T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

DİYABETTE METFORMİN KULLANIMININ B12 VİTAMİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih YURDAKUL

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Haydar ERTEKİN

Çanakkale, 2021

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

DİYABETTE METFORMİN KULLANIMININ B12 VİTAMİN DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatih YURDAKUL

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Haydar ERTEKİN
2.Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erkan Melih ŞAHİN

Çanakkale, 2021

TEŞEKKÜR

3 yıllık asistanlık süreci boyunca her an benim yanımda olan, mesai arkadaşlığından çok daha öte olan bölümdeki arkadaşlarıma;

29 yıllık hayatım boyunca her türlü desteği veren, aldığım her kararda yanımda olan aileme;

Uzmanlık eğitimimde ve bitirme tezimde en başından itibaren katkılarını hiçbir durumda esirgemeyen, her konuda destek olan tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Haydar Ertekin'e, anabilim dalı başkanımız ve yardımcı tez danışmanım olan Erkan Melih Şahin'e, tez süresinde katkılarını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Murat Tekin'e ve tez sınavımda misafir jüri üyesi olan Dr. Öğr. Üyesi Önder Sezer'e;

hayatımı renklendirdikleri için çok teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
KISALTMALAR ve SİMGELER iv
TABLOLAR ve ŞEKİLLER v
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. Diabetes Mellitus 2
2.1.1. Tanımı 2
2.1.2. Epidemiyoloji 2
2.1.3. Etiyoloji 3
2.1.4 Tanı Kriterleri 5
2.1.5 Sınıflandırma 5
2.1.6 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları 9
2.1.7 Tedavi 16
2.2. VİTAMİN B_{12} 23
3.GEREÇ ve YÖNTEM 26
3.1. Araştırma Bölgesi ve Tipi 26
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi 26
3.3. Araştırma Değişkenleri 27
3.4. Veri Toplama Araçları 27
3.5 Uygulama Yöntemi 27
3.6. Verilerin Düzenlenmesi ve Analizi 28
3.7. Etik ve İzinler 28
4.BULGULAR 29
5.TARTIŞMA 36
6.SONUÇ ve ÖNERİLER 39
7.KAYNAKLAR 40
8.EKLER 49

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Diabetes Mellituslu hastalarda; metformin kullanan ve kullanmayan hastaları karşılaştırarak metforminin vitamin B_{12} düzeyine etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Kesitsel analitik desendeki çalışma 01.12.2019-01.04.2020 tarihleri arasında yapıldı. Araştırma evreni ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş DM'u olan 18 yaş üstü yetişkinlerdir. Son 1 yılda, HbA1c ve vitamin B_{12} düzeylerine bakılmış 242 hasta, çalışmanın örneklemini oluşturdu. 1.grup metformin kullanan 121 DM'si olan hasta, 2.grup ise metformin kullanmayan 121 DM'si olan hastalar olarak belirlendi.

Bulgular: Metformin kullanan 121 hastanın ortalama vitamin B_{12} değerleri 278,8±85,4 iken metformin kullanmayan 121 hastanın ortalama vitamin B_{12} değerleri 424,5±238,6 olarak hesaplanmıştır. Vitamin B_{12} düzeyleri düşük olanların oranı metformin kullananlarda (X^2=72,585; p<0,001) kullanmayanlara göre anlamlı bulunmuştur. Metformin kullananlarda vitamin B_{12} düzeylerinde düşüklük görülme riski metformin kullanmayanlara göre 7,5 (%95 GA: 3,6-11,326) kat daha yüksektir. PPİ ilaç kullananlarda (X^2=34,899; p<0,001) kullanmayanlara göre anlamlı bulunmuştur. PPI kullananlarda vitamin B_{12} düzeyinde düşüklük görülme riski kullanmayanlara göre 1,9 kat (%95 GA: 0,8-3,054) daha yüksektir. Diğer antidiyabetik ilaç kullananlarda (X^2=27,432; p<0,001), HT ilaç kullananlarda (X^2=15,678; p<0,001) ve HL ilacı kullananlarda (X^2=11,369; p=0,003) bu ilaçları kullanmayanlara göre anlamlı yüksekti. Vitamin B_{12} düzeyleri ile sırasıyla, diğer KVH ilaç kullanımı ve endokrinolojik ilaç kullanımı ile arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Sonuçlar: Metformin kullanımının vitamin B_{12} düzeylerinde anlamlı bir düşüşe sebep olduğu görülmüştür. PPİ kullanımının vitamin B_{12} düzeylerinde anlamlı bir düşüşe sebep olduğu görülmüştür.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study in patients with Diabetes Mellitus; To investigate the effect of metformin on vitamin B_{12} level by comparing the patients using and not using metformin.

Method: The study in the cross-sectional analytical design was conducted between 01.12.2019-01.04.2020. The population of the research is the adults over the age of 18 who have applied to the ÇOMÜ Health Practice and Research Hospital. In the last year, 242 patients whose HbA1c and vitamin B12 levels were measured constituted the sample of the study. The first group was determined as 121 patients with DM using metformin, and the second group as 121 patients who did not use metformin.

Results: While the mean vitamin B12 values of 121 patients using metformin were 278.8 ± 85.4, the mean vitamin B12 values of 121 patients not using metformin were calculated as 424.5 ± 238.6. The proportion of those with low vitamin B12 levels was found to be significant in those using metformin (X2 = 72.585; p <0.001) compared to those who did not. The risk of low vitamin B12 levels in metformin users is 7.5 (95% CI: 3.6-11.326) times higher than those who do not use metformin. PPI was found to be significant in patients who used medication (X2 = 34.899; p <0.001) compared to those who did not. The risk of low vitamin B12 level in PPI users is 1.9 times higher (95% CI: 0.8-3.054) than in non-users. It was significantly higher in those using other antidiabetic drugs (X2 = 27.432; p <0.001), those using HT drugs (X2 = 15.678; p <0.001) and those using HL drugs (X2 = 11.369; p = 0.003) compared to those who did not use these drugs. No statistically significant difference was found between vitamin B12 levels and other CVD drug use and endocrinological drug use, respectively.

Conclusions: It was observed that the use of metformin caused a decrease in vitamin B12 levels. It has been observed that the use of PPIs causes a decrease in vitamin B12 levels.

KISALTMALAR ve SİMGELER

ACE-İ	Anjiyotensin Konvertaz Enzim İnhibitörü
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ÇOMÜ	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	Glukagon Benzeri Peptit-1
GLUT	Glukoz Taşıyıcı
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek dansiteli Lipoprotein
HKA	Hiperosmolar Non-Ketotik Koma
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IF	İntrensek Faktör
IFG	Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	Bozulmuş Glukoz İntoleransı
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PVH	Periferik Vasküler Hastalık
TURDEP	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR ve ŞEKİLLER

Tablo 2.1 DM etiyoloyoji ve sınıflandırma

Tablo 2.2 Gestasyonel diyabetes mellitus tanı kriterleri

Tablo 2.3 Vitamin B_{12} eksikliği etiyolojisi

Tablo 3.1 Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakma ölçütleri

Tablo 4.1 Sosyodemografik veriler

Tablo 4.2 Sigara kullanım durumu

Tablo 4.3 Sosyodemografik verilere göre sigara kullanım durumu

Tablo 4.4 Sosyodemografik verilere göre alkol kullanım durumu

Tablo 4.5 Sosyodemografik verilere göre ortalama vitamin B_{12} değerleri

Tablo 4.6 Sosyodemografik verilere göre vitamin B_{12} düzeyleri

Tablo 4.7 Vitamin B_{12} değerleri korelasyon tablosu

Tablo 4.8 İlaç kullanımına göre vitamin B_{12} düzeyleri

Tablo 4.9 İlaçların vitamin B_{12} eksikliğine etkisi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülinin üretimi, insülin etkisi veya bu durumların her ikisinde de bozukluk olması nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile kendini gösteren, akut ve kronik komplikasyonları olan ilerleyici, metabolik bir hastalıktır. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerinde ciddi problemlere sebep olmaktadır (1). DM dünyada yaygın görülen bir hastalık olup, yaklaşık 400 milyon insanı etkilediği tahmin edilmektedir (2). TURDEP-II tarafından yapılan bir araştırmaya göre, Türk popülasyonunun yaklaşık %13,7'sinde diyabet vardır. (3) Ayrıca hastalar için erişimin kolaylığı ve daha entegre bir bakım sağlamasından dolayı aile hekimleri DM hastalarının tedavisinde artan bir rol üstlenmektedirler (4).

Metformin, dünya çapında DM için vazgeçilmez birinci basamak tedavidir. Vitamin B_{12}'nin ileumda emilimini önler. Bu mekanizma tam bilinmemekle beraber, ileumdaki kalsiyum bağımlı kanalların inhibisyonundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Uzun süreli metformin kullanımı bu mekanizma ile B_{12} vitamini eksikliğine neden olmaktadır (5). DM'de metformin kullanımı, B_{12} vitamin eksikliği ile ilişkilidir ve parestezi, periferik duyunun azalması ve zihinsel durumdaki değişikliklere kadar giden nöropati ile sonuçlanabilir (6).Metformin için önemli durumlardan biri, metforminin kullanım süresi ve dozudur; B_{12} eksikliğine neden olabilmesi için metformin kullanım süresi 4 hafta-4 yıl arasında olmalıdır ve metformin dozu da 1,000-2,000 mg/gün olarak belirlenmiştir (7). Ayrıca, B_{12} vitamini, homosistein metabolizmasının temel bir yoluna katıldığı için, B_{12} vitaminindeki bir azalma, DM'deki kardiyovasküler prognozuna güçlü bir şekilde etki eden homosisteinin plazma seviyesini yükseltir (8). Ayrıca, DM'de vitamin B_{12} replasmanı, şiddetli diyabetik nöropatili hastalarda semptomatik iyileşmeye ve ağrıda azalmaya yardımcı olduğu gösterilmiştir (7,9). Bu çalışmanın amacı Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş Diabetes Mellituslu hastalarda; metformin kullanımına bağlı B_{12} vitamin düzeylerindeki değişiklikleri belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı

Diabetes Mellitus (DM), insülinin üretimi, insülinin etkisi veya bu durumların her ikisinde de bozukluk nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile kendini gösteren, akut ve kronik komplikasyonları olan ilerleyici, metabolik bir hastalıktır. Karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması üzerinde ciddi problemlere sebep olmaktadır (1,10).

2.1.2. Epidemiyoloji

DM'un toplumda görülme sıklığı, toplumlar ve ırklar arasında değişiklik göstermektedir. Grönland ve Alaska Bölgesinde prevalans düşük iken; Asyalı, Afrikalı, Amerikalı ve Hispanik gibi bazı bölgelerde DM riski daha yüksektir. DM prevelansı dünyada en fazla olan topluluk, Amerika Birleşik Devletleri'nde Pima yerlileri olup, bu oran %55'in üzerinde görülmektedir (11).

Tip 2 DM hızla artmakta olan küresel prevalansa sahip, dünya çapında 425 milyon kişiyi etkilediği tahmin edilen ve hastalığı geliştirme riski 352 milyon bireyin olduğu kronik bir hastalıktır (12). 1980'de Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), DM'lu yaklaşık 108 milyon insanın olduğunu ve 2014 tahminlerinde bu sayının dört kat artacağını öngörmüştür. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) dünyada görülen DM prevelansını, 2000 yılında 151 milyon, 2003 yılında 194 milyon, 2006'da 246 milyon, 2009'da 285 milyon 2011'de 366 milyon, 2013'te 382 milyon ve 2015'te 415 milyon kişi olduğunu belirtmiştir. Ayrıca IDF, DM görülme prevelansında Türkiye'nin, 2045 yılında 65 yaş üstü bireylerde 5,3 milyon kişiyle dünyada 8. sırada, 20-79 yaş aralığındaki 11,2 milyon DM hastası ile dünyada 10.sırada yer alacağını tahmin etmektedir (3).

TURDEP-II tarafından yapılan bir araştırmaya göre, Türk popülasyonunun yaklaşık %13,7'sinde diyabet vardır. Diyabet görülme sıklığı erkeklere kıyasla kadınlarda daha fazla bulunmuş olup erkeklerle kadınlar arasında çok anlamlı bir fark ortaya konmamıştır. Kadınlarda obezitenin, erkeklerde ise obeziteden ziyade kilo fazlalığının daha sık olduğu belirtilmiştir. Genel olarak erişkin yaşlardaki Türk toplumunun 2/3'ü kilolu veya obezdir. 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, 2010 da yapılan TURDEP-II çalışmasına göre Türkiye'de obezite %44 oranında, DM ise %90 oranında artmıştır (3). Kadınlarda vücut kitle indeksi (VKİ) artışı, hipertansiyon varlığı, düşük sosyoekonomik kültür seviyesi; erkeklerdeyse yaş, VKİ ve hipertansiyon varlığı artan diyabet prevalansı ile ilişkili bulunmuştur. Kadınlarda mevcut sigara kullanımı ve erkeklerde bekar olma DM görülme riskini azalmıştır (13).

Avrupa'da DM prevalansı yaşlı popülasyonun fazlalığı ile artış göstermektedir. Avrupa'da yaklaşık 56,3 milyon DM'li hasta yaşamaktadır. Bu sayının 2035 yılında 68,9 milyona çıkacağı düşünülmektedir. Türkiye %14.85 ile Avrupa ülkeleri arasında en yüksek prevalansa sahip ülke olarak belirlenmiştir (8).

2.1.3. Etiyoloji

Tip 2 DM, insülin salınımında bozukluk ve ortaya çıkan insülin direnci sebebiyle oluşan, etiyolojisinde başta çevresel ve genetik faktörler olmak üzere bir çok etmenin rol oynadığı metabolik bir hastalıktır (14). Diyabetik hiperglisemide payı olan faktörler; glukozun vücutta az kullanımı, azalmış insülin üretimi ve buna paralel artmış glukoz üretimi olarak sıralanabilir. Hiperglisemi semptomları arasında polifaji, iştahsızlık, kilo kaybı, poliüri, polidipsi, noktüri, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntı bulunur. Regüle edilemeyen hiperglisemi ile beraber ortaya çıkan ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar koma gibi akut komplikasyonlar hayatı son derece tehdit etmektedir (1).

DM altta yatan mekanizmalara göre dört gruba ayrılmaktadır. Bunlardan iki önemli grup; pankreastan insülinin üretilmediği tip 1 DM ve insülinin etkisindeki bozukluklarla karakterize tip 2 DM'tur. DM gelişiminde birçok patofizyolojik mekanizma ve süreç rol oynamaktadır.

DM etiyolojisi ve sınıflandırması Tablo 2.1 de verilmiştir (1)ç

Tablo 2.1 Diyabetes Mellitus Etiyoloji ve Sınıflandırma

I. Tip 1 DM (İnsülin yetersizliği ile sonuçlanan β-hücre yıkımı vardır) A. İmmun Aracılı B. İdiyopatik
II. Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile)
III. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. β-hücre Fonksiyonlarının Genetik Defekti (Monogenik Diyabet Formları) B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler C. Pankreasın Ekzokrin Doku Hastalıkları D. Endokrinopatiler E. İlaç veya kimyasal ajanlar F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar H. İnfeksiyonlar

2.1.4 Tanı Kriterleri

DM için Amerikan Diyabet Derneği başta olmak üzere birçok çalışma grubuna göre tanı kriterleri şu şekildedir (1,15):

1. HbA1c düzeyinin %6,5 (≥48 mmol/mol)'a eşit veya daha yüksek olması
2. Herhangi bir zamanda bakılan kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl (≥11,1 mmol/L) veya üzerinde olması
3. Açken ölçülen plazma glukoz düzeyinin 126 mg/dL (≥7,0 mmol/L) veya üzerinde olması.
4. Yapılan OGTT sonucu 2. Saat kanda bakılan glukoz düzeyinin 200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) veya üzerinde olması.

Aç iken bakılan kan glukoz ölçümünün 100-125 mg/dL(5,6-6,9 mmol/L) arasında sonuçlanması durumuna bozulmuş açlık glukozu (IFG) adı verilir (16). 2.saat Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) kan şeker düzeyi 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) aralığında ise bu duruma bozulmuş glukoz toleransı (IGT) adı verilir (17). IFG ve IGT aynı hastada birlikte de ortaya çıkabilir.

HbA1c, DM açısından riskli bireyin gidişatını öngörmede önemlidir. Bu yüzden %5,7-6,5 arasında olan değerlerde OGTT yapılarak tanısal kesinlik elde edilmelidir. IFG ve IGT gelecekteki mikrovasküler ve belki de makrovasküler komplikasyon riskini gösterirler. Gerçekten de, IFG ve IGT ile her biri için belli değerin üzerinde olması diyabetik mikrovasküler komplikasyon riskini artırır ve bu iki değer arasında sürekli bir ilişki vardır (18,19).

2.1.5 Sınıflandırma

Diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır: Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise, sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir (1).

Tip 1 Diyabetes Mellitus: Tip 1 DM'un etyopatogenezinde vücudun immun sistemi, insülin salgılayan β hücrelerini yok eder; böylece hücreler ihtiyacı olan glikozu kullanamaz. Hastaların %90'ında otoimmun (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmun (Tip 1B) beta-hücre yıkımı görülür (20).

Tip 1 Dm'nin gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörlerin önemli rol oynadığı bir patogenez olduğu bilinmektedir. Günümüzde, Tip 1 DM ile ilişkili en güçlü insan lökosit antijen birlikteliği ile tanımlanmıştır (21).

Genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde; virüsler, toksinler, emosyonel stres gibi çevresel tetikleyici faktörlerle birlikte immun sistemi tetikler. Bu süreçte beta hücre hasarı başlar ve hücrelerin %80-%90 azaldığı durumda DM semptomları görülmeye başlar (1).

Tip 1 DM genellikle 30 yaşın altında görülmeye meyillidir. Tip 1 DM 3 kez pik yapma eğilimindedir. Okul öncesi dönem, ergenlik dönemi ve geç adolesan dönem olmak üzere sırayla 6, 13 ve 20'li yaşlar civarında bu pikler görülür. Diyabetik ketoasidoz tip 1 DM'u olan hastalarda daha sık gözükür (6).

Tedavide ise oral antidiyabetikler kullanılmaz. Genel olarak insülin tedavisi baz alınır.

Tip 2 Diyabetes Mellitus: Tip 2 DM, diyabetin en sık görülen formudur. Gelişmiş ülkelerde diyabet gelişen yetişkinlerin, %90'ı tip 2 DM'dir. β-Hücre fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı azalan insülin duyarlılığı, tip 2 DM gelişmesinden sorumlu ana patofizyolojik durumlardır. İnsülin direncinin sürekli varlığı ile hücre içine girmesi gereken glukozun transportunda bozukluk meydana gelir ve hücreler gerekli olan enerjiyi sağlayamaz. İnsülin duyarlılığının ırk, yaş, kilo, egzersiz, patojenler ve ilaçlar dahil birçok çevresel etmeni bulunur (22).

Tip 2 DM çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar. Tip 2 DM'liler, kardiyovasküler hastalık, erken ölüm, körlük, böbrek yetmezliği, amputasyonlar, kırıklar, depresyon ve bilişsel gerileme dahil olmak üzere bir dizi ciddi sağlık sorunu için yüksek risk altındadır (23). IGT, IFG ve özellikle kombine IGT/IFG Tip 2 DM'nin güçlü prediktörleridir. β-hücre fonksiyonunun gittikçe bozulması, bozulmuş glikoz toleransından tip 2 diyabete kadar giden sürecin temelini oluşturur (24).

Tip 2 DM riski yüksek ve taranması gereken bireyler aşağıdaki gibi sıralanmıştır (1):

a. Ülkemizde 40 yaş üzeri bireylerin %10'dan fazlasında DM bulunduğu için kilosu ne olursa olsun, 40 yaşından itibaren 3 yılda bir, tercihen açlık plazma glukozu ile DM taraması yapılmalıdır.

b. VKİ≥25 kg/m^2 olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine mensup olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık olarak DM yönünden araştırılmaları gerekir;

- 1. ve 2. derece akrabalarda DM olan kişiler
- Makrozomik (doğum tartısı 4,5 kg veya üzerinde olan) bebek doğuran veya daha önce GDM tanısı almış kadınlar.
- DM görülme sıklığı yüksek olan etnik kökene mensup olmak.
- Hipertansiyonu olan kişiler (>140/90 mm/hg)
- Daha önce IDF veya IFG saptanan bireyler
- İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları (akantozis nigrikans) bulunan kişiler
- Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar
- Dislipidemi (HDL-kolesterol ≤35 mg/dl veya trigliserid ≥250 mg/dl),
- Polikistik over sendromu (PKOS) bulunan kadınlar
- Fiziksel aktivitesi düşük olan kişiler
- Doymuş yağlardan zengin ve posalı düşük gıdalarla beslenmek.
- Solid organ (özellikle renal) transplantasyonu yapılmış hastalar

Hastalarda yukarıdaki risk faktörlerinden herhangi biri yoksa tarama 45 yaşından itibaren yapılmalıdır. Tarama sonuçları normal gelen kişilerde tarama 3 yılda bir yapılmalıdır. Tarama için bakılması gereken testler HbA1c, açlık plazma glukozu ve 75 gr OGTT'dir (25)

Diyabetin önlenmesi için yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanması ve egzersize önem verilmesi gerekir. Tedavi içinse antidiyabetik ve antiobezite ilaçlarının kullanılması gerekir.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus: Gestasyonel Diyabetes Mellitus, gebelikten önce bilinen DM'u olmayan gebelerde, gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde tanımlanmış diyabe olarak nitelendirilir. Tüm hiperglisemi yapan sebeplerde olduğu gibi GDM için de kandaki yetersiz insülin düzeyleri ile karakterizedir. GDM'de insülin yetersizliğine neden olan pankreatik β hücre disfonksiyon nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Üç tane teori tanımlanmıştır:

1)Otoimmün β hücre disfonksiyonu,

2)İnsülin sekresyonunun bozulmasına yol açan genetik ve çevresel etmenler

3)İnsülin direnciyle beraber β hücre disfonksiyonudur (26).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı konması için Açlık glukozu ve 2.sa OGTT yapılmalıdır. Tanı Kriterleri Tablo 2.2 de verilmiştir (10).

Tablo 2.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

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

Riskli kadınlarda ilk prenatal vizitte GDM veya gestasyonel glukoz intoleransı sebebiyle araştırılmaları gereklidir. GDM çoğunlukla asemptomatik seyreder ve herhangi bir bulgu vermez. Doğumdan sonra genellikle düzelir, ancak daha sonraki gebeliklerde tekrarlama eğilimindedir. Ayrıca tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür (1).Tedavisi için diyet ve egzersiz ile glisemik kontrol sağlanmaya çalışılır. Sağlanamadığı durumlarda insülin tedavisine başlanmalı ve takibi sağlanmalıdır (1).

2.1.6 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

DM komplikasyonları akut ve kronik komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kronik komplikasyonlar da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır (27). Kronik komplikasyonlar DM'de mortalite ve morbiditenin büyük kısmından sorumludur. DM, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. DM'li bireylerin %65'inde kardiyovasküler hastalıklar ölüm sebebinin başlıca nedenini oluşturmaktadır (28). Kronik komplikasyon riski hiperglisemide kalma süresine göre artış gösterir ve genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM'nin komplikasyonları iki ana başlıkta incelenmektedir (23,24).

Akut (metabolik) Komplikasyonlar

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

Kronik (dejeneratif) Komplikasyonlar

I. Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

II. Makrovasküler Komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı
- Periferik vaskuler hastalık
- Serebrovaskuler hastalık

III. Diğer Kronik Komplikasyonlar

- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozukluklar
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

Diyabetes Mellitusun Akut (Metabolik) Komplikasyonları

Diyabetik Ketoasidoz: Diyabetik ketoasidoz (DKA) diyabetin en ciddi ve en mortal akut gelişen komplikasyonlarından biridir. DKA tip 1 DM'u olan genç bireylerde daha sık gözükür. Metabolik asidoz, kontrol edilemeyen hiperglisemi ve yüksek keton düzeyleri DKA için triadı oluşturur. DKA'da metabolik asidoz sıklıkla majör bulgudur ve serum glukoz konsantrasyonu sıklıkla yaklaşık 350-500 mg/dL arasındadır. DKA için en önemli iki patofizyolojik mekanizma ciddi insülin eksikliği ve bununla birlikte glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu gibi insüline karşı kan gulkoz düzeyini ayarlayan hormonların seviyelerinin artmasıdır (29,30).

DKA'lu hastalar genellikle yorgunluk ve hiperglisemi semptomları ile beraber olan klinik seyir ile başvururlar. Bu klinik seyir polidipsi, poliüre ve kilo kaybıdır. Hastaların yaklaşık yarısında karın ağrısı ve bulantı görülür ve hastaların yaklaşık %40'ı uyuşma, karıncalanma ve stupor ile hastaneye başvurur, ancak %25'inden azında bilinç kaybı görülmektedir. Fizik muayenede, zayıf cilt turgoru, taşikardi veya hipotansiyon ile dehidrasyon bulguları görülmektedir. DKA hastalarında Kussmaul solunumları ve klasik meyveli (aseton) nefes kokusu görülebilir (30,31).

Tedavi hedefleri ise dehidrasyonun düzeltilmesini, hiperglisemi ve osmolalite artışı, elektrolit dengesizliği ve artmış keton seviyelerinin düzeltilmesini içerir. DKA için ortalama 10-18 saatlik sıvı replasmanı yapılmalıdır. Tedavi sırasında, tedaviye cevabı değerlendirmek için hastanın yaşamsal belirtilerinin değerlendirilmesi, uygulanan sıvı tedavisinin takibi, insülin dozu ve idrar çıkışının takibini içerir. Ayrıca, glikoz, elektrolit, venöz pH, bikarbonat ve anyon boşluğunun laboratuvar ölçümleri her 2-4 saatte bir tekrarlanmalıdır.

Hiperosmolar Non-ketotik Koma: Hiperosmolar Non-ketotik Koma (HNK), DKS gibi diyabetin ciddi ve mortalite arttıran komplikasyonlarından biridir. Hiperosmolar non-ketotik komada, DKS den farklı olarak ketoasidoz görülmez. Triad olarak şiddetli hiperglisemi, dehidratasyon ve hiperosmolariteyi içerir. Serum glukoz düzeyi sıklıkla 800 mg/dL'yi aşar, plazma osmolalitesi 380 mOsmol/kg'a ulaşabilir. DKA'nın fizyopatolojisi insülin yokluğuna bağlanırken HNK ise dehidratasyona bağlanır. HNK çoğunlukla tip 2 DM'si olan yaşlı hastalarda görülür (32,33).

Enfeksiyon, HNK gelişiminde en önemli faktördür. En yaygın görülen enfeksiyonlar pnömoni (%40-60) ve idrar yolları enfeksiyonudur (%5-16) (olmak üzere, hastaların %50-80'inde görülür). %20 hastada daha önceden DM tanısı konulmamıştır (34).

HNK tedavisi, hipovoleminin giderilmesi ve hiperosmolalite, hiperglisemi ve elektrolit bozukluklarının düzeltilmesini ve ayrıca metabolik bozukluğu tetikleyen altta yatan hastalık varsa onun tedavisini içerir. DKA tedavisi için tasarlanmış düşük doz insülin infüzyon protokolleri etkili görünmektedir ancak en etkili tedavi olup olmadığı henüz tam olarak belirlenememiştir (32).

Laktik Asidoz: Laktik asidoz, DM'si olan hastalarda nadir görülen akut bir komplikasyondur. Metformin alan yaşlı hastalarda, böbrek fonksiyonlarında meydana gelen ani bozulmalarda laktik asidoz da göz ardı edilmemelidir (35) .

Hipoglisemi: DM tedavisinde glisemik kontrolü başarılı bir şekilde sağlamanın önündeki en ciddi engel, hipoglisemi oluşma riskidir. İnsülin bağımlı DM'si olan hastanın tedavi süresince, yılda birkaç kez ciddi hipoglisemi geçirme riski oldukça yüksektir. Hipoglisemi tanısı için 'Whipple triadı' 1) Kan glukoz<50 mg/dl, 2) Hipoglisemi semptomlarının varlığı ve 3) Bu semptomların hipoglisemiyi ortadan kaldıran tedavi ile iyileşmesi. bulunması yeterlidir (1).

Görülebilecek semptomlar titreme, soğuk terleme, çarpıntı, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantrasyon kaybı, konuşma güçlüğü ve konfüzyondur. Tedavi olarak da bilinci açık olan hastaya oral glukoz (15-20 gr) verilir. Bilinci kapalı olan hastalara ise glukagon enjeksiyonu (1mg) ve 75-100 ml %20 dekstroz uygulanır. Glukoz infüzyonu ile kontrol edilemeyen durumlarda dekstroz infüzyonunun yanına insülin salınımını inhibe eden diazoksid veya oktreotid verilmesinin yararlı olduğu görülmüştür (36).

Diyabetes Mellitus'un Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonları

Diyabetik Nefropati: Diyabetik nefropati, dünyada son dönem böbrek yetmezliğinin en sık görülen nedenidir ve diyabette görülen mortalite ve mordibitenin ana nedenidir. Diyabetik nefropati, böbreğin her bölümünü etkileyebilmektedir. Görülebilen değişiklikler bazal membranlarda kalınlaşma, glomerüler ve tübüler hipertrofi, mezengial genişleme, tübülointestinel fibroz ve glomerulesklerozdur. Böbrekte en çok glomerüler değişiklikler dikkat çekiyor olsa da, artık tübülleri etkileyen patolojilerin diyabetik nefropatinin patogenezinde önemli bir rol oynadığı aşikar bir gerçektir (37,38).

DM için böbreklerden albümin atılımı glomerüler filtrasyonun önemli bir göstergesidir ve idrarla atılan albumin seviyelerinde artış, artan renal hasarın bir göstergesidir. <30 mg/gün atılım normal kabul edilirken, >300 mg/gün atılım oranı albüminüri olarak tanımlanır. İdrar albümin düzeyi eğer 30–300 mg/gün seviyelerinde ise mikroalbüminüri olarak tanımlanır, böbrek hasarının erken bir belirtecidir; Proteinüri ve progresif böbrek yetmezliğinin gelişimini öngörür (39,40).

Tip 1 DM'li erişkinlerde diyabetin başlangıcından 5 yıl sonra başlamak üzere yılda bir kez, Tip 2 DM'lilerde ise tanıdan itibaren yılda bir kez glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diyabetik nefropati taraması yapılmalıdır (1).

Diyabetik nefropati kliniği hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterizedir. Korunma ve tedavide glisemi kontrolü, optimal kan basıncı kontrolü önemlidir. Albümin/kreatinin oranı≥300 mg/g ise ACE-İ (Anjiyotensini Dönüştürücü Enzim İnhibitörü) veya ARB (Anjiyotensin Reseptör Blokeri) verilmelidir (41).

Diyabetik Retinopati: Diyabetik retinopati, DM'da görülen retina değişikliklerini ifade eder. Makula ödemi ile ilişkili olabilen proliferatif olaylar diyabetik retinopatide sık görülür (42) .

Diyabetik retinopati, 25-75 yaş arası kişilerde işlevsel körlüğün önemli nedenlerinden biridir. Risk faktörleri arasında yaş, diyabet süresi, yüksek HbA1c düzeyleri, hipertansiyon varlığı, beyaz olmayan etnik köken yer almaktadır (43).

Daha yakın zamanlarda, göz içi steroid ve göz içi vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörleri tek başına veya lazere ek olarak kullanılmıştır. Günümüzde, diyabetik retinopati tedavisi için fokal lazer ile birlikte vasküler endotelyal büyüme faktörü inhibitörlerinin kullanımının sadece lazerin kullanımından daha üstün olduğuna dair yüksek düzey kanıtlar vardır (44).

Diyabetik Nöropati: Diyabetik nöropatiler otonom veya periferik sinir sistemlerini veya her ikisini birlikte etkileyebilir. Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM için önemli mortalite ve morbiditeye neden olur. Diyabetik nöropatiler en yaygın nöropati formlarıdır, diğer tüm diyabetik komplikasyonlardan daha fazla hastaneye yatıştan sorumludurlar. Ayrıca travmatik olmayan ampütasyonların % 50-75'inden sorumludurlar (45).

Diyabetik nöropatinin etyolojisine ilişkin hipotezler genellikle sinir liflerine yapılan metabolik hasarı, nörovasküler yetmezliği, otoimmün bozukluğu ve nörohormonal büyüme faktör eksikliğini içerir (45).

Diyabetik Nöropati, periferik ve otonom nöropati olarak ikiye ayrılır. Periferik nöropati de fokal ve distal olarak ikiye ayrılmaktadır. En sık olarak eldiven-çorap tarzında simetrik tutulum olan distal simetrik periferal polinöropati görülür (46).

Makrovasküler Komplikasyonlar

Batı ülkelerinde nüfusun gitgide yaşlanması, obezite görülme prevelansının artması ve beslenme alışkanlıklarının gün geçtikçe bozulması nedeniyle tip II DM prevalansı hızla artış göstermektedir (47). Tip II DM, yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski ile ilişkilidir. Ateroskleroz, tüm dünyadaki ölümlerin üçte birini oluşturmasıyla beraber, diyabetik hastalarda tüm ölümlerin yaklaşık % 65-80'ini oluşturmaktadır (27). DM'si olan tüm hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından, ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, sigara, ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü ve albuminüri varlığı yılda bir kez değerlendirilmeli ve gerekiyorsa tedavi edilmelidir (1).

Periferik vasküler hastalığın görülme sıklığı diyabetik hastalarda artış gösterir, daha erken yaşta ortaya çıkar ve genellikle şiddetli olma eğilimindedir. Endotel disfonksiyonu, vasküler düz kas hücre disfonksiyonu, hiperkoagülabilite ve inflamasyon PVH patofizyolojisindeki ana faktörlerdir. PVH varlığı, hastalarda artmış kladikasyo, gangren ile ilişkili olası amputasyon, kardiyovasküler iskemik olaylar için güçlü belirteçlerdir. Bununla birlikte, PVH'ın özellikle diyabetik hastalarda artmış iskemik olay hızları ve ölüm ile ilişkili olduğu bilinmesine rağmen, sistemik aterosklerozun bu spesifik tezahürü büyük ölçüde yetersiz teşhis edilir ve tedavi edilmez (48).

Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli kabul edilmelidir (1).

- Yaşı≥45 olan erkek ve yaşı≥50 olan kadın diyabetliler
- Ayrıca, yaşı<45 olan erkek ve <50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:
- Makrovasküler hastalık (sessiz iskemi, sessiz MI, serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı ve karotis arter hastalığı)
- Mikrovasküler komplikasyonlar (özellikle retinopati ve nefropati)

- Koroner arter hastalığı açısından çok sayıda ilave risk faktörü bulunması (ailede erken yaşta görülen koroner hastalık veya 1.derece akrabalarda serebrovasküler olay)
- Ciddi risk faktörü içermesi (örneğin LDL-kolesterol>200 mg/dl veya sistolik kan basıncı (KB)>180 mmHg)
- Uzun süreli (>15 yıl) diyabeti olan 40 yaş üzeri hastalar.

2.1.7 Tedavi

Eğitim: DM hastalarının, yaşam kalitesinin ve süresinin yükseltilmesi, kan şekerinin regülasyonu ve ileride görülebilecek komplikasyonlardan korunmak için etkili bir diyabet bakımına ihtiyaçları vardır. Eğitimin esas amacı hastaların diyabeti tanıması ve uyum sağlamasını kolaylaştırmak, kan şekeri regülasyonunu sağlamak, kan basıncını normal sınırlar içinde tutarak komplikasyonların önüne geçmek, hasta için ideal vücut kilosuna ulaşmak ve sağlıklı bir egzersiz programı oluşturmaktır. DM'li hastaların egzersizlerinde ulaşması beklenen belli hedefler vardır ve bu hedefler şunlardır (49):

- Diyabet hastalığının ne olduğunu
- Diyabet tedavi seçeneklerini
- Diyet tedavisini
- Fiziksel aktiviteyi
- Diyabet ilaçları hakkında bilgi ve bunları kullanabilmeyi
- Kan şekeri ve diğer parametreleri kendi kendine izlemeyi
- Akut ve kronik komplikasyonları önlemek saptamak ve tedavi etmeyi
- Karşılaşılabilecek psikolojik sorunların neler olduğunu
- Sağlık ve davranış değişikliklerini iyi yönde geliştirebilmek için kişisel stratejilerin ne olduğunu
- Gebelik planlayan hastaların gebeilk öncesi tedbirlerini, GDM'nin ne olduğunu ve gebelik sırasında diyabet tedavisinin nası yapıldığını

DM kontrol altına alınamadığında hastalar uzun vadede ortaya çıkan komplikasyonlar ve bunların yol açtığı sağlık sorunlarıyla karşı karşıya kalmaktadırlar. İleri evredeki diyabet ve buna eşlik eden hastalıkların tedavi sürecinde her anlamda zorluklar bulunmaktadır. Bu da maddi ve manevi kayıpların daha fazla görülmesi anlamına gelir. Bu nedenle diyabetin önlenmesi ve var olan hastalığın ilerleyerek organ hasarı yapmadan kontrol altına alınması her anlamda önem taşımaktadır (50).

Diyet ve Egzersiz: Beslenme terapisi ve danışmanlık, diyabet tedavisinin temel basamaklarından biridir. Beslenme düzenlenmesinin amaçları hastaların yaşam kalitesini artırmak, sağlıklarını korumak ve iyileştirmek, diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarının oluşmasını önlemek, varsa eşlik eden rahatsızlıkları tedavi etmektir (51).

Beslenme tedavisinin, HbA1c değerinin %1,0-2,0 oranında azaltarak uzun süreli glisemik kontrolü düzelttiği bulunmuştur ve diyabet tedavisinin diğer etmenleri ile hastaneye yatışı ciddi oranda azaltmıştır. Ayrıca, diyetisyen ile sıkı beslenme takibi (yani her 3 ayda bir) tip 2 DM daha iyi diyet uyumu ile ilişkilendirilmiştir (51).

Son yıllarda, dünya genelinde, yeme içme alışkanlıklarında büyük değişiklikler ve yapılan fiziksel aktivite seviyelerinin azalması nedeniyle kilo alma eğilimi görüldü. Yüksek vücut kitle indeksi sonucunda görülen aşırı ve düzensiz yağlanma, diyabet için en önemli risk faktörüdür. Prospektif çalışmaların yapılan bir meta-analiz sonucuna göre, daha yüksek bir bel çevresi ile beraber görülen daha yüksek bir VKİ diyabet riskini daha fazla artırmaktadır (52,53).

Diyabetik hastalarda makrobesinlerin dağılımı %45-60 karbonhidrat, %15-20 protein ve %20-35 arası yağ olacak şekilde dağılımı yapılmalıdır. Glisemik indeks olarak daha düşük gıdalar tercih edilmelidir. Diyet lifi ve tahılları normal popülasyondan daha fazla tüketmeleri gerekmektedir (15–25g/1000kcal).

Karbonhidrat olarak sükroz veya früktoz türevleri tercih edilmelidir; Toplam alınması gereken miktar günlük enerji alımının maksimum %10'una tekabül edecek şekilde olmalıdır. Protein için, diyabetl ve kronik böbrek hastalığı olan kişiler proteini vücut ağırlığını 0.8 g/kg olacak şekilde sınırlandırmaları gerekir. Hastaların takviye omega-3 yağ asidi almalarını gerektiren literatürde herhangi bir çalışma yoktur. Alınması gereken doymuş yağ oranı, alınması gereken tüm enerjinin %7'sinden az olmalıdır. Ayrıca trans yağların da en aza indirgenmesi gerekir. Vitamin ve mineral takviyesi rutin olarak önerilmez. Alkol kullanımı hipoglisemi ve kilo alma riskini artırır ancak normal popülasyona göre ek bir öneri gerektirmez. Sodyum alımını genel olarak 2.300 mg/gün'den az olmalıdır (51,54).

Yapılan fiziksel aktivitenin azalması ve buna bağlı obezitenin artması ile tip 2 DM prevelansı da gün geçtikçe artış göstermektedir. En az 8 hafta düzenli egzersiz yapılması sonucu vücut kitle indeksinde önemli değişiklikler olmasa da, HbA1c düzeyinde ortalama %0,66 düşüş saptanmıştır (55).

Egzersiz, Tip 2 DM'de nitrik oksit üretimini ve non-oksidatif yolakla glukoz yıkımını artırır, insülin direncinde azalmaya yol açar ve endotel disfonksiyonunu düzeltir (1).

Diyabetik hastalara haftada en az 150 dakika olacak şekilde orta dereceli aerobik egzersiz önerilmelidir. (Ortalama en yüksek kalp hızının %50- 70'i kadar olmalıdır. En yüksek kalp hızı da kalp hızı=220-yaş olacak şekilde hesaplanır). Herhangi bir komplikasyonu olamayan Tip 2 DM hastalarına daha dirençli egzersiz programları uygulanmalıdır. Ağırlığın da içinde olduğu daha yüksek dirençli egzersizler genç hastalara uygulanmalı, görece daha yaşlı hastalarda ve uzun süreli diyabeti olan hastalara ise önerilmemelidir. Hafif ağırlık kullanılarak ve sık tekrar ile yapılan düşük dereceli egzersizler ile üst gövde kısmının güçlendirilmesi hemen hemen tüm hastalara tavsiye edilmelidir (55).

Tüm tip 2 DM'si olan hastalarda ve 10 yıldan uzun süredir tip 1 DM'si olanlarda egzersiz programı başlamadan önce göz muayenesi yapılmalıdır. Ev işleri, boş zamanları değerlendirmek için yapılan sosyal aktiviteler egzersiz kapsamı içinde kabul edilmelidir. Hipertansiyon ve ortostatik hipotansiyon, senkop, düşme öyküsü, egzersiz dispnesi, dislipidemi, aldığı tedavi ve yan etkileri değerlendirilmelidir (55).

İnsülin Salgılatıcı (Sekretagog) İlaçlar: Bu grupta, pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artıran sülfonilüreler ve etki mekanizması sülfonilürelere benzeyen ancak etki süresi daha kısa olan glinid alt grupları yer alır.

Her iki ilaç grubu için de etki mekanizması β-hücre membranı üzerindeki K-ATP kanallarını, glukozdan bağımsız şekilde kapatarak insülin salınımını artırmaktır. Bu kanalları sülfonilüreler, glinid grubuna göre daha uzun süre kapatarak etkisini gösterir. Sülfonilüre grubu ilaçların mikrovasküler komplikasyonları azalttığı birçok çalışmada kanıtlanmıştır.

Sekretagog ilaçlarının hipoglisemi, kilo artışı, alerji, hepatotoksitite ve agranülositoz gibi geniş yan etki grubu bulunur. Kontrendikasyonları ise Tip 1 Diyabetes Mellitus sekonder diyabet, hipergisemik aciller (DKA, HHK) travma, ağır enfeksiyon ve son dönem böbrek yetmezliğidir.

Biguanidler: Metformin, tüm dünyada Tip 2 Diyabetes Mellitus için en fazla kullanılan terapötiklerden biri olan oral biguaniddir ve tedavide ilk tercih edilen ajandır. Esas olarak karaciğerden glikoz salınımını ve insülin direncini azaltarak kan glikoz düzeyini düşürür. Ayrıca kan lipit düzeylerini düşürücü etkisi bulunmaktadır. Glukoneogenez, glukojenoliz ve hepatik glukoz-6-fosfataz enzim aktivitesini azaltarak glikoz düzeylerinin düşmesine katkıda bulunur. Metformin, genellikle tek başına veya tip 2 DM tedavisinde sülfonilüreler ve insülinler ile kombinasyon halinde kullanılır. Yaklaşık 1957'den beri kullanılan metforminin

glikoz ve lipit metabolizması üzerindeki etki mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir. Burada metforminin hepatositleri aktive ettiği ortaya konmuştur; sonuç olarak, metformin asetil-CoA karboksilaz aktivitesini azaltır, böylece karaciğerden glikoz sekresyonunu ve dokulardaki insülin etkinliğini azaltır, yağ asidi oksidasyonunu başlatır ve lipojenik enzimlerin üretimini baskılar. Yağ dokusu ve çizgili kaslarda insülin duyarlı olan GLUT-1 ve GLUT-4 reseptör artışını sağlayarak bu dokulara glukoz girişini arttırır. Ayrıca yapılan çalışmalarda kardiyovasküler olay gelişim riskini de azalttığı görülmüştür (56–58).

HbA1c düzeylerinde yaklaşık %1,0-1,5 düşüş meydana getirir. Diğer oral anti diyabetiklerden önemli bir farkı da kilo artışına sebep olmamasıdır. Yan etkiler hastaların yaklaşık %25-30 unda görülür. Bu yan etkiler arasında; dispeptik şikayetler, bulantı, kusma, ishal, ağızda metalik tat oluşturma, karaciğer fonksiyon testlerindeki artıştır. Nadiren laktik asidoza neden olur. Tez konumuzla ilgili olan yan etkisi ise metformin terminal ileumda vitamin B_{12} ve intrinsik faktör emilimini bozması ve böylece kan vitamin B_{12} düzeylerini azaltmasıdır (59,60).

Metformin gündüz doz miktarı 500-2500 mg arasındadır. Günde 2-3 kez, genelikle aç karnına olmak üzere yemekte veya tok karnına kullanılır. Tercih edilen başlangıç dozu 500 mg, esas etkili olduğu doz 1500-2000 mg olarak kabul edilir (1).

Thiazolidinedionlar: Tiazolidindionlar (glitazonlar) peroksizom proliferatör ile aktifleştirilmiş reseptör γ modülatörleridir; adipoz doku, kas ve karaciğerde endojen ve eksojen insüline duyarlılığını arttırırlar. Dolayısıyla bu gruba insülin duyarlaştırıcılar ismi de verilir (61). Tek başlarına kullanıldığında, HbA1c değerinde yaklaşık %0,5-1,4 oranında bir düşüş göstermişlerdir. En sık görülen yan etkiler, periferik ödem ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı sıvı tutulması ve bununla birlikte kilo alımıdır (62).

Alfa Glikozidaz İnhibitörleri: Alfa glikozidaz inhibitörleri ince bağırsağın proksimalinde polisakkaritlerin geri emilimi azaltır, hipoglisemiye sebep olmadan postprandiyal glukoz düzeylerinde düşüşe sebep olur. Glukoz seviyelerini düşürmede metformin veya sülfonilürelere kıyasla daha az etkilidirler ve HbA1c seviyelerini %0,5-0,8 oranında azaltırlar. Polisakkaritler bağırsağın daha distal kısımlarında emildiği için malabsorbsiyon ve kilo kaybı görülmez; bununla birlikte, kolona geçen karbonhidrat miktarında artış olduğu için genellikle artmış gaz üretimi ve gastrointestinal semptomlar gibi yan etkiler görülür (63,64).

İnkretin-bazlı İlaçlar

Glukagon benzeri peptit-1 agonistleri (GLP-1 agonistleri): GLP-1 agonistleri pankreas β-hücresindeki GLP-1 reseptörüne güçlü bir şekilde bağlanır ve glukoz aracılı insülin sekresyonunu arttırır. Eksenatid ve liraglutid olarak iki etken madde vardır. HbA1c, düzeyini özellikle postprandiyal glukoz seviyelerini düşürerek, yaklaşık %0,5-1 oranında düşürürler. Diğer oral antidiyabetiklerin aksine kilo kaybına sebep olurlar. Eksenatid ayrıca glukagon sekresyonunu azaltır, gastrik motiliteyi yavaşlatır ve bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal yakınmalara neden olur (65,66).

Dipeptidil Peptidaz İnhibitörleri (DPP4-İ, Gliptinler): DPP-4, immun sistem hücrelerinde de olmak üzere birçok dokuda eksprese edilen hücre zarı proteinlerinden birisidir. DPP-4 inhibitörleri, GLP-1 ve glukoza bağımlı insülinotropik peptit (GIP) etkilerini arttıran, glikoz bağımlı insülin sekresyonunu arttıran ve glukagon sekresyonunu azaltarak etki gösteren moleküllerdir. DPP-4 inhibitörleri HbA1c seviyelerini %0,6-0,9 oranında düşürürler. İmmun sistem üzerine etkileri olduğu için üst solunum yolu enfeksiyonlarında artış gösterilmiştir (67,68).

Sodyum Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri (SGLT-2): SGLT-2 inhibitörleri, böbreklerden glikoz atılımı için gerekli eşik değerin düşmesine sebep

olur ve glikozun idrarla atılmasını sağlayarak kan glukoz seviyelerini düşürür. SGLT-2 inhibitörlerinin etkisi glikoza bağımlıdır, plazma glikoz düzeyleri 90 mg/dL'nin altına düştüğünde etkisi azalır, bu sebeple hipoglisemi riski diğer antidiyabetiklere göre düşüktür. SGLT-2 inhibitörleri etki mekanizması nedeniyle kilo kaybına yol açar ve obez hastalarda sıklıkla tercih edilir. Ayrıca hem sistolik hem de diyastolik kan basıncında düşüşe yol açarak kan basıncı regülasyonuna yardım eder (69).

İnsülin Tedavisi: İnsülin, şu anda mevcut olan ajanlar içinde en eskisidir ve bu nedenle klinik olarak en fazla deneyime sahip olunan ilaçtır. Ayrıca hiperglisemi tedavisinde ve HbA1c seviyelerinin istenen seviyeye düşmesini sağlayan en etkili ilaçtır. İnsülin vücuttaki bütün dokuları etkileyen ve glukoz, aminoasitler ve lipidler gibi bileşenleri hücreler içine alıp depolanmasını ve metabolize edilmesini sağlayan anabolizan bir hormondur. İnsülinler kısa, orta, uzun ve çok uzun etkili olacak şekilde preperatları vardır. Postprandiyal artan plazma glukozu kısa etkili insülinlerle kontrol altına alınabildiği gibi, uzun etkili insülinler ise bazal insülin seviyelerini düzenlemektedir.

İnsülin Endikasyonları

- Klasik tip 1 DM
- İnsülin dışı anti-hiperglisemik ilaçlar ile metabolik kontrol sağlanamaması
- Ağır hiperglisemik semptomlar
- Hiperglisemik aciller (DKA, HNK)
- Akut Miyokard Enfarktüsü
- Akut, ateşli ve sistemik hastalıklar
- Majör cerrahi operasyonlar
- Gebelik ve laktasyon
- Ağır karaciğer ve böbrek yetersizliği
- İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlara alerji ve ağır yan etkiler
- Klinik olarak ciddi insülin rezistansı
- Uzun süreli yüksek doz kortikosteroid kullanımı

2.2. VİTAMİN B_{12}

Vücudumuzun günlük alması gereken minimum vitamin B_{12} düzeyi 2,5 µg' dır. Gebelerde bu ihtiyaç 6 µg' a kadar çıkmaktadır. Vitamin B_{12}' nin esas üretim yeri bakteriyal üretimdir. Birçok hayvansal gıda özellikle kalp, böbrek, dalak gibi bölümlerde oldukça fazla miktarda B_{12} vitamini vardır. Deniz ürünleri, yumurta, süt peynir gibi hayvansal ürünlerde az miktarda B_{12} vardır. Sebzelerde de oldukça az miktarda bulunur (70).

Vitamin B_{12} fizyolojik düzeylerde ise emilimi gastrik intrensek faktörle beraber aktif transport şeklinde gerçekleşir. Eğer B_{12} vitamin düzeyi normalin çok üzerinde ise emilim jejunum ve ileumdan pasif transport ile gerçekleşir (70).

Besinlerden B_{12} vitamini mide asidi ve pepsin yoluyla açığa çıkar. Açığa çıktıktan sonra R-bağlayıcısına (haptokorrin) bağlanır ve duodenumda proteazlarla sindirilir, böylece proksimal ileumda intrensek faktöre iletilir. Terminal ileumda, IF-B_{12} vitamin kompleksi enterositlerin membran yüzeyindeki IF reseptörlerine bağlanır ve hücre içine aktarılır. Vitamin B_{12} daha sonra enterositlede serbest bırakılır ve transkobalamin II'ye aktarılır. Holotranskobalamin olarak adlandırılan B_{12}-Transkobalamin kompleksi, kan dolaşımına girer ve hücreler tarafından hücre içine alınana kadar dolaşır (71).

Vitamin B_{12}, vücuttan esas olarak safra yolu ile atılmaktadır. Safradaki vitamin B_{12}, bağırsaklardan geri emilmekte ve enterohepatik sirkülasyona girmektedir. Emilmeyen kısım çoğunlukla dışkı ile geri kalan az bir miktar ise idrar ile atılmaktadır (72).

Vitamin B_{12} eksikliği etiyolojisinde birçok neden bulunur. Bunlar Tablo 2.3 de verilmiştir (73).

Tablo 2.3 Vitamin B_{12} eksikliği etiyolojisi

Diyetle yetersiz alım: a. Vejeterjan diyet, kötü sosyoekonomik koşullar, malnütrisyon, kötü kontrol edilen fenilketonüri b. Gebelik döneminde kobalamin eksikliği veya pernisiyöz anemi sonucu anne sütünde düzeyin düşmesi
Kobalamin emiliminde bozukluk a. İntrinsik faktör (İF) eksikliği 1. Konjenital İF mutasyonu 2. Pernisiyöz anemi 3. Otoimmün poliendokrinopatilere eşlik eden pernisiyöz anemi 4. Gastrik mukozal hastalıklar i. Kronik gastrit, H. pylori gastriti, gastrik atrofi ii. Korozif madde iii. Gastrektomi iv. Zollinger Ellison sendromu b. İnce barsaklardan emilimin bozulması 1. İleal rezeksiyon veya hastalık 2. Kör urve/barsak sendromu 3. Parazitler 4. Malabsorpsiyon 5. Kobalamin emilim bozukluğu-İmerslund-Grasbeck sendromu
Kobalaminin metabolik bozuklukları
Transport bozuklukları- Transkobalamin eksikliği

Vitamin B_{12} eksikliğinde görülen klinik bulgular megaloblastik makrositer anemi ve çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklardır. Ayrıca yapılan birçok çalışmada hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında etkin olarak rol aldığı ortaya konmuştur (73).

Vitamin B_{12} eksikliğinde DNA sentezindeki bozulma sonucu hücre nükleusu oluşmasında aksaklıklar görülür. Bunun sonucunda periferik kanda makrositik eritrositler ve buna bağlı olarak makrositik ve megaloblastik anemi görülür. Ayrıca yine periferik kanda hipersegmente nötrofiller ve makroovalistler görülmektedir. Düşük veya normal retikülosit, artmış bilirubin düzeyleri, düşük lökosit ve trombosit sayısı görülebilecek laboratuar parametreleridir. Anemiye bağlı solukluk, takipne, taşikardi görülebilecek diğer bulgulardır (74).

Dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonuna bağlı olarak klinik bulgular ortaya çıkmaktadır. Vitamin B_{12} eksikliğine özgü bu bulgular miyelin kılıf oluşumunda aksaklık ve buna bağlı olarak aksonal dejenerasyon nedeniyle görülür. Tutulum simetrik ve bilateral olup sıklıkla alt ekstremitelerde 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 karşılaşılabilir (75).

DM'li hastalarda kullanılan en temel ilaç olan metforminin serum B_{12} düzeylerinde düşmeye neden olduğu ortaya çıkmıştır. İlk etkinlik çalışmasında DeFronzo ve Goodman, metforminin serum B_{12} konsantrasyonlarının plaseboya kıyasla % 22-29 azaldığını göstermiştir (76).

Vitamin B_{12} eksikliğinde görülen periferik nöropati, Tip 2 DM'de görülen periferik nöropatiden klinik olarak ayırt edilemez. B_{12} vitamini eksikliği ile ilişkili periferik nöropati bazı durumlarda klinik bulgu göstermez ve Tip 2 DM nöropatisi ile etkileşime girebilir. Bu nedenle bu tür bir nöropatinin Tip 2 DM nöropatisi gibi yanlış teşhis konması büyük olasılıktır. Son zamanlarda birçok çalışma, uzun vadeli metformin kullanımı ile B_{12} vitamini eksikliğinin neden olduğu periferik nöropati arasındaki çelişkili sonuçlarla olan olası bağlantıyı netleştirmeye çalışmıştır (76).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Bölgesi ve Tipi

Kesitsel desende analitik tasarlanan araştırma, Çanakkale merkezinde bulunan ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde yürütülmüştür.

3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemi

Araştırma evreni ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi'ne başvurmuş ve DM'u olan 18 yaş üstü hastalardan oluşturuldu. Son 1 yıldaki glukoz, HbA1c ve vitamin B_{12} düzeylerine bakılan hastalar, belirlenen zaman diliminde telefon ile ulaşılarak çalışmaya davet edildi. 1. grup metformin kullanan DM'lu hastalar, 2. grup ise metformin kullanmayan DM'lu hastalar olarak belirlendi. Her bir grubun örneklem sayısının hesaplanmasında G*Power 3.1.9.4 kullanıldı. Birinci grubun ortalaması 184±149, ikinci grubun ortalaması 243±163 olarak alındı (Wong Chit Wai, 2018). Alfa hatası 0,05; çalışmanın gücü %90 olarak alındığında 1274 kişiden oluşan evrenden her bir grup için 121 kişi toplam 242 kişi olacak şekilde hesaplandı. Davet edilen 268 kişiden kriterlere uyan ve kabul eden 242 kişi çalışmaya alındı. Çalışmayı kabul etmeyen 1 kişi ve çalışma kriterlerine uymayan 25 kişi çalışma dışı bırakıldı. Bu 25 kişi de vitamin B12 takviyesi alıyordu. Bu sayıya ulaşılana değin çalışmaya katılımcı alınmaya devam edildi. Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakma ölçütleri Tablo 3.1'de sunulmuştur.

Tablo 3.1 Çalışmaya alınma ve çalışma dışı bırakma ölçütleri

Çalışmaya alınma ölçütleri	1-18 yaş ve üzeri olmak 2-ÇOMÜ Hastanesi'ne başvurmak
Çalışma dışı bırakma ölçütleri	1-Çalışmaya uyumu engelleyecek hastalık ya da engelinin bulunması (Beslenmesi kötü olanlar, vejeteryanlar, veganlar, mide ve ince bağırsak cerrahisi olanlar, inflamatuar bağırsak hastalığı olanlar gibi) 2-Vitamin B_{12} tedavisi alan hastalar

3.3. Araştırma Değişkenleri

Bağımlı değişkenler: Vitamin B_{12} düzeyi

Bağımsız değişkenler: Yaş, cinsiyet, eğitim durumu, gelir algısı, meslek grupları, sigara kullanımı, alkol kullanımı, DM ilaç kullanımı, Proton pompa inhibitörü (PPİ) ilaç kullanımı, HT ilaç kullanımı, HL ilaç kullanımı, KVH ilaç kullanımı, endokrinolojik ilaç kullanımı, glukoz ve HbA1c değerleri

3.4. Veri Toplama Araçları

Anket, katılımcıların demografik bilgilerini, kronik hastalıklarını, kullandıkları tedavileri, sigara ve alkol kullanımlarını, boy ve kilolarını sorgulayan sorular içermektedir. Anket sonrası hastane sisteminden son 1 yıldaki glukoz, HbA1c ve vitamin B_{12} düzeylerine bakılmıştır.

Katılımcılarla iletişime geçmeden önce soruların anlaşılabilirliğini değerlendirmek amacıyla ÇOMÜ aile hekimliği polikliniğine başvurmuş, araştırma evreniyle benzer özellikleri taşıyan 10 kişi üzerinde anket uygulanmış ve gerekli düzeltmelerden sonra ankete son hali verilmiştir.

3.5 Uygulama Yöntemi

Araştırma verileri 01.12.2019-01.04.2020 tarihleri arasında toplandı. Çalışma öncesinde çalışmanın yapıldığı ÇOMÜ Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'nde görüşmelerin yürütülmesi için bir oda hazırlandı. Diyabetli hastalar sistemden tarandıktan sonra telefon ile arandı ve çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya davet edildi. Davet sonrasında tarafımıza başvuran hastalar, çalışma için ayrılmış odaya alınıp çalışma hakkında tekrar bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmaya katılanların isimleri kaydedilmedi. Hazırlanmış olan anket

katılımcılara yüz yüze anket yöntemiyle uygulanmıştır. Sosyodemografik Veri Anketi için yaklaşık 5-10 dakika zaman ayrıldı. Çalışma için belirlenen katılımcı sayısına ulaşıldığında çalışma ile ilgili veri toplama aşaması sonlandırıldı.

3.6. Verilerin Düzenlenmesi ve Analizi

Araştırma verileri Statistics Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 19.0 istatistik programı üzerinden değerlendirilmiştir. Hastaların B12 düzeyleri <200 mg/dl ise düşük, 200-299 aralığında ise sınırda düşük, >300 mg/dl ise normal olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı özellikler, kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma şeklinde verilmiştir. Örneklem sayısının 30'dan büyük olduğu durumlarda santral limit teoremine dayanılarak parametrik testlerde normal dağılım gerekliliği ihmal edilmiştir (78). Gruplar arası analizlerde; numerik verilerin ortalama kıyaslarında Student T ve ANOVA, kategorik verilerin kıyaslarında Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact, numerik verilerin korelasyonunda Pearson kullanılmıştır. Genel istatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edilmiş, tüm testler için mutlak p değerleri verilmiştir.

3.7. Etik ve İzinler

Çalışmaya başlamadan önce 11.12.2019 tarihinde 2011-KAEK-27/2019-E.1900153763 nolu çalışmamız için ÇOMÜ Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alınmıştır. Katılımcılara çalışma hakkında sözel ve yazılı bilgi verilmiş, sözel ve yazılı onamları alınmıştır.

4.BULGULAR

Araştırmaya toplam 242 tip 2 DM'li hastalar alındı. Katılımcıların 146'sı (%60,3) kadın, 96'sı (%39,7) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 58,7±10,8 [20-86] olarak hesaplandı. Kadınlarda yaş ortalaması 58,1±11,5 [20-86], erkeklerde ise 59,6±9,7 [34-85] idi ve aralarında anlamlı fark yoktu (t=-1,018; p=0,310).

Katılımcıların 196'sı (%81,0) evli, 93'ünün (%38,4) eğitim durumu ilkokul mezunu, 110'u (%45,5) emekli, 192'sinin (%79,3) gelir algısı orta düzeyindedir. Katılımcıların sosyodemografik verileri tablo 4.1'de belirtilmiştir.

Tablo 4.1 Sosyodemografik veriler

		n (sayı)	% (yüzde)
Yaş	Kadın	146	60,3
	Erkek	96	39,7
Medeni hal	Evli	196	81,0
	Bekar	22	9,1
	Boşanmış/dul	24	9,9
Eğitim durumu	Okuryazar	7	2,9
	Ilkokul	93	38,4
	Ortaokul	28	11,6
	Lise	60	24,8
	Üniversite	41	16,9
	Yüksek lisans	13	5,4
Meslek	Çalışmıyor	52	21,5
	Çalışıyor	79	32,6
	Öğrenci	1	0,4
	Emekli	110	45,5
Gelir algısı	Iyi	30	12,4
	Orta	192	79,3
	Kötü	20	8,3

Katılımcıların 138'i (%57,0) hiç sigara kullanmadığını belirtmiştir. Katılımcıların sigara kullanma durumları tablo 4.2'de belirtilmiştir. Halen sigara kullanmakta olan katılımcıların ortalama kullandıkları sigara miktarı 22,7±16,6 paket/yıl idi.

Tablo 4.2 Sigara kullanım durumu

		n (sayı)	**% (yüzde)**
Sigara kullanımı	Hiç kullanmamış	138	57,0
	Bırakmış	54	22,3
	Kullanıyor	50	20,7

Sosyodemografik verilere göre katılımcıların sigara kullanımı tablo 4.3'te belirtilmiştir. Kadınlar da hiç sigara kullanmamış olanların oranı, erkeklerde ise sigarayı bırakmış olanların oranı anlamlı yüksekti. (X^2=33,907; p<0,001). Sigara kullanım durumu ile medeni hal, eğitim durumu, meslek ve gelir algısı arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla X^2=3,143; p=0,530, X^2=14,889; p=0,109, X^2=11,668: p=0,047, X^2=1,107; p=0,906).

Tablo 4.3 Sosyodemografik verilere göre sigara kullanım durumu

		Sigara kullanım durumu			
		Kullanmamış	Bırakmış	Kullanıyor	İstatiksel analiz
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	103 (70,5)	16 (11,0)	27 (18,5)	X^2=33,907 p<0,001*
	Erkek	35 (36,5)	38 (39,6)	23 (24,0)	
Medeni hal	Bekar	16 (72,7)	2 (9,1)	4 (18,2)	X^2=3,143 p=0,530**
	Evli	108 (55,1)	46 (23,5)	42 (21,4)	
	Boşanmış/dul	14 (58,3)	6 (25,0)	4 (16,7)	
Eğitim durumu	Okuryazar	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	X^2=14,889 p=0,109***
	İlkokul	62 (66,7)	19 (20,4)	12 (12,9)	
	Ortaokul	15 (53,6)	7 (25,0)	6 (21,4)	
	Lise	25 (41,7)	13 (21,7)	22 (36,7)	
	Üniversite	23 (56,1)	11 (26,8)	7 (17,1)	
	Yüksek lisans	8 (61,5)	3 (23,1)	2 (15,4)	
Meslek	Çalışmıyor	40 (75,4)	5 (9,6)	8 (15,4)	X^2=11,668 p=0,047**
	Çalışıyor	43 (54,4)	18 (22,8)	18 (22,8)	
	Emekli	55 (50,0)	31 (28,2)	24 (21,8)	
Gelir algısı	İyi	16 (53,3)	7 (23,3)	7 (23,3)	X^2=1,107 p=0,906**
	Orta	112 (58,3)	42 (21,9)	38 (19,8)	
	Kötü	10 (50,0)	5 (25,0)	5 (25,0)	

*Pearson ki-kare testi **Fisher's Exact test ***Monte Carlo

Sosyodemografik verilere göre katılımcıların alkol kullanım durumu tablo 4.4'te belirtilmiştir. Kadınlarda ve erkeklerde alkol kullanmamış olanların oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksekti. (X2=15,611; p<0.001). Alkol bırakmış olma durumu açısından meslek grupları arasında fark yok iken, alkol kullananların oranı çalışanlarda diğer gruplara kıyasla anlamlı yüksekti (X2=21,109; p=0,001). Alkol kullanım durumu ile sırasıyla medeni hal, eğitim durumu ve gelir algısı arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla X^2=3,373; p=0,445, X^2=12,577 ; p=0,153, X^2=8,273; p=0,052).

Tablo 4.4 Sosyodemografik verilere göre alkol kullanım durumu

		Alkol kullanım durumu			
		Kullanmıyor	Kullanıyor	Bırakmış	İstatiksel analiz
		n (%)	n (%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	141 (96,6)	5 (3,4)	0 (0,0)	X^2=15,611 p<0.001*
	Erkek	78 (81,2)	15 (15,6)	3 (3,1)	
Medeni hal	Bekar	19 (86,4)	3 (13,6)	0 (0,0)	X^2=3,373 p=0,445**
	Evli	176 (89,8)	17 (8,7)	3 (1,5)	
	Boşanmış/dul	24 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Eğitim durumu	Okuryazar	7 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	X^2=12,577 p=0,153**
	İlkokul	89 (95,7)	4 (4,3)	0 (0,0)	
	Ortaokul	25 (89,3)	3 (10,7)	0 (0,0)	
	Lise	54 (90,0)	5 (8,3)	1 (1,7)	
	Üniversite	32 (78,0)	7 (17,1)	2 (4,9)	
	Yüksek lisans	12 (92,3)	1 (7,7)	0 (0,0)	
Meslek	Çalışmıyor	52 (98,1)	1 (1,9)	0 (0,0)	X^2=21,109 p=0,001**
	Çalışıyor	64 (81,0)	15 (19,0)	0 (0,0)	
	Emekli	103 (93,6)	4 (3,6)	3 (2,7)	
Gelir algısı	İyi	23 (76,7)	7 (23,3)	0 (0,0)	X^2=8,273 p=0,052**
	Orta	177 (92,2)	12 (6,2)	3 (1,6)	
	Kötü	19 (95,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	

n=sayı %=satır yüzdesi *Pearson Ki Kare Testi **Fisher's Exact Test

Katılımcıların ortalama vitamin B_{12} değerleri 351,70±193,20 idi. Metformin kullanan hastaların ortalama vitamin B_{12} değerleri 278,8±85,4 iken metformin kullanmayan katılımcıların ortalama vitamin B_{12} değerleri 424,5±238,6 olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların sosyodemografik verilere göre ortalama değerleri tablo 4.5'te verilmiştir. Katılımcıların ortalama vitamin B_{12} düzeyleri açısından sırasıyla cinsiyet, medeni hal, eğitim durumu, meslek ve gelir algısı ile anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.5 Sosyodemografik verilere göre ortalama vitamin B_{12} değerleri

		Vitamin B_{12} değerleri		
		Ortalama değer	**Standart sapma**	**İstatiksel analiz**
Cinsiyet	Kadın	360,1	198,0	t=0,497*
	Erkek	338,8	185,9	p=0,620
Medeni hal	Bekar	384,1	189,5	F=0,353**
	Evli	349,1	201,7	p=0,703
	Boşanmış/dul	342,4	110,6	
Eğitim durumu	Okuryazar	375,2	133,0	F=0,305**
	İlkokul	337,5	210,6	p=0,910
	Ortaokul	385,7	214,7	
	Lise	356,1	199,6	
	Üniversite	353,3	144,7	
	Yüksek lisans	340,9	161,8	
Meslek	Çalışmıyor	323,4	132,9	F=0,711**
	Çalışıyor	350,9	170,7	p=0,546
	Emekli	366,6	229,4	
Gelir Algısı	İyi	355,7	167,1	F=0,348**
	Orta	354,6	202,2	p=0,706
	Kötü	317,0	135,2	

*= Student T **=ANOVA

Sosyodemografik verilere göre katılımcıların vitamin B_{12} düzeyleri ile ilişkisi tablo 4.6'te verilmiştir. Vitamin B_{12} düzeyleri ile sırasıyla cinsiyet, medeni hal, eğitim durumu, meslek ve gelir algısı arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla X^2=0,478; p=0,787, X^2=1,203; p=0,892; X^2=8,572; p=0,573, X^2=7,159; p=0,294; X^2=3,359; p=0,490).

Tablo 4.6 Sosyodemografik verilere göre vitamin B_{12} düzeyleri

		Vitamin B_{12} düzeyleri			İstatiksel analiz
		Düşük	Sınırda düşük	Normal	
		n (%)	n(%)	n (%)	
Cinsiyet	Kadın	14(%56)	59(%62,8)	73(%59,3)	X^2=0,478
	Erkek	11(%44)	35(%37,2)	50(%40,7)	p=0,787*
Medeni hal	Bekar	1(%4)	8(%8,5)	12(%9,8)	X^2=1,203
	Evli	22(%88)	74(%78,7)	98(%81,3)	p=0,892**
	Boşanmış/dul	2(%8)	11(%11,7)	12(%8,9)	
Eğitim durumu	Okuryazar	1(%4)	2(%2,1)	4(%3,3)	X^2=8,572
	İlkokul	10(%40)	45(%47,9)	38(%30,9)	p=0,573*
	Ortaokul	4(%16)	8(%8,5)	16(%13,0)	
	Lise	5(%20)	22(%23,4)	33(%26,8)	
	Üniversite	3(%12)	13(%13,8)	25(%20,3)	
	Yüksek lisans	2(%8)	4(%4,3)	7(%5,7)	
Meslek	Çalışmıyor	5(%20,0)	24(%25,5)	22(%17,9)	X^2=7,159
	Çalışıyor	8(%32,0)	23(%24,5)	48(%39,0)	p=0,294**
	Emekli	12(%48,0)	47(%50,0)	51(%41,5)	
Gelir algısı	İyi	5(%20,0)	11(%11,7)	14(%11,4)	X^2=3,359
	Orta	17(%68,0)	74(%78,7)	101(%82,1)	p=0,490**
	Kötü	3(%12,0)	9(%9,6)	8(%6,5)	

n=sayı %=satır yüzdesi * Pearson ki-kare testi **Fisher's Exact Test

Metformin kullanan hastaların HbA1c ortalaması 6,91±1,29 iken VKİ ortalamaları 29,8±5,5 hesaplanmıştır. Metformin kullanan hastaların HbA1c düzeyleri ile vitamin B_{12} değerleri arasındaki korelasyon anlamlı değildi (r:-0,009; p=0,926). Yaş ile vitamin B_{12} değerleri arasındaki korelasyon anlamlı değildi (r:-0,033; p=0,719). VKİ değerleri ile vitamin B_{12} değerleri arasındaki korelasyon anlamlı değildi (r:0,045; p=0,624).

Tablo 4.7 Vitamin B_{12}'yle diğer parametrelerin korelasyonu

	HbA1c	Yaş	VKİ
Vitamin B12	r:-0,009 p=0,926	r:-0,033 p=0,719	r:0,045 p=0,624

İlaç kullanımına göre katılımcıların vitamin B_{12} düzeyleri ile ilişkisi tablo 4.8'da verilmiştir. Vitamin B_{12} düzeyleri düşük olanların oranı metformin kullananlarda, diğer antidiyabetik ilaç kullananlarda, PPİ ilaç kullananlarda, HT ilaç kullananlarda ve HL ilacı kullananlarda bu ilaçları kullanmayanlara göre anlamlı yüksekti. Vitamin B_{12} düzeyleri ile sırasıyla, diğer KVH ilaç kullanımı ve endokrinolojik ilaç kullanımı ile arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla X^2=4,209; p=0,135, X^2=0,510; p=0,859).

Tablo 4.8 İlaç kullanımına göre vitamin B_{12} düzeyleri

		düşük	**sınırda düşük**	**normal**	İstatiksel Analiz
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	
Metformin kullanımı	Yok Var	2(%1,7) 23(%19,0)	25(%20,7) 69(57,0)	94(%77,7) 29(%24,3)	X^2=72,585 p<0,001*
Diğer antidiyabetik ilaç kullanımı	Yok Var	9(%18,4) 16(%8,3)	31(%63,3) 63(%32,6)	9(%18,4) 114(%59,1)	X^2=27,432 p<0,001**
PPİ ilaç kullanımı	Yok Var	7(%3,8) 18(%30,5)	69(%37,7) 25(%42,3)	107(%58,5) 16(%27,2)	X^2=34,899 p<0,001**
HT ilaç kullanımı	Yok Var	15(%10,9) 10(%9,6)	39(%28,3) 55(%52,9)	84(%60,9) 39(%37,5)	X^2=15,678 p<0,001**
HL ilaç kullanımı	Yok Var	14(%7,3) 11(%22,0)	72(%37,5) 22(%44,0)	106(%55,2) 17(%34,0)	X^2=11,369 p=0,003**
Diğer KVH ilaç kullanımı	Yok Var	16(%8,3) 9(%18,4)	77(%39,9) 17(%34,7)	100(%51,8) 23(%46,9)	X^2=4,029 p=0,135*
Endokrinolojik ilaç kullanımı	Yok Var	23(%10,6) 2(%8,3)	86(%39,4) 8(%33,3)	109(%50,0) 14(%58,3)	X^2=0,510 p=0,859*

n=sayı %=satır yüzdesi *Pearson Ki Kare Testi, **Fisher's Exact Test

Vitamin B_{12} düzeylerini etkileyen risk faktörleri Logistic Regresyon Enter Modeli ile tablo 4.9'da incelendi. Bağımlı değişken olarak vitamin B_{12} düzeyleri alındı. (Normal=0, Düşük=1) Bağımsız değişkenler metformin kullanımı (yok=0, var=1), PPI kullanımı (yok=0, var =1), diğer antidiyabetik ilaç kullanımı (yok=0, var=1) ve HL ilaç kullanımı (yok=0, var=1) alındı. Vitamin B_{12} düzeylerini etkileyen risk faktörleri Logistic Regresyon Enter Modeli ile değerlendirildi. Metformin kullananlarda vitamin B_{12} düzeylerinde düşüklük görülme riski metformin kullanmayanlara göre 7,5 (%95 GA: 3,6-11,326) kat ve PPİ kullananlarda vitamin B12 düzeyinde düşüklük görülme riski kullanmayanlara göre 1,9 kat (%95 GA: 0,8-3,054) daha yüksektir. Diğer antidiyabetik ilaçların ve HL ilaç kullananların kullanmayanlara göre vitamin B_{12} düzeylerinde düşüklük oluşturma riski görülmemiştir.

Tablo 4.9 İlaçların vitamin B_{12} eksikliğine etkisi

	B	**p**	OR	%95 GA	
Constant	-1,180	**<0,001**	0,3		
Metformin kullanımı					
Yok			1,0		
Var	2,0	**<0,001**	7,5	3,6	11,326
PPI kullanımı					
Yok			1,0		
Var	0,3	**<0,001**	1,9	0,8	3,054
Diğer anti DM kullanımı					
Yok			1,0		
Var	0,7	**0,18**	1,1	0,8	1,327
HL kullanımı					
Yok			1,0		
Var	-0,239	**0,55**	0,7	0,3	1,757

OR: Odd's Ratio, GA: Güven aralığı, p: Lojistik Regresyon Enter Modeli

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda retrospektif olarak DM hastalarında vitamin B_{12} değerlerine bakılmıştır ve bu hasta gruplarının vitamin B_{12} düzeylerindeki değişiklikler ele alınmıştır. Hipotez olarak metformin kullanan hastalarda vitamin B_{12} değerlerinde azalma olması gerektiği belirlenmiştir ve bu sonuca ulaşılmıştır.

Metformin, sıklıkla Tip 2 DM'li hastalar için ilk tedavi seçeneği olarak kabul görmüş ve en etkili tedavilerin başında gelmektedir. Amerikan Diyabet Derneği başta olmak üzere çeşitli kılavuzlarda birinci basamak tedavi olarak belirtilmektedir. Tercih edilmesinin başlıca sebepleri, etkinliği, düşük maliyete sahip olması, yan etki profilinin düşük olması ve diğer antidiyabetiklerle kullanıldığında da etkili olmasıdır.

Yapılan birçok bilimsel çalışma sonucunda metformin kullanımının vitamin B_{12} düzeylerinde azalmaya neden olduğu görülmüştür. Kim ve ark. tarafından yapılan çalışmada 1111 diyabetli hasta 20 ila 85 yaş arasında olacak şekilde örneklem belirlenmiştir, ortalama yaş 59,5±10,9 yıl ve %58,1 (645 hasta) erkekti. Toplam % 22.2 (247 hasta) B_{12} vitamini eksikliği gösterdi ve ortalama B_{12} vitamini seviyesi 231.2±44.8 pg/mL idi (79). Niafar ve ark. tarafından yapılan 22 çalışmanın meta analizi sonucunda metformin kullanımının vitamin B_{12} değerlerinde ciddi bir düşüşe sebep olduğu görülmüştür. Hastaların yaklaşık %17,4 ünde vitamin B_{12} eksikliği saptanmıştır. Vitamin B_{12} değerleri Toplam katılımcı sayısı metformin grubunda 2.077 iken, 166-370 pmol/L arasında değişen ortalamalar, 2.225 metformin olmayan grubunda ise ortalama 207-560 pmol/L aralığındadır (80). Liu ve ark. tarafından yapılan 43 çalışmanın derlemesine göre katılımcıların ortalama yaşları 24,1 ile 64,0 yıl arasında değişmektedir. Burada eksiklik oranı %19,1 hesaplanmıştır. Metformin kullanımının vitamin B_{12} seviyelerinde düşüşe sebep olduğu net bir şekilde gösterilmiştir(81). Bu tüm çalışmalardaki bulgular bizim çalışmamızdaki bulgularla örtüşmektedir.

Miyan ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada 932 denek kullanıldı. Deneklerin 645 tanesi metformin kullanıyordu. Metformin kullanmayanların yaş ortalaması 39.77±14.95, metformin kullanıcılarının yaşları 51.16±14.64 yıldı. Katılımcıların 437'si erkek 495'i kadındı. Vitamin B_{12} düzeyi yaş ve sosyodemografik verilerle korelasyon göstermedi. Bu bulgu bizim çalışmamızla örtüşmektedir. Genel olarak, vitamin B_{12} eksikliği metformin kullanan 25 kişide (%3,9) metformin kullanıcısı olmayan 6 kişide (%2,1) anlamlıyken, sınırda düşük vitamin B_{12} düzeyleri metformin kullanan 117 kişide (%18,4), metformin kullanmayan 164 kişide (%27,9) ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü (82). Aynı çalışmadaki bu bulgu bizim çalışmamızla örtüşmemektedir. Buna sebep olarak literatüre bakıldığında metformin kullanımının vitamin B_{12} eksikliğine sebep olma düzeyinin geniş bir skalaya ait olduğunu görebiliriz.

Jager ve ark. tarafından yapılan çalışmada 256 hasta kullanıldı. Bu bireylerin 119 tanesi erkek 137 tanesi kadındı. Bunların 127 tanesi metformin kullanan hasta 129 tanesi antidiyabetik almayan bireylerdi. Sonuçlara göre vitamin B_{12} düzeyleri ile sosyodemografik veriler arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu sonuçlar bizim çalışmamıza benzer olduğu görüldü. Metformin grubunda 16(%12,6), plasebo grubunda 5(%3,9) bireyde B_{12} vitamini eksikliği saptandı. Bu veri bizim çalışmamızla paralellik göstermedi. Çünkü bizim çalışmamızda B_{12} vitamin değerinin alt sınırı 200 pmol/L kabul edilirken Jager ve ark. yaptığı çalışmada 150 pmol/L olarak kabul edilmiştir(11).

Ankara Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada metformin kullanan 974 hastanın 62' sinin vitamin B_{12} değerleri eksiklikle (<200 pg/dL), 247' sinin ise sınır değerlerle (200-300 pg/dL) uyumlu bulunmuştur. Wiebe ve ark tarafından yapılan bir çalışmada VKİ ile vitamin B_{12} düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon ortaya konmamıştır(83). Allin ve ark. tarafından yapılan çalışmada da benzer bir durum ortaya çıkmış ve VKİ ile vitamin B_{12} düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(84). Bu veriler bizim çalışmamızla örtüşmektedir.

Vitamin B_{12} düzeylerini düşüren önemli bir diğer ilaç da proton pompa inhibitörleridir. Bizim yaptığımız çalışmada da PPİ kullanımının vitamin B_{12} düzeylerinde anlamlı bir düşüşe sebep olduğu gösterilmiştir. PPİ'lar, gastrik parietal hücrelerden H+ iyonlarının gastrik lümene pompalanmasından sorumlu olan gastrik H+ K+ ATPase'i bloke ederek çalışır ve burada hidroklorik asit oluşturmak için Cl- iyonlarıyla reaksiyona girerler. Etki mekanizmalarının parietal hücreler tarafından gastrik asit sekresyonunun kuvvetli baskılanması nedeniyle B_{12} vitamini durumunu etkileyebileceği ileri sürülmüştür(85). Long ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre 85 tane PPI kullanan hastanın ortalama vitamin B12 değerleri 278,2±98,4 bulunmuştur. Bununla birlikte, 123 eşzamanlı metformin ve PPİ deneğin 42'sinde ortalama vitamin B_{12} değerleri 239,7±82,9 hesaplanmıştır (86). Jung ve ark. tarafından yapılan 5 çalışmanın meta-analizine göre PPİ kullanımının yine vitamin B_{12} düzeylerinde azalmaya sebep olduğu ortaya konmuştur (87). Bizim çalışmamızda da metformin kullanan DM hastalarında kullanmayan bireylere kıyasla vitamin B_{12} düzeylerinde azalmaya sebep olduğu ortaya konmuştur ve bu iki çalışmayla ortak sonuca varılmıştır

Çalışmamızın Kısıtlılıkları: Vitamin B_{12} düzeylerine bakılan hastaların vitamin B_{12} düzeyleri eğer düşükse genel olarak tedavisi başlanmıştır. Tedaviye başlanan hastalar otomatik olarak çalışma dışı bırakılmıştır. Bu durum gruplardan seçilecek olan hasta sayısında daralmaya neden olmuştur. Ayrıca bu çalışmada yer alan hastalar 3.basamak sağlık kuruluşuna başvurmuş hastalardır. Bu sebepten dolayı DM olan hastaların genel durumları 1.basamak sağlık kuruluşuna başvuran DM hastalarına göre daha kötüdür. Bu durum çalışma eğer 1.basamakta yapılsaydı ortaya daha farklı sonuçlar çıkmasına sebep olabilirdi.

Çalışmanın Güçlü Yönleri: Belirlenen hedef hasta sayısına ulaşılmıştır. Metformin veya PPİ kullanıp B_{12} düşüklüğü görülen hastalara ulaşılıp bu düşüklüğün yol açabileceği problemler anlatılıp gerekirse tedavi edilebilmelerine olanak sağlanmıştır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Araştırmaya toplam 242 katılımcı alındı. Katılımcıların 146'sı (%60,3) kadın, 96'sı (%39,7) erkekti. Katılımcıların yaş ortalaması 58,7±10,8 [20-86] olarak hesaplandı.

2. Metformin kullanan hastalarda vitamin B_{12} düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptandı.

3. PPİ kullanan hastalarda vitamin B_{12} düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptandı.

4. Sosyodemografik veriler ile vitamin B_{12} düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

5. Bilinen HT, HL, endokrinolojik ilaçlar ve diğer antidiyabetiklerin kullanımının vitamin B_{12} düşüklüğüne sebep olmadığı ortaya konmuştur.

6. Sigara kullanımı olarak kadınlarda hiç kullanmamış olmak, erkeklerde bırakmış olmak diğer gruplara göre anlamlıydı.

7. Alkol kullanımı olarak kadınlarda ve erkeklerde hiç kullanmamış olmak kullanmış ve bırakmış olanlara göre anlamlı yüksekti.

8. Vitamin B_{12} ile yaş, VKİ ve HbA1c düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmadı.

DM hastalarına diyabetin ne kadar ciddi bir hastalık olduğu ve dikkat edilmezse birçok yan etkisi olabileceği anlatılmalıdır. Ayrıca artan 2. ve 3. basamak yükünü azaltmak için özellikle metformin kullanan DM hastalarının takip ve tedavileri için 1.basamağa teşvikinin artırılması gerekir.

7.KAYNAKLAR

1. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu [Internet]. 2019 [cited 2020Jan29].http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20200625154506-2020tbl_kilavuz86bf012d90.pdf
2. Khursheed R, Singh SK, Wadhwa S, Kapoor B, Gulati M, Kumar R, et al. Treatment strategies against diabetes: Success so far and challenges ahead. Vol. 862, European Journal of Pharmacology. Elsevier B.V.; 2019. p. 172625.
3. SATMAN İ, Grup T. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-II) Sonuçları. İstanbul Tıp Fakültesi Geleneksel İç Hast Günleri İnteraktif Güncelleştirme. 2011;25–8.
4. Katon W, Von Korff M, Lin E, Simon G. Rethinking practitioner roles in chronic illness: the specialist, primary care physician, and the practice nurse. Gen Hosp Psychiatry [Internet]. 2001 [cited 2020 Jan 29];23(3):144. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11427246
5. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab. 2016 Nov 1;42(5):316–27.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care. 2010 Jan;33(SUPPL. 1):11–61.
7. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care. 2000;23(9):1227–31.
8. Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, Mackaay AJC, Jakobs C, Bouter LM, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: A population-based study. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18(1):133–8.
9. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and

methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. Diabetes Care. 2010 Jan;33(1):156–61.

10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 2010 [cited 2020 Jan 29]; Available from: http://creativecommons.
11. De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffelé MG, Van Der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: Randomised placebo controlled trial. BMJ. 2010 May 29;340(7757):1177.
12. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018 Apr 1;138:271–81.
13. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013 Feb;28(2):169–80.
14. Braunwald E (Ed), Fauci A S (Ed), Kasper D L (Ed), Hauser S L (Ed), Longo D L (Ed) JJL (Ed). No Title. 15. Baskı,. 2004. 2109–2113 p.
15. Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014;122(7):384–6.
16. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, et al. Plasma glucose and prediction of microvascular disease and mortality: Evaluation of 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for diagnosis of diabets. Diabetes Care. 2000;23(8):1113–8.
17. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, et al. Follow-up Report on the Diagnosis of Diabetes Mellitus. Vol. 26, Diabetes Care. 2003. p. 3160–7.
18. Eschwège E, Charles MA, Simon D, Thibult N, Balkau B. From policemen to policies: What is the future for 2-h glucose? The kelly west lecture, 2000. Diabetes Care. 2001;24(11):1945–50.
19. De Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CDA, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. Similar 9-year mortality risks and reproducibility for the world health

organization and american diabetes association glucose tolerance categories: The Hoorn Study. Diabetes Care. 2000;23(1):40–4.

20. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes. 1993;42(2):359–62.
21. Pociot F. Type 1 diabetes genome-wide association studies: Not to be lost in translation. Vol. 6, Clinical and Translational Immunology. Nature Publishing Group; 2017.
22. Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, Haffner SM, Aftring RP, Paul G, et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on β-cell function and insulin sensitivity in ADOPT. Diabetes. 2011;60(5):1552–60.
23. Lasaridis AN, Sarafidis PA. Diabetic nephropathy and antihypertensive treatment: what are the lessons from clinical trials? Am J Hypertens [Internet]. 2003 Aug [cited 2020 Feb 3];16(8):689–97.
24. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest. 1999;104(6):787–94.
25. Grohmann B, Espin S, Gucciardi E. Patients' experiences of diabetes education teams integrated into primary care. Vol. 63, Canadian Family Physician. College of Family Physicians of Canada; 2017. p. 128–36.
26. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2007 Jul;30(SUPPL. 2).
27. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard B V., et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the american heart association. Vol. 100, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 1134–46.
28. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ. Coronary artery disease in IDDM: Gender differences in risk factors but not risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996;16(6):720–6.

29. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: Effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. Diabetes. 1979;28(6):577–84.
30. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Vol. 24, Diabetes Care. American Diabetes Association Inc.; 2001. p. 131–53.
31. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. J Crit Care. 2002;17(1):63–7.
32. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: A historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. Diabetes Care. 2014 Nov 1;37(11):3124–31.
33. Rosenbloom AL. Hyperglycemic Hyperosmolar State: An Emerging Pediatric Problem. J Pediatr. 2010 Feb;156(2):180–4.
34. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MMC, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. Arch Intern Med. 1997;157(6):669–75.
35. Krzymień J, Karnafel W. Lactic acidosis in patients with diabetes. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(3):91–7.
36. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2013 Sep 25;310(12):1240–7.
37. Nielsen SE, Sugaya T, Hovind P, Baba T, Parving HH, Rossing P. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts progression to nephropathy in type 1 diabetic patients. Diabetes Care. 2010 Jun;33(6):1320–4.
38. Magri CJ, Fava S. The role of tubular injury in diabetic nephropathy. Vol. 20, European Journal of Internal Medicine. 2009. p. 551–5.
39. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. J Hypertens Suppl. 1996;14(2).

40. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin- dependent diabetes mellitus: A systematic overview of the literature. Arch Intern Med. 1997 Jul 14;157(13):1413–8.
41. Barnett AH, Bilous R, Bojestig M, Crepaldi G, Nosadini R, Chaturvedi N, et al. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. Ann Intern Med. 2001 Mar 6;134(5):370–9.
42. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M, et al. Canadian Ophthalmological Society Evidence-based Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy - executive summary. Can J Ophthalmol. 2012;47(2):91–101.
43. Pelletier C, Dai S, Roberts KC, Bienek A, Onysko J, Pelletier L. Report summary. Diabetes in Canada: facts and figures from a public health perspective. Chronic Dis Inj Can. 2012;33(1):53–4.
44. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011 Apr;118(4):615–25.
45. Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel C V. Diabetic Neuropathy in Older Adults. Clin Geriatr Med. 2008 Aug;24(3):407–35.
46. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2014;37(1):31–8.
47. Zimmet P, Alberti KGMM, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic [Internet]. Vol. 414, Nature. 2001 [cited 2020 Feb 10]. p. 782–7.
48. Huysman F, Mathieu C. Diabetes and peripheral vascular disease. Acta Chir Belg. 2009;109(5):587–94.
49. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hosey GM, Jensen B, et al. National standards for diabetes self-management education. Vol. 34, Diabetes Care. American Diabetes Association; 2011. p. S89.
50. Unwin N, Gan D, Whiting D. The IDF Diabetes Atlas: Providing evidence,

raising awareness and promoting action [Internet]. Vol. 87, Diabetes Research and Clinical Practice. Elsevier Ireland Ltd; 2010 [cited 2020 Feb 10]. p. 2–3.

51. Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL. Nutrition Therapy. Can J Diabetes [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Feb 11];37(SUPPL.1):S45–55.
52. Hu F. Obesity Epidemiology. Vol. 9780195312911, Obesity Epidemiology. Oxford University Press; 2009. 1–512 p.
53. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: A meta-analysis. Vol. 29, Epidemiologic Reviews. 2007. p. 115–28.
54. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. Diabetes Care. 2014;37(SUPPL.1).
55. Review D/, Tura Bahadır Ç, Atmaca H. Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi Diyabet ve egzersiz Diabetes and exercise. 2012;
56. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest. 2001;108(8):1167–74.
57. Wiernsperger NF, Bailey CJ. The antihyperglycaemic effect of metf ormin therapeutic and cellular mechanisms. Drugs. 1999 Oct 22;58(SUPPL. 1):31–9.
58. Hundal RS, Krssak M, Dufour S, Laurent D, Lebon V, Chandramouli V, et al. Mechanism by which metformin reduces glucose production in type 2 diabetes. Diabetes. 2000;49(12):2063–9.
59. Hermann LS, Schersten B, Bitzén PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations: A double-blind controlled study. Diabetes Care. 1994;17(10):1100–9.
60. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome:

systematic review and meta-analysis. Br Med J. 2003 Oct 25;327(7421):951–5.

61. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. Vol. 351, New England Journal of Medicine. N Engl J Med; 2004.
62. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. Diabetes Care. 2007 Aug;30(8):2148–53.
63. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 20;(2).
64. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with ımpaired glucose tolerance: the stop-nıddm trial. J Am Med Assoc. 2003 Jul 23;290(4):486–94.
65. Drucker DJ. Biologic actions and therapeutic potential of the proglucagon-derived peptides. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2005;1(1):22–31.
66. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. Diabetes Care. 2005 May;28(5):1083–91.
67. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007 Aug;30(8):1979–87.
68. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2).
69. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol. 2015 Oct 17;14(1).
70. Megaloblastic Anemias | Harrison’s Principles of Internal Medicine, 20e | AccessMedicine | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2020 Feb 18].
71. Herrmann W, Obeid R. Ursachen und frühzeitige diagnostik von vitamin-

b12-mangel. Dtsch Arztebl. 2008 Oct 3;105(40):680–5.
72. Agaoglu AECAGBC. Hemolitik anemi, lökoeritroblastozis ve kemik iliğinde belirgin diseritropoez ile prezente olan vitamin B12 ve folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 20]. p. 1524–6.
73. türk hematoloji derneği. B 12 vitamini eksikliği tanı ve tedavi kılavuzu. 2011.
74. Yagci M, Yamaç K, Acar K, Cingi E, Kitapçi M, Haznedar R. Gastric emptying in patients with vitamin B12 deficiency. Eur J Nucl Med. 2002;29(9):1125–7.
75. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency: early treatment may prevent devastating complications. Postgrad Med. 2001;110(1):99–105.
76. Defronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1995 Aug 31;333(9):541–9.
77. Kang D, Yun JS, Ko SH, Lim TS, Ahn YB, Park YM, et al. Higher prevalence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: A cross-sectional study. PLoS One. 2014 Oct 9;9(10).
78. A. F. Discovering statistics using IBM SPSS statistics London SAGE. 2018. 111 p.
79. Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2020 Jul 23];98(46):e17918.
80. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review [Internet]. Vol. 10, Internal and Emergency Medicine. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2014 [cited 2020 Jul 23]. p. 93–102.
81. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: Systematic review. PLoS One [Internet]. 2014 Jun 24 [cited 2020 Jul 25];9(6).
82. Miyan Z, Waris N. Association of vitamin B 12 deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: A multicenter study,

Karachi, Pakistan. BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]. 2020 May 24 [cited 2020 Jul 25];8(1):1151.

83. Wiebe N, Field CJ, Tonelli M. A systematic review of the vitamin B12, folate and homocysteine triad across body mass index [Internet]. Vol. 19, Obesity Reviews. Blackwell Publishing Ltd; 2018 [cited 2021 Jan 1]. p. 1608–18.
84. Allin KH, Friedrich N, Pietzner M, Grarup N, Thuesen BH, Linneberg A, et al. Genetic determinants of serum vitamin B12 and their relation to body mass index. Eur J Epidemiol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Jan 1];32(2):125–34.
85. Viguiliouk E, Glenn AJ, Nishi SK, Chiavaroli L, Seider M, Khan T, et al. Imported from https://academic.oup.com/advances/advance-article/doi/10.1093/advances/nmz022/5521427. Adv Nutr [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 26];10(Supplement_4):S308–19.
86. Long AN, Atwell CL, Yoo W, Solomon SS. Vitamin B12 deficiency associated with concomitant metformin and proton pump inhibitor use. Diabetes Care [Internet]. 2012 Dec [cited 2020 Sep 25];35(12):e84.
87. Jung SB, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. Intern Med J [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2020 Sep 25];45(4):409–16.

8.EKLER

Ek 1 Araştırma Anket Formu

Bu çalışmada ÇOMÜ Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı olarak, Aile Hekimliği polikliniğine başvurmuş olan 18 yaş üstü metformin kullanan DM hastalarında, metforminin B12 vitamin düzeyine etkisi araştırılacaktır. Bu anketi cevaplamanız durumunda çalışmamıza katılmaya onam vermiş kabul edileceksiniz. Katılımınız için teşekkür ederiz.

1. Cinsiyet: ( ) Kadın ( ) Erkek
2. Medeni durumu: ( ) Bekar ( ) Evli ( ) Dul/Boşanmış
3. Eğitim durumu: ( ) Okuryazar ( ) İlkokul ( ) Ortaokul
   ( ) Lise ( ) Üniversite ( ) Yüksek Lisans
4. Meslek: ( ) Çalışmıyor ( ) İşçi ( ) Esnaf
   ( ) Öğrenci ( ) Memur ( ) Çiftçi
   ( ) Diğer: .....
5. Maddi durumu: ( ) İyi ( ) Orta ( ) Kötü
6. Kronik hastalıkları: .....
7. Sürekli kullandığı ilaçlar: .....
8. Sigara kullanımı: ( ) Hiç kullanmamış ( ) Bırakmış
   ( ) Kullanıyor, ise ..... paket/yıl
9. Alkol kullanımı: ( ) Hiç kullanmamış
   ( ) Kullanıyor, ise ..... standart içki/gün
10. Boy: .....
11. Kilo: .....
12. HbA1c : .....
13. Vitamin B12: .....