konsantrasyonunun ölçümüdür.

Vitamin B12, kanda %10-30 oranında TC II'ye ve büyük çoğunluğu; yaklaşık %70-90'ı haptokorine (HC) bağlı olarak taşınmaktadır. HC'nin fonksiyonu tam olarak bilinmese de vitamin B12'nin hepatik transportunda görev aldığı sanılmaktadır (56). HC ve TC'nin genetik eksiklikleri saptanabilmektedir. TC'nin genetik eksikliği daha sık görülüp, vitamin B12 eksikliğine bağlı hematolojik ve nörolojik bulgular ile seyretmektedir. Halbuki, HC'nin genetik eksikliğine bağlı ciddi komplikasyonlar görülmemektedir (59,60).

Vitamin B12 eksikliğinin saptanmasında en maliyet etkin yöntem total vitamin B12 düzeyinin saptanmasıdır. Ancak, dolaşımda yaklaşık %70-90'ı HC'e bağlı olduğu için bu testin spesifite ve sensitivitesi düşüktür (61).

2.4. Metformin Kullanımı ile Serum Vitamin B12, Holotranskobalamin ve Homosistein Arasındaki İlişki

Yapılan çalışmalarda, metformin tedavisi alan Tip 2 DM tanılı hastalarda yaklaşık %14-30 arasında vitamin B12 malabsorbsiyonu geliştiği gösterilmiştir (62,63). Lin ve ark. (64) tarafından 2004'de yayınlanan bir vakada 6 yıl metformin tedavisi alan Tip 2 DM'li bir hastada, başka etyolojik bir nedene bağlanamayan hiperhomosisteinemi ve neticesinde gelişen derin ven trombozu tespit edilmiş ve bu durum vitamin B12 eksikliğine bağlanmıştır.

Yine 2006'da Çin'de yapılan bir çalışmada metformin kullanım süresi ve dozu ile vitamin B12 eksikliği arasında korelasyon saptanmıştır (65). Hatta, Wulffele ve ark. (66) tarafından 353 Tip 2 DM hastası ile yapılan çalışmada, ortalama dört ay gibi kısa zamanlı metformin tedavisinde bile vitamin B12 düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu dikkati çekmiştir.

Eskiden metforminin bağırsak motilitesini etkileyerek veya intestinal glukoz düzeyini artırarak bağırsaktaki bakteri kolonizasyonunu artırdığı ve böylece vitamin B12 malabsorbsiyonu yaptığı sanılmaktaydı (67). Ancak günümüzde, metforminin ince bağırsaktaki kalsiyum bağımlı membran fonksiyonlarını bozarak vitamin B12 eksikliği yaptığı düşünülmektedir (68). Bauman ve ark. yaptığı çalışmada, oral kalsiyum replasmanının metformin ilişkili vitamin B12 malabsorbsiyonunu düzelttiğinin gösterilmesi bu düşüncayı desteklemektedir (69).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi:

Çalışmamıza, Ekim 2012 ile Temmuz 2013 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları A.D polikliniğine başvuran ve İç Hastalıkları servisinde yatan, Tip 2 DM tanısı olup metformin kullanan 30 hasta, Tip 2 DM tanısı olup metformin dışı antidiyabetik kullanan 30 hasta ile komorbid hastalığı olmayan 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 90 gönüllü alındı. Metformin kullanan gruptaki tüm hastalar günde 2 gr metformin kullanmaktaydı. Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 27/09/2012 tarih ve B.30.2.ABÜ.0.20.05.04-050.01.04-400 sayılı onayıyla yapıldı. İç Hastalıkları polikliniğine başvuran hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp ilaç kullanım öyküleri sorgulanarak alınan bilgiler tarafımızca oluşturulan formlara dolduruldu. Çalışma kriterlerine uyan hastalara çalışmayla ilgili bilgi verilip aydınlatılmış onamları alınarak hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların sistolik ve diyastolik tansiyon ve nabız bilgileri kaydedildi. Boy, kilo, bel çevresi ve Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ölçümleri yapıldı.

3.2. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

HbA1c $\geq$ %6,5 olan Tip 2 DM'li hastalar ve daha önceden bilinen vitamin B12 eksikliği olmayanlar çalışmaya dahil edildi.

3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

Gebeler, vitamin B12 eksikliği yapan durumlara sahip olanlar (Pernisyöz anemi, proton pompa inhibitörü kullanımı öyküsü, mide ve bağırsak cerrahisi öyküsü, atrofik gastrit, malabsorbsiyon sendromları, sigara, alkol kullanımı v.b), malign hastalığı olanlar, vitamin B12 eksikliği nedeniyle tedavi almış olan hastalar ve hipotiroidisi olanlar çalışmaya alınmadı.

3.4. Biyokimyasal Ölçümler

Hastaların kanları en az 8 saatlik açlık sonrası sabah 08:30 ile 12.00 aralarında alındı. Alınan kanlardan hastaların rutin tetkikleri (hemogram, ALT, kreatinin, HbA1c, AKŞ) ve vitamin B12 için de serum ayrıldı. Hemogram ölçümü için alınan yaklaşık 4 cc kan EDTA'lı tüpe konularak '*Elektrikseİ İmpedens ve Laser yöntemi*' ile ölçüldü. ALT, kreatinin, HbA1c; '*Kalorimetrik yöntemle*' vitamin B12 düzeyleri ise '*Elektro Kemmin İmmün Assay*' yöntemiyle (ROCHE COBALT e 601) ölçüldü. Laboratuvarımızın vitamin B12 için normal referans aralıkları 191-663 pg/ml idi.

3.5. Diğer Ölçümler

Vücut Kitle İndeksi (VKİ), 'Quetlet indeksi' kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünmesi (kilo/boy²) ile hesaplandı. DSÖ sınıflamasına göre aşırı kilo için >25-29,9 kg/m², şişmanlık için >30 kg/m² olarak kabul edildi. Hastaların boy, bel çevresi 'cm' cinsinden ölçülürken, kilo 'kg', yaş ise 'yıl' cinsinden belirlendi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler SPSS 15.0 programına bilgisayar ortamında kaydedilerek değerlendirme yapıldı. Homojen dağılım gösteren kilo, VKİ, hemoglobin gibi değerler 'mean± standart sapma' şeklinde kaydedilirken; yaş, bel çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, AKŞ, vitamin B12 düzeyleri gibi non homojen dağılım gösteren parametrelerse 'median (minimum-maximum)' şeklinde kaydedildi. Gruplar arası farklılığın tespitinde homojen dağılım gösteren parametrelerde 'ANOVA' testi kullanılırken, non homojen dağılım gösteren parametrelerdeyse 'Kruskal-Wallis' testi kullanıldı. P <0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizi amacıyla 'Pearson' ve 'Specimen' korelasyon analiz testleri kullanıldı. 4 yıldan az metformin kullananlarla 4 yıl ve daha fazla metformin kullananlar arasındaki farklılıklar, homojen dağılım gösteren parametreler için 't testi', nonhomojen dağılım gösteren parametreler için 'Man-Whitney-U' testi kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca verilerin homojen yada nonhomojen dağılımları 'Shapiro Wilk' testiyle de bakıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, Tip 2 DM tanısı olan ve metformin kullanan 30 hasta, Tip 2 DM tanısı olan ve metformin dışı antidiyabetik kullanan 30 hasta ve komorbid hastalığı olmayan 30 kontrol grubu alındı. Hastaların yaş, boy, kilo, bel çevresi, VKİ, sistolik ve diyastolik tansiyon, nabız, hemoglobin, hemotokrit, WBC, PLT, ALT, kreatinin, AKŞ, vitamin B12 düzeylerine bakıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek için homojen dağılım gösteren parametrelere (kilo, hemoglobin, hemotokrit, VKİ) ANOVA testi, homojen dağılım göstermeyen parametrelere (Yaş, bel çevresi, sistolik tansiyon, diyastolik tansiyon, nabız, WBC, PLT, kreatinin, ALT, AKŞ, vitamin B12) Kruskal-Wallis testi uygulandı.

Metformin kullanan hastalarda yaş ortalama 56,5 (38-75), metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 53,5 (25-81) ve kontrol grubundaysa 51 (39-83) yıl olarak saptandı (Tablo 11). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Metformin kullanan hastalarda vücut ağırlığı $79\pm 11,37$ kg, metformin dışı antidiyabetik kullananlarda $80,9\pm 15,6$ kg, kontrol grubundaysa $77,3 \pm 10,4$ kg olarak bulundu. Gruplar arasında vücut ağırlığı açısından da anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Bel çevresi metformin kullanan hasta grubunda ortalama 91 cm (78-104), metformin dışı antidiyabetik kullanan grupta 88,5 cm (75-120), kontrol grubundaysa 88 cm (76-102) idi. Gruplar arasında bel çevresi bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

VKİ, metformin kullanan hastalarda $27,8\pm 3,87$ kg/m², metformin dışı antidiyabetik kullananlarda $28,2\pm 5,1$, kontrol grubundaysa $26,8\pm 2,82$ kg/m² idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Sistolik tansiyon metformin kullanan hastalarda ortalama 125 mmHg (110-140), metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 120 mmHg (110-130), kontrol grubundaysa ortalama 120 mmHg (110-130) olarak bulundu. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında sistolik tansiyon bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Diyastolik tansiyon (metformin kullanan hastalarda ortalama 80 mmHg (70-80), metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 80 mmHg (70-80), kontrol grubunda 80 mmHg (70-80)) ve nabız (metformin grubunda ortalama 76/dk (72-82), metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 76/dk (72-82), kontrol grubunda 76/dk (72-84)) açısından da gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (her ikisi için de $p>0.05$).

Gruplar arasında hemoglobin(HGB) (metformin grubunda $13,7\pm1,61$ gr/dl, metformin dışı antidiyabetik kullananlarda $13,7\pm1,7$ gr/dl, kontrol grubunda $13,4\pm2$ gr/dl), hemotokrit [metformin grubunda $\%41,6\pm4$, metformin dışı antidiyabetik kullananlarda $\%41,2\pm2$, kontrol grubunda $\%40,7\pm5,4$], WBC [metformin grubunda ortalama 7000 (5000-12000) /mm³, metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 7450 (4100-11000)/mm³, kontrol grubunda 6600 (2800-9500)/mm³] ve platelet sayısı(PLT) [metformin grubunda ortalama 261500 (156000-525000)/mm³, metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 270000 (146000-474000)/mm³, kontrol grubunda 263000 (154000-902000)/mm³] bakımından anlamlı fark yoktu (hepsi için $p>0.05$) (Tablo 12).

Gruplar, kreatinin [metformin grubunda ortalama 0,82 mg/dl (0,65-1,5), metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 0,79 mg/dl (0,6-1,8), kontrollerde 0,78 mg/dl (0,53-1,1)] ve ALT [metformin grubunda ortalama 18 U/L (8-90), metformin dışı antidiyabetik kullananlarda ortalama 24,5 U/L (9-208), kontrol grubunda 18,5 U/L (8-50)] değerleri açısından kıyaslandığında da anlamlı fark saptanmadı (her ikisi için de $p>0.05$).

Metformin grubunda ortalama 149 mg/dl (97-342) olan açlık kan şekeri, metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 166 mg/dl (124-315), kontrol grubundaysa 90 mg/dl (78-180) olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Vitamin B12 seviyesi metformin kullanan hastalarda ortalama 154 pg/ml (63-355), metformin dışı antidiyabetik kullananlarda 278 pg/ml (119-753), kontrol grubunda 271 pg/ml (110-563) idi. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Metformin kullanan toplam 30 hastanın 22'sinde (%73,3) vitamin B12 seviyesi 200 pg/ml'nin altında saptandı. Metformin kullanan Tip 2 DM tanısı olan gruptaki hastalar metformin kullanım sürelerine göre de tekrar karşılaştırıldı (Tablo 13). Bu gruptaki 30 hasta, metformin kullanımı 4 yıldan az veya 4 yıl ve daha fazla kullananlar olarak iki gruba ayrıldı. 4 yıldan daha az süre metformin kullanan 11 hasta, 4 yıl ve daha uzun süre metformin kullanan 19 hasta vardı. Bu iki grubun vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı.

Metformin kullanım süresi 4 yıldan az olanların ortalama vitamin B12 düzeyi 244 ± 72 pg/ml saptanırken, metformin kullanım süresi 4 yıl ve daha fazla olanların ortalama vitamin B12 düzeyi $133 \pm 32,4$ pg/ml saptandı ($p=0.001$). Diğer taraftan metformin kullanımının diğer parametreler üzerine etkisine de bakıldı.

Metformin kullanımıyla vitamin B12 eksikliği arasında anlamlı ilişki saptanırken ($p<0.001$), metformin kullanımıyla diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca 4 yıldan az metformin kullanmakla 4 yıl ve daha fazla metformin kullanmanın kan parametreleri üzerine etkisine bakıldı. 4 yıl ve daha fazla metformin kullanmakla vitamin B12 düzeyleri arasında negatif ilişki saptanırken ($p=0.001$), diğer parametrelerle anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p>0.05$). Öte yandan yaşla birlikte vitamin B12 eksikliği gelişimi arasında da anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0.014$).

Tablo 11. Hasta Grubunun Demografik Özellikleri

Parametreler	Metformin Grubu(n=30)	Metformin dışı DM grubu(n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P
Yaş (yıl)*	56,5 (38-75)	53,5 (25-81)	51 (39-83)	>0.05
Belçevresi(cm)*	91 (78-104)	88,5 (75-120)	88 (76-102)	>0.05
Kilo (kg)**	79 ($\pm 11,37$)	80,9 ($\pm 15,6$)	77,3 ($\pm 10,4$)	>0.05
VKİ (kg/m^2)**	27,8 ($\pm 3,87$)	28,2 ($\pm 5,1$)	26,8 ($\pm 2,82$)	>0.05

* Median (minimum- maximum) ** Ortalama $\pm$ standart sapma

Tablo 12. Hasta Grupları arasında kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Metformin grubu (n=30)	Metformin dışı ilaç grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	P
HGB (gr/dL)*	13,7 ± 1,61	13,7 ± 1,7	13,4 ± 2	0.75
WBC(10³/mm³)*	7 (5-12)	7,45 (4,1-11)	6,6 (2,8-9,5)	0.17
PLT(10³/mm³)*	261,5(156-525)	270 (146-474)	263 (154-902)	0.80
Kreatinin(mg/dL)*	0,82 (0,65-1,5)	0,79 (0,6-1,8)	0,78 (0,5-1,1)	0.57
ALT(U/L)*	18 (8-90)	24,5 (9-208)	18,5 (8-50)	0.09
AKŞ (mg/dL)*	149 (97-342)	166 (124-315)	90 (78-180)	<0.001
Vitamin B12 Ort. (pg/mL)**	154 (63-355)	278 (119-753)	271 (110-563)	<0.001

* Median (minimum- maximum) ** Ortalama ± standart sapma

Tablo 13. Metformin kullanım süresiyle Vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki

	4 yıldan az kullananlar (n=11)	4 yıl ve daha çok kullananlar (n=19)	P
Vitamin B12 düzeyi (pg/ml)	244 ± 72	133 ± 32,4	0.001

* Ortalama ± standart sapma

5. TARTIŞMA

Metformin kullanan ve kullanmayan diyabetikler ve sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptığımız bu çalışmada, metformin kullanımında vitamin B12 eksikliği olduğunu saptadık. Vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek diğer durumlar ekarte edildiğinde metformin kullanımıyla vitamin B12 eksikliği arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik.

Metformin kullanan toplam 30 hastanın 22'sinde (%73,3) vitamin B12 düzeyi 200 pg/ml'nin altındaydı. Serum vitamin B12 düzeyinin 200 pg/ml'den az olması durumunda vitamin B12 eksikliğinden söz edilmektedir. Metformin kullanım süresi 4 yıl ve daha fazla olanlarla (n=19), metformin kullanım süresi 4 yıldan az olanlar (n=11) karşılaştırıldığında bu iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Neticede metformin kullanımının vitamin B12 eksikliğiyle sonuçlanabileceğini saptadık. Ayrıca, metformin kullanan gruptaki tüm hastalar aynı dozda metformin kullanmasına rağmen, metformin kullanım süresindeki uzama ile vitamin B12 eksikliği gelişme ihtimalinin artacağını da göstermiş olduk.

Yetişkinlerde vitamin B12 eksikliğinin en sık nedenleri besinlerdeki vitamin B12'nin malabsorbsiyonu ve pernisiyöz anemidir. Andr s ve ark.'nın kanıtlanmış vitamin B12 eksikliği olan 200'den fazla hasta üzerinde yaptığı çalışmada, hastaların %60-70'inde vitamin B12 malabsorbsiyonu, %15-20'sindeyse pernisiyöz anemi saptanmıştır (70). Ting ve ark.'nın vitamin B12 seviyesi ≤ 150 pmol/L (ortalama 110 ± 30 pmol/L) olan ve metformin kullanan 155 hasta ile vitamin B12 seviyeleri ortalama 344 ± 244 pmol/L olan 310 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, metformin kullanım süre ve dozuyla vitamin B12 eksikliği arasında istatistiksel ve klinik olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır. Öte yandan yine aynı çalışmada, metformin kullanım süresi 3 yıldan az olanlar ile 3 yıl ve daha çok olanlar arasında vitamin B12 düzeyleri açısından da anlamlı fark bulunmuştur (65).

Bauman ve ark.'nın metformin kullanan 14 hasta ile (ortalama vitamin B12 düzeyleri 400 ± 119 pg/ml), 7 kişilik kontrol grubunu (ortalama vitamin B12 düzeyleri 335 ± 120 pg/ml) kıyasladıkları çalışmada, hastaların başlangıç vitamin B12 düzeyleri arasında fark bulunmamışken, 3 aylık metformin tedavisinden sonra metformin alan 14 hastanın 12'sinin vitamin B12 seviyelerinde anlamlı düşme görülmüştür (ortalama vitamin B12 düzeyleri 282 ± 24 pg/ml).

Hatta yine aynı çalışmada, 3 aylık tedavi sonrasında metformin alan grubun serum vitamin B12 düzeyleri, kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (69). Liu ve ark., 82 yaşında non vejeteryan, 20 yıldır Tip 2 DM tanısı olan ve uzun zamandır 2x1 gr metformin ve famotidin 1x20 mg kullanan kadın hastada gelişen motor duyu ve kognitif bozukluklar sebebiyle bakılan serum vitamin B12 seviyesini 97 pmol/L saptamışlardır. Hastanın tablosunu açıklayacak başka etyolojik sebep bulunmadığından, oluşan nörolojik tablonun vitamin B12 eksikliğine bağlı subakut kombine dejenerasyona bağlı olduğunu bildirmişler, metformin tedavisinin kesilip vitamin B12 replasmanı yapılmasının ardından da hastada klinik tablonun düzeldiğini saptamışlardır (71).

Yine Liu ve ark. tarafından bildirilen diğer bir vakada, 2 yıldır diyaresi, 8 yıllık metformin kullanım öyküsü olan Tip 2 DM tanılı bir hastanın vitamin B12 düzeyi 125 pmol/L saptanmış. Yapılan Schilling testinde intestinal malabsorbsiyon saptanmış ve metformin tedavisinin kesilip vitamin B12 replasmanı yapıldığında, klinik tablonun düzeldiği gösterilmiştir (71). Wulffele ve ark. 196 metformin kullanan ve 194 kontrol grubu üzerinde çift kör plasebo kontrollü çalışma yapmışlardır. 16 hafta boyunca metformin kullanan grupta, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında homosistein düzeylerinde %4 artma, folat düzeylerinde %7, vitamin B12 düzeylerindeyse %14 azalma saptamışlar. Çalışma sırasında metformin alan grubun 11'inde ishal, 5'inde şişkinlik, 4'ünde halsizlik şikayeti gelişirken; kaşıntı, baş ağrısı, retrosternal yanma, miyokard enfarktüsü ve ani ölüm birer hastada saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda 16 haftalık metformin kullanımı sonunda vitamin B12 ve folat eksikliği geliştiği ve bunun sonucu olarak da homosistein düzeylerinde artış saptandığı gösterilmiştir (66).

Reinstatler ve ark. tarafından 1999-2006 yılları arasında 1621 Tip 2 DM'li ve 6867 nondiyabetik hasta üzerinde yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmada, Tip 2 DM olup metformin kullanan hastaların %5,8'inde, metformin kullanmayanların %2,4'ünde ve Tip 2 DM tanısı olmayanların %3,3'ünde vitamin B12 eksikliği saptanmıştır (72). Bu çalışmada, bizim yaptığımız çalışmayla paralel bulgular saptanmıştır.

Biz de, metformin kullanımıyla vitamin B12 eksikliği arasında ilişki olduğunu saptadık. Metformin kullanan toplam 30 hastanın 22'sinde (%73,3) vitamin B12 düzeyinin 200 pg/ml'nin altında olduğunu saptamıştık. Ayrıca metformin kullanım süresi arttıkça daha fazla vitamin B12 eksikliği geliştiğini göstermiştik. Neticede bu çalışmanın sonuçları yaptığımız çalışmayı destekler nitelikteydi. Loikas ve ark. 65-100 yaş arası 1048 kişi üstünde yaptıkları çalışmada, yaşla birlikte vitamin B12 eksikliğin arttığını göstermişlerdir (73). Bizim çalışmamızda da yaş arttıkça vitamin B12 düzeyinin azaldığı tespit edildi. Dolayısıyla sonuçlarımız bu açıdan Loikas ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu.

Glukoz metabolizmasıyla alakalı hastalıklar, özellikle prediyabet ve Tip 2 DM, tüm dünya genelinde gerek yaşam şekli, gerekse beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerden dolayı her geçen gün hızla artmaktadır. Bu artışın özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde endemik boyutlara ulaştığı ve ilerleyen yıllarda sadece gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde değil, neredeyse tüm dünyada endemik bir hastalık haline geleceği DSÖ tarafından öngörülmektedir. Öte yandan, DM öncülü olarak kabul edilen prediyabet hastaları da eğer zamanında tedavi edilmezlerse, yaklaşık 4-6 yıl içinde bu hastalarda da DM geliştiği bilinmektedir. ADA, $HbA1c \leq 8,0$ olan yeni tanı konmuş Tip 2 DM hastalarında ve aşırı kilolu prediyabet hastalarında oral antidiyabetik ilaç olarak ilk başlangıçta metformin kullanılmasını önermektedir.

Crandall ve ark. tarafından yapılan çalışmada metforminin; uzun süreli kullanım tecrübesi, düşük maliyeti ve harika güvenilirlik raporları sebebiyle hem DM hastalarında hem de prediyabet hastalarında ilk tercih olarak kullanılması gerektiği önerilmiştir. Fakat metforminin uzun süreli kullanımında vitamin B12 malabsorbsiyonuna yol açtığı bilinmektedir. Metformin tedavisiyle vitamin B12, folat ve holoTC düzeylerinde azalma görülürken, homosistein ve MMA düzeylerinde ise artma saptanmaktadır (74). Birçok klavuzda ilk basamakta önerilen metforminin, vitamin B12'yi azaltması gibi genellikle ihmal edilen yan etkisinin aslında ne kadar sık bir komplikasyon olduğunu bu çalışmada göstermiş olduk.

Vitamin B12 eksikliğin tanı ve tedavisindeki gecikme, ilerleyen dönemlerde kan ve kemik iliğinde morfolojik değişiklikler ve ciddi nöropsikiyatrik bozukluklar ile sonuçlanabilmektedir.

Özellikle dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonu sebebiyle meydana gelen parestezi, ataksi, vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalması ile spastisite gibi çok ciddi nörolojik bulguların meydana gelebilmesi nedeniyle, vitamin B12 eksikliğinin erken teşhis ve tedavisi ciddi önem arzirmektedir.

Metforminin vitamin B12 eksikliği meydana getirmesiyle ilgili birkaç hipotez mevcuttur. Bu hipotezler arasında en fazla kabul göreni ise metforminin, ince barsakta özellikle de terminal ileumda kalsiyum bağımlı membran fonksiyonunu bozduğu ve bunun sonucunda da vitamin B12 malabsorbsiyonu yaptığıyla ilgili olan hipotezdir. Öte yandan vitamin B12'nin oluşturduğu İF-B12 kompleksinin bağlandığı ileal hücre membran reseptörünün kalsiyum bağımlı olduğu da bilinmektedir. Bu durumda, metformin kullanımı sırasında İF-B12 kompleksi yeterli dahi olsa, ince barsağın ileum kısmından vitamin B12 absorbsiyonu azalmaktadır.

Tomkin ve ark. (62) tarafından yapılan çalışmada uzun süre metformin kullanımı olan Tip 2 DM tanılı 71 hastanın 4'ünde (%5,63) vitamin B12 eksikliği saptanmış. Yine Filioussi ve ark. (75) tarafından yapılan çalışmada, Tip 2 DM tanısı olup metformin tedavisi alan 600 hastanın ortalama 11,8 yıl takibi neticesinde, 600 hastanın 54'ünde (%9) vitamin B12 eksikliği ve buna sekonder megaloblastik anemi olduğu gösterilmiş.

Bu iki çalışmanın neticesinde de bizim çalışmanın sonuçlarıyla paralel sonuçlar elde edilmiştir. Defronzo ve ark.'nın 632 hasta üzerinde yaptığı çift kör kontrollü çalışmada, hastalara 29 hafta boyunca 2550 mg/gün metformin verilmiş. Hastaların %29'unda serum vitamin B12 düzeylerinde düşüklük saptanmış (76).

Yaptığımız çalışma ve tüm bu bilgiler ışığı altında diyebiliriz ki; metformin kullanan hastalarda vitamin B12 eksikliği oluşabilmektedir. Vitamin B12 eksikliğinin ciddi hematolojik, nörolojik, psikiyatrik ve sistemik sonuçları göz önüne alındığında, mevcut tablonun ne kadar önemli olduğu açıktır. Netice olarak yaptığımız çalışmada, metformin kullanımı ve kullanım süresiyle vitamin B12 eksikliği gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik.

Özellikle 4 yıl ve daha uzun süre metformin kullanımı olan hastalarda vitamin B12 eksikliği gelişiminin daha fazla olduğunu saptadık. Dolayısıyla metformin kullanan tüm hastalarda, özellikle 4 yıl ve daha uzun süre metformin kullanan hastalarda klinik olmasa bile vitamin B12 eksikliği araştırılmalıdır.

Dünya genelinde DM ve prediyabetli hasta sayısının giderek arttığı ve bu hastalarda ilk tercih oral antidiyabetik ilacın metformin olduğu düşünüldüğünde, vitamin B12 eksikliğin çok fazla kişide saptanabileceği öngörülebilir. Önlem alınmadığı takdirde oluşacak komplikasyonların hastalara ve ülke ekonomisine vereceği zarar da ortadır.

Sonuç olarak, tüm hekimlerin diyabet hastalarında, özellikle metformin kullanımına bağlı vitamin B12 eksikliği oluşabileceğini göz önünde bulundurmaları gerektiğini düşünmekteyiz. Böylece vitamin B12 eksikliğine bağlı gelişebilecek olası komplikasyonlar da önceden tespit edilip önlenilecektir.

6.SONUÇ

Tip 2 DM tedavisinde, kontraendikasyon olmadığı sürece, ilk tercih oral antidiyabetik olarak kullanılan metforminin sık görülen yan etkilerinin haricinde, çoğunlukla hekimlerin gözünden kaçan önemli bir yan etkisi de vitamin B12 emilimini bozmasıdır. Neticede oluşabilecek vitamin B12 eksikliğinin ciddi sistemik komplikasyonları görülebilmektedir. Özellikle vitamin B12 eksikliği nedeniyle kanda seviyesi artan homosisteinin ciddi kardiyovasküler mortaliteyle ilişkisi olduğu bilinmektedir.

Tip 2 DM prevalansının ülkemizde ve dünya genelinde gittikçe arttığı ve medikal tedavisinde ilk tercih oral antidiyabetiğin metformin olduğu göz önüne alındığında, metformin kullanımına bağlı gelişebilecek vitamin B12 eksikliği açısından dikkatli olunmalıdır. Özellikle 4 yıl veya daha uzun süredir metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyinin kontrol edilmesini ve eğer gerekiyorsa replasman yapılmasını öneriyoruz.

7.ÖZGEÇMİŞ

Dr. Abdullah YALÇIN, 09.02.1985 tarihinde KIRŞEHİR’de doğmuştur. İlk ve orta öğrenimini HATAY’da tamamladıktan sonra 2000 yılında KIRŞEHİR Fen Lisesini kazandı. 2003 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazanıp 2009 yılında mezun olduktan sonra, HATAY iline bağlı Altınözü ilçe Devlet Hastanesi’nde 4 ay pratisyen hekim olarak çalıştı. 2009 Eylül TUS ile Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünü kazandı. Halen bu kurumda çalışmaktadır. Kübra YALÇIN’la evlidir.

8.KAYNAKLAR

- 1) Garber A J. Diabetes Mellitus Internal Medicine. Stein J H (Ed). Mosby Year Book. St.Louis. 1994: 1391-1392.
- 2) Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta analysis. Can Fam Physician, 2009; 55 (4): 363-369.
- 3) Lindgren A, Kilander A, Bagge E, Nexø E. Holotranscobalamin-a sensitive marker of cobalamin malabsorption. Eur J Clin Invest, 1999; 29 (4): 321-329.
- 4) Tisman G, Vu T et al.. Measurement of red blood cell vitamin b12: a study of the correlation between intracellular b12 content and concentrations of plasma holotranscobalamin. Am J Hematol., 1993; 43 (3): 226-229.
- 5) Herbert V, Fong V, Gulle V, Stopler T. Low holotranscobalamin II is the earliest serum marker for subnormal vitamin b12 (cobalamin) absorption in patients with AIDS. Am J Hematol. 1990; 34 (2): 132-139.
- 6) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 14-15.
- 7) WHO. <http://www.who.int/diabetes/en/index.html>. [21.11.2013].
- 8) WHO.<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. [21.11.2013].
- 9) Powers A C. Diabetes Mellitus. Braunwald E (Ed), Fauci A S (Ed), Kasper D L (Ed), Hauser S L (Ed), Longo D L (Ed), Jameson J L (Ed). Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. (M. Araz, Çev.). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 2109-2113.
- 10) T.C İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması-II, İstanbul, 2010.
- 11) Satman İ, Yılmaz T, Şengül A ve ark. Population - Based Study of Diabetes Mellitus and Risk Characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care, 2002; 25 (9), İstanbul.
- 12) WHO. <http://www.worlddiabetesfoundation.org/composite> 976.htm.[21.11.2013].
- 13) Keen H, Brnes D J. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In; Textbook of Diabetes. Volume 1. Second Edition Pickup JC., Williams G., eds. Oxford: Blackwell Science LTD., 2.1-2.10, 1997.
- 14) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 22.
- 15) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 23.

- 16) Polonsky KS: Lilly Lecture 1994. The b cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. Diabetes. 1995; 44: 705-717.
- 17) Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus. Lancet, 1994; 343: 91-95.
- 18) Flier J S. Syndrome of insulin resistance: from patient to gene and back again. Diabetes, 1992; 41: 1207-1219.
- 19) Candeğer Y, Temel Y, Şazi İ. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. Mayıs 2000, Gri Tasarım, s: 37-46.
- 20) Robbins SL, Kumar V, Cotran SL. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th Edition. Copyright 2010 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. Philadelphia, 2010: 1136-1137.
- 21) DeFronzo R A, Bonadonna R C, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. Diabetes care, 1997; 15 (3): 318-368.
- 22) Gedik O. Diyabetes Mellitusun Patogenezi. In: Endokrinoloji. Koloğlu S. (Ed.), Medikal Network. 1. Baskı. 1996: 395-408.
- 23) Diabetes Mellitus Çalışma Grubu, Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu 2009 (Yenilenmiş 4.baskı), Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.
- 24) American Diabetes Association Standarts of medical care in diabetes- 2010, Diabetes Care. 2010; 33 (1): 3-11.
- 25) National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. Diabetes, 1979; 28: 1039-1057.
- 26) World Health Organisation: Diabetes Mellitus. Report of WHO Study Group. Geneva, World Health Organisation (Tech.Rep.Ser.,no.727), 1985.
- 27) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 1997; 20: 1183-1197.
- 28) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diyabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, 5. Baskı, Ankara, 2011.
- 29) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 108-133.
- 30) Alebiosu C O, Salako B L, Kadiri S L. Clinicopathological study of diabetic nephropathy based on renal biopsy. Diabetes International, 2002;12: 66-69.
- 31) American Diabetes Association. Diabetic nephropathy (position statement). Diabetes Care, 2002; 25 (1): 85-89.

- 32) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 35-36.
- 33) Aiello L, Cavallerano D, Aiello A, Bursell S, Guyer D ve ark. Diabetic retinopathy. retina-vitreous- macula WB. Saunders Co, 1999; 316–329.
- 34) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 133.
- 35) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 45-47.
- 36) Powers A C. Diabetes Mellitus. Editors: Kasper D L, Fauci A S, Longo D L, Braunwald E, Hauser S L, Jameson J L. Harrison's Principals of Internal Medicine 16th Ed. USA: Mc graw Hill, 2005: 2152-2180.
- 37) Nathan D M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 2006; 29 (8): 1963–1972.
- 38) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 52-54.
- 39) Norris S L, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Schmid CH, Lau J. Long term effectiveness of weight-loss interventions in adults with prediabetes: a review. Am J Prev Med, 2005; 28 (1): 126–139.
- 40) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 64-67.
- 41) Boule' N G, Haddad E, Kenny G P, Wells G A, Sigal R J. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of controlled clinical trials. JAMA, 2001; 286 (10): 1218–1227.
- 42) American Diabetes Association Standarts of medical care in diabetes Care, 2010; 33 (1):11–61.
- 43) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 68.
- 44) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 70.

- 45) UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study Group. Lancet, 1998;352 (9131): 854-865.
- 46) Bailey C J, Wilcock C, Scarpello J H. Metformin and the intestine. Diabetologia, 2008; 51(8): 1552-1553.
- 47) Bell D S. Metformin- induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. South Med J, 2010; 103 (3): 265-267.
- 48) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 72.
- 49) Gündoğdu A S ve ark..Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6.Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 2013: 78-80.
- 50) American Diabetes Assosation. Diabetes Care, 1998; 21: 310-314.
- 51) Siddle K, Ashcroft F M, Ashcroft S J H. The insulin receptor. Insulin: Molecular Biology to Pathology. Oxford: Oxford University Pres, 1992: 191-234.
- 52) Araz M. İnsülin duyarlılığı tanım ve sınıflaması. Türk Diyabet yılığı. Türk Diyabet Vakfı ve Türk Diyabet Cemiyeti, İstanbul, 2000-2001: 25-28.
- 53) Babior B M, Bunn H F. Megaloblastic anemias. In: Braunwald E, Fauci A S,Kasper D L, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. Section 2, Disorders of hematopoiesis, 15th Ed., NewYork: McGraw-Hill Companies, 2003: 674-680.
- 54) Enstitute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin b6, folate, vitamin b12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academy Press, 2000: 50-95.
- 55) Dündar S. Megaloblastik Anemiler. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (Editörler). İç Hastalıkları, Bölüm 10, Hematolojik Hastalıklar. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1795-1799.
- 56) Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. Dtsch Arztebl Int., 2008; 105 (40): 680-685.
- 57) Linker C A. Blood, In: Tierney L M, McPhee S J, Papadakis M A (Editors).Current medical diagnosis and treatment. 42nd Ed., New York: McGraw-Hill Companies, 2003: 474-476.
- 58) Crayn E. Vitamin B12 deficiency; recognition and management. Primary Care Case Reviews. 2002; 5 (2): 53-60.
- 59) Carmel R, Herbert V. Deficiency of vitamin B12 binding alpha globulin in two brothers. Blood, 1969; 33 (1): 1-12.

- 60) Hakami N, Neiman P E, Canellos G P, Lazerson J. Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *New England Journal of Medicine*, 1971; 285 (21): 1163-1170.
- 61) Snow C F. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.*, 1999;159 (12):1289-1298.
- 62) Tomkin G H et al. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J.*, 1971; 2 (5763): 685-687.
- 63) Caspary W F, Creutzfeldt W. Analysis of the inhibitory effect of biguanides on glucose absorption: inhibition of active sugar transport. *Diabetologia*, 1971; 7 (5): 379-385.
- 64) Lin HY, Chung CY et al. Hyperhomocysteinemia, deep vein thrombosis and vitamin B12 deficiency in a metformin-treated diabetic patient. *J Formos Med Assoc.*, 2007;106 (9): 774-778.
- 65) Ting R Z et al. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*, 2006; 166 (18): 1975-1979.
- 66) Wulffelee M G et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin b12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo controlled trial. *J Inter Med.*, 2003; 254 (5): 455-463.
- 67) Caspary W F, Zavada I et al. Alteration of bile acid metabolism and vitamin B12 absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia*, 1977; 13 (3): 187-193.
- 68) Schafer G. Some New aspects on the interaction of hypoglycemia producing biguanides with biological membranes. *Biochem Pharmacol*, 1976; 25 (18): 2014-2024.
- 69) Bauman W A, Shaw S et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption Induced by metformin. *Diabetes Care*, 2000; 23 (9): 1227-1231.
- 70) Andres E et al.. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Canadian Medical Association Journal*, 2004; 171(3):251-259.
- 71) Liu K W, Dai L K, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age and Ageing Oxford Journal*, 2006; 35: 200–201.
- 72) Reinstatler L, Ping Qi Y, Williamson R S, Garn J V, Oakley G P. Association of Biochemical B12 Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B12 Supplements: The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care*, 2012; 35: 327–333.
- 73) Loikas S et al.. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age and Ageing Oxford Journal*, 2007; 36: 177–183.
- 74) Crandall J P, Knowler W C et al. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.*, 2008; 4 (7): 382-393.
- 75) Filioussi K, Bonovas S, Katsaros T. Should we screen diabetes patients using biguanides for megaloblastic anemia? *Aust Fam Physician*, 2003; 32 (5): 383-384.

- 76) Defronzo R A, Goodman A M and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine, 1995; 333: 541-549



T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı :B.30.2.ABÜ.0.20.05.04-050.01.04- 400
 Konu: Kararlar.

27.09.2012

Sayın; Yrd. Doç. Dr. Gülali AKTAŞ
A.İ.B.Ü.Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27.09.2012 Perşembe günü yaptığı toplantısında değerlendirilen, **2012/138 no.lu** Yrd. Doç. Dr. Gülali AKTAŞ'ın Sorumlu Araştırmacı olduğu Yrd. Doç. Dr. Aytekin ALÇELİK, Prof. Dr. Haluk ŞAVLI, Yrd. Doç. Dr. Buket TEKÇE.'nin Yardımcı araştırmacı olduğu "**Metformin kullanan hastalardaki vitamin B12 düzeylerinin değerlendirilmesi**" başlıklı çalışmanıza ait isim değişikliği ve tez olarak çalışılması ile ilgili dilekçeniz kurulumuz tarafından incelenmiş olup; araştırmacı listesinin Arş. Gör. Dr. Abdullah YALÇIN ve Çalışmanın tez olarak yapılması şeklinde olmasının uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet YAZICI
 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Metformin kullanan hastalardaki Vitamin B12 düzeylerinin değerlendirilmesi"dir.

Bu araştırmanın amacı tip 2 diyabet tedavisi için metformin etken maddeli ilaç kullanan hastalarda kandaki vitamin B12 düzeylerini değerlendirmektir. Bu çalışmada size herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmayacaktır. Bu çalışmada kontrolü için geldiğiniz hastalık ile ilgili kan tetkiklerinin yanında kan vitamin B12 düzeyini saptamaya yarayan kan testleri yapılacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1gün'dür.

Bu araştırma ile ilgili olarak herhangi bir sorumluluğunuz bulunmamaktadır. Başvuru anında sahip olduğunuz diyabet hastalığı ile ilgili olarak gerekli bilgilendirme yapılacaktır.

Sizin için beklenen yararlar metforminin vitamin B12 düzeylerini ne oranda etkilediğini araştırmak ve bilgilendirmedir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 2534656 no.lu telefondan Dr. Gülali AKTAŞ'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırmaya yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi: AİBÜ. Tıp Fakültesi

Tel.-Faks: 2534656

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi: AİBÜ. Tıp Fakültesi

Tel.-Faks: 2534656

Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılara fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır; kesinlikle ayrı sayfalarda olmamalıdır.