



T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği
Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği
Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr.Ş.Ayşen HELVACI

METFORMİN KULLANAN TİP 2 DİYABET HASTALARINDA
VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.UMUT ERASLAN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2014



T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Genel Sekreterliği
Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
İç Hastalıkları Kliniği
Eğitim Sorumlusu: Doç.Dr.Ş.Ayşen HELVACI

METFORMİN KULLANAN TİP 2 DİYABET HASTALARINDA
VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.UMUT ERASLAN

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2014

TEZ DANIŞMANI: Uz. Dr. Semih KALYON

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bizlere bilgi ve deneyimlerini aktaran davranışları ile hem mesleki hem de insani yönden örnek olan değerli hocamız 3.Dahiliye Klinik Şefi Dr.

Kemal Kutoğlu'na

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım bana ve aileme yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Küçük 'e

İç Hastalıkları Kliniği eğitim sorumlusu hocamız Doç.Dr.Ş.Ayşen Helvacı'ya

Tez danışmanım Uzm.Dr.Semih Kalyon'a

Eğitimime katkıda bulunan değerli uzmanlarımız, Dr.Duran Erol,Dr. Perihan Özkan

Gümüşkaya ,Dr.Fatma Tezcan ve Dr.Halil Feyizoğlu'na

Eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, klinik hemşirelerimiz ve personeline ayrı ayrı teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr . Umut Eraslan

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ VE AMAÇ5

GENEL BİLGİLER.....7

MATERYAL VE METOD.....65

BULGULAR.....67

TARTIŞMA VE SONUÇ.....74

ÖZET.....76

SUMMARY.....78

KAYNAKLAR..... 80



KISALTMALAR

ABCC8: ATP-binding cassette C8

ACE İ: Angiotensin Converting Enzyme İnhibitor

ADA: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)

AHA: American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)

BMI: Basal Metabolik İndeks

BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz

CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase)

DNA: Deoksi-ribonükleik asit

DM: Diabetes Mellitus

DIDMOAD sendr.: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırlık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu)

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GDM: Gestasyonel Diabetes mellitus

GFR: Glomeruler Filtrasyon Hızı

GIP: gastrik inhibitör peptid

GLP: glucagon like peptid

GLUT: Glukoz Transporter

HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

IGT: Bozulmuş glukoz tolerans

IFG: Bozulmuş açlık glukozu

IF: İntrensek faktör

IPF-1: insülin promotor faktör

HIV: İnsan immun eksiklik virüsü

KLF11: Kruppel like factor 11

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

HOMA: HÖmeostasis Model Assesment

HsCRP: High sensitivity CRP (Yüksek duyarlılıklı CRP)

KLF-11: kruppel like factor 11

KCNJ11: Potassium inwardly rectifying channel J11

INS: İnsülin

LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adults

MODY: Maturity Onset Diabetes of the young

NIDDM: insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus

NeuroD1:Nörojenik diferansiyasyon 1

OAD: Oral Antidiabetik

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAX4: Paired box4

PTH: parathormon

TKŞ: tokluk kan şekeri

TC: transkobalamin

TURDEP: türkiye diyabet epidemiyoloji ve prevelansı



TABLolar ve ŐEKİLLER

Tablo 2.1: Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Tablo 2.2 : Diyabetes Mellitus Tanısı

Tablo 4.1 : Cinsiyet Değişkenine Ait Betimleyici İstatistikler

Tablo 4.2 : Cinsiyet Değişkeninin Histogram Grafiği

Tablo 4.3 : B12 Değerine Ait Verilerin Betimleyici Özellikleri

Tablo 4.4 : Kolmogrov-Smirnov Testi

Tablo 4.5 : B12 Değeri İçin Mann-Whitney Testi

Tablo 4.6 : B12 Değeri İçin Kruskal Wallis Testi

Tablo 4.7 : B12 Değeri İçin Mann-Whitney U Testi

Tablo 4.8 : B12 Değerinin Cinsiyete Göre Dağılımı

Şekil 2.1 : Metforminin Yapısı

Şekil 2.2 : Vitamin B12 Moleküler Yapısı

Şekil 4.1 : Cinsiyet Değişkenine Ait Pasta Grafiği

Şekil 4.2 : Cinsiyet Değişkeninin Histogram Grafiği

Şekil 4.3 : Yaş Değişkenine Ait Pasta Grafiği

Şekil 4.4 : Yaş Grubu Değişkeninin Histogram Grafiği

METFORMİN KULLANAN TİP 2 DİYABET HASTALARINDA VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş : Diyabetes mellitus tanısı alanlarda başlangıç tedavisi genellikle metformin veya sulfonilürelerdir. Diyabetin dünya çapında yaygın prevalansı , tedavi ve komplikasyonları üzerinde araştırma eğilimi doğurmuştur. Bunlardan sık karşılaşılan vitamin B12 eksikliği tip 2 diyabetik hastalarda nörolojik problemlere ve nadiren anemiye sebep olmaktadır.

Amaç : Metformin kullanan tip 2 diyabet hastalarında B12 vitamin düzeylerini saptamak, B12 vitamin eksikliği görülme sıklığı ve bu eksikliğin metformine bağlı olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem : Çalışma Ekim 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları ve diyabet polikliniklerinde takip edilen ADA(Avrupa Diabet Cemiyeti) kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı almış, tedavide OAD olarak metformin kullanan hastalar ile diyabet tanısı olup metformin kullanmayan hastaların dosyaları üzerinden yapıldı. Yalnızca diyet tedavisi alanlar, B12 kullananlar ve yalnızca insülin tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular : İstatistiklere göre çalışmaya 73 erkek birey, 141 bayan birey katılmıştır. Çalışmanın %34,10 ü erkek bireylerden oluşurken %65,90 ı bayan bireylerden oluşmaktaydı. Çalışmanın %27,60 si 19-49 yaş aralığında, %52,80 i 50-67 yaş aralığında ve %19,60 68-87 yaş aralığındaydı. Vaka ve kontrol gruplarındaki ortalama vitamin B12 değeri sırasıyla $360,929 \pm 22,368$ pmol/l , $416,503 \pm 32,552$ pmol/l olarak ölçüldü.

Sonuç : Grup değişkeninin iki alt grubu olduğundan metformin kullanan vaka grubu ve metformin kullanmayan kontrol hasta grubu için kullanılacak test parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testinin sonucuna göre grup faktörünün B12 değeri üzerine bir etkisinin olduğu görülmüştür (P değeri=0,014<0,05) . Sonuç olarak metformin kullanan hasta grubunun B12 değeri daha düşük bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliği önlenebilir bir durum olduğundan , bulgularımıza göre metformin tedavisi alan tip 2 diyabet hastalarının rutin olarak vitamin B12 düzeyleri ölçümleri yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: tip 2 diyabetes mellitus, metformin, vitamin B12

EVALUATION OF VITAMIN B12 LEVELS IN METFORMIN TREATED TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS

ABSTRACT

Introduction: Metformin or sulfonilureas are usually the first-line medication for newly diagnosed diabetic patients. The worldwide prevalence of diabetes has caused a tide of research in the field of diabetic medication and complications. Vitamin B12 deficiency is frequently reported and causes neurological problems and anemias in metformin treated diabetic patients.

Purpose : To determine the vitamin B12 levels and frequency of deficiency in metformin treated type 2 diabetic patients . To investigate whether this problem contribute to metformin use.

Materials and methods: This study was performed over the case files of metformin treated type 2 diabetic patients diagnosed according to ADA(American Diabetes Association) criteria and diabetic patients treated with another OAD, who were followed by Okmeydanı Training and Research Hospital internal medicine and diabetes polyclinics or were hospitalized in internal medicine clinic between October 2013 and May 2014. The patients using vitamin B12, treated only with insulin or taking diet were excluded from the study.

Results: According to statistics, the study included 73(%34.1) male and 141(%64.9) female patients. In our study %27.6 of the patients rated between 19-49 ages, %52.8 rated between 50-67 ages and %19.6 rated between 68-87 ages. Patients in the case and control groups had a mean vitamin B12 levels of $360,929 \pm 22,368$ pmol/l and $416,503 \pm 32,552$ pmol/l respectively.

Conclusion : Because of group variable has two subgroups, the metformin treated case group and the control group treated with another OAD compared according to results of non parametric Mann Whitney U test, the group factor had an effect on the B12 value. Consequently, the value of vitamin B12 in the metformin treated patients group was lower. Vitamin B12 deficiency is a preventable case, because of this our findings suggest routine measurement of vitamin B12 levels in metformin treated type 2 diabetic patients.

Key Words : type 2 diabetes mellitus, metformin, vitamin B12

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Yirminci yüzyılın en büyük halk sağlığı problemlerinden olan Diabetes Mellitus (DM) 21. yüzyılda da sorun olmayı sürdürmektedir. Günümüzde, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre aşikar diyabetik insan sayısı 110.4 milyondur(1). DM, yurdumuzda da önemli bir sağlık sorunudur ve yapılan bir çalışmada diyabet prevalansı %7.2, glukoz tolerans bozukluğu (GTB) ise %6.7 bulunmuştur (2).

Eskiden diyabetik bireylerin yaşam sürelerinin nondiyabetiklere göre daha kısa oluşu nedeniyle, diyabetin kronik komplikasyonları ile daha az karşılaşılmaktaydı. Tıp biliminin gelişmesine paralel olarak diyabetli bireyler, diyabetli olmayanlar kadar yaşamakta ve böylece diyabetin komplikasyonlarına daha sık maruz kalmaktadırlar. Diyabetes mellitus tanısı alanlara da başlangıç tedavisi genellikle metformin veya sulfonilürelerdir. Toplumda oral antidiyabetik kullanan hastaların sıklığı bazı yan etkileri de beraberinde getirmiştir. Bunlardan sık karşılaşılan vitamin B12 eksikliği tip2 diyabetik hastalarda nörolojik problemlere ve nadiren anemiye sebep olmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda uzun süre OAD ve özellikle metformin kullanan hastalarda vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Ancak rutin uygulamada metformin ile birlikte B12 vitamin replasmanı ve tedaviye başlamadan önce vitamin B12 düzeyi ölçümü yapılmamaktadır .

Biz bu nedenle çalışmamızı diyabet ve iç hastalıkları polikliniğine başvuran hastalarda vitamin B12 eksikliği görülme sıklığını araştırmak için yaptık. Amacımız: Metformin kullanan hastalara vitamin B12 de rutin olarak başlanmalı mı ? sorusuna cevap bulmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

1. DİYABETİN TANIMI

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik (retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler) sekellerinden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır(3,4,5,6).

2.SINIFLAMA (ADA 2013)

Tablo-1 de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet ,tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.

A.Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM olarak adlandırılan formun büyük çoğunluğu beta hücre harabiyetine bağlıdır. Bu form otoimmün olduğu düşünülen ve etiyolojisi bilinmeyen vakaları içerir. Otoimmün olmayan fakat spesifik nedeninin bilindiği (ör: kistik fibrosis) beta hücre harabiyeti formlarını içermez.

Çoğu tip 1 diyabetli hastada beta hücre harabiyetine yol açan otoimmün olayın göstergesi

olarak adacık hücre GAD, IA-2 , IA- 2b, insülin otoantikörleri saptanabilirken bazı hastalarda otoimmüniteye ait kanıt bulunmayabilir. Bu vakalar idiyopatik tip-1 diyabet olarak tanımlanır.

a. Tip 1A Diyabet

Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve İlerleyici beta hücre hasarı başlar. Beta hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur.

b. Tip 1B Diyabet

Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz.

Tip 1 diyabet genellikle 30 yaşından önce başlar. Okul öncesi (6 yaş) püberte (13 yaş) ve geç adolesan dönemde (20 yaş) üç pik görülür. Ancak son yirmi yıldır daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'latent otoimmün diyabet' LADA formunun çocukluk çağı tip 1 diyabete yakın oranda görüldüğü bildirilmektedir(11). OAD lere rağmen plazma glukozu regüle olmuyorsa, hasta obez değilse, metabolik sendrom kriterleri yoksa ve diğer otoimmün hastalıklar varsa LADA düşünülmelidir. Tip 1 diyabet hastaları diyabetik ketoasidoza daha yatkındır(7).

B. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Önceden insüline bağımlı olmayan diyabet, yetişkin başlangıçlı diyabet terimleri kullanılan bu tipte insülin rezistansı ve rölatif bir insülin eksikliği vardır. Bu kişiler başlangıçta ve sıklıkla hayat boyu insülin tedavisine gereksinim duymazlar(8).

Bu tipte hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi de bir miktar insülin rezistansına neden olur. Obez olmayanlarda daha çok abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ yüzdesi artmış olabilir. Hipergliseminin kademeli olarak artış

göstermesi ve klasik semptomların başlangıçta hasta tarafından hissedilecek kadar şiddetli olmaması nedeniyle uzun yıllar tanı alamayabilir. Ancak bu hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski yüksektir. Tip 2 diyabet hastalarında insülin salgısında eksiklik vardır ve insülin rezistansını kompanse etmek için yetersizdir. Pek çok çevresel faktörden özellikle obeziteye yol açan aşırı kalori alımı ve sedanter yaşam tarzının tip 2 diyabet gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir(26)

Tablo-2.1 de özetlenen diyabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve GDM) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir.(ADA 2013)

Tablo 2.1: Diabetes Mellitus Sınıflaması

1. Tip 1 Diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır.)
A. İmmün aracılıklı B. İdiyopatik
2. Tip 2 Diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir.)
3. Gestasyonel diabetes mellitus(GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla düzelen diyabet
4. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom, HNF-4alfa(MODY1)
- 7. Kromozom,Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom HNF-1alfa (MODY3)
- 13. Kromozom ,IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozm ,HNF-1beta (MODY5)
- 2. Kromozom ,NeuroD1 (MODY6)
- 2.Kromozom ,KLF11 (MODY7)
- 9.Kromozom CEL (MODY8)
- 7.Kromozom PAX4 (MODY9)
- 11.Kromozom ,INS (MODY10)
- 8.Kromozom BLK (MODY11)
- Mitokondrial DNA
- 11. Kromozom,Neonatal DM (Kir6.2,ABCC8,KCNJ11 mutasyonu)
- Diğerleri

B.İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendromu
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C.Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkülöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma /pankreatektomi
- Diğerleri

E.İlaç ve kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ajanlar
- Beta adrenerjik agonistler
- Diazoksit
- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- Alfa-interferon
- Nikotinic asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vacor
- Diğerleri (post transplant diyabet)

F.İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti-insülin reseptör antikolları
- Stiff-man sendromu
- Diğerleri

G.Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu

<p>D.Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none">• Akromegali• Aldosteronoma• Cushing sendromu• Feokromasitoma• Glukagonoma• Hipertiroidi• Somatostatinoma <p>Diğerleri</p>	<ul style="list-style-type: none">• Wolfram (DIDMOAD) sendromu• Diğerleri <p>H.İnfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none">• Konjenital rubella• Sitomegalovirus• Koksaki B <p>Diğerleri (adenovirus,kabakulak)</p>
--	---

C.Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Diyabetin çeşitli formları beta hücre fonksiyonunda genetik defektlerle ilişkilidir. Bunlar sıklıkla erken yaşta (25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. Ketoasidoza eğilim yoktur. MODY olarak tanımlanan bu tipte insülin etkisinde hiç defekt yoktur ya da minimal defekt vardır. Bunun yanında insülin ekskresyon bozukluğu mevcuttur. Otozomal dominant geçişlidir. Aile öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir(26). Bugüne kadar değişik kromozomlarda 3 gen bölgesinde anormallik saptanmıştır. En sık görülen form 12. kromozomda hepatosit nükleer faktör (HNF) -1alfa olarak tanımlanan hepatik transkripsiyon faktörü mutasyonu ile ilişkilidir(MODY3) . ikinci bir form kromozom 7p de glukokinaz geninde mutasyonlar ile ilişkilidir ve defektif bir glukokinaz molekülüne neden olur (MODY2). Glukokinaz glukozu , glukoz -6- fosfata çevirir ve böylece beta hücresi tarafından insülin sekresyonu uyarılır. Yani glukokinaz beta hücresi için ‘glukoz sensör’ görevi görür. Bu gendeki defektler nedeniyle normal düzeyde insülin sekresyonu için artmış plazma glukoz düzeylerine gereksinim olur. Diğer bir form HNF-4alfa geninde mutasyonla ilişkilidir HNF-1 ekspresyonunu regülasyonunda yer alan bir transkripsiyon faktörüdür (MODY1) . HNF-1 gen mutasyonu MODY 5, IPF-1 geni mutasyonu MODY4 ve NöroD1 gen mutasyonu MODY 6 olarak bilinmektedir(8).

3.Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünyada 2000 yılında 150 milyon olan diyabetli hasta sayısının 2025 yılında 300 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir(11). İnsanların yaşam sürelerinin giderek uzaması, fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artması, diabetes mellitus insidans ve prevalansı hızla artmıştır. Dünya sağlık örgütü verileri diyabetin prevalansının gelecek 22 yıl içinde iki katına çıkacağını düşünmektedir. Dünya genelinde 2025 yılında diyabet prevalansının erişkin populasyonun %5.4 olacağı ve bu olguların %75'inin gelişmekte olan ülkelerde bulunacağı tahmin edilmektedir(5). Diyabet prevalansı ülkeler arasında ve farklı etnik gruplarda belirgin düzeyde değişiklik göstermektedir. Papua Yeni Gine'deki kabilelerde, Eskimolar arasında veya Çin'de %1 olan prevalans, Avustralya yerlilerinde, Mikronezya'daki Naurulularda veya Pima Kızılderililerinde %20-45'e kadar çıkabilmektedir(11). Prevalansdaki bu farklılık uluslar arasında daha belirginleşmektedir. Örneğin Beyaz ırka göre Amerika Birleşik Devletleri'nde Afrika kökenli Amerikalılar arasında iki kat, Meksika kökenli Amerikalılar arasına iki buçuk kat ve yerli Amerikalılar arasında 5 kat daha fazla diyabet görülmektedir. Fakat bu toplumlarda görülen diyabet prevalansındaki bu çeşitlilik büyük olasılıkla genetik ve çevresel faktörlerden kaynaklanmaktadır. Etnik gruplar dışında diyabet için risk altında olan belirli popülasyonlardan biri de yaşlılardır. Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Anketi III (NHANES=National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre diyabet prevalansının 20-39 yaşları arası erkeklerde %1.6 iken 75 yaş üstü erkeklerde %21.1 olduğunu göstermektedir. Bu da gelecek yıllarda diyabet prevalansında öngörülen artışın en az yarısından yaşlanan dünya popülasyonunun sorumlu olacağını işaret etmektedir. Dünya genelinde çocuklar arasında fiziksel aktivitede azalma ve obezitede artış sebebiyle, klasik olarak düşük riskli kabul edilen bu popülasyonda da diyabet prevalansı sabit bir artış göstermektedir. En son 2000 yılında yakın zamanda yayınlanan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi çalışmasında 20 yaş üzeri 24788 kişi üzerinde yapılan çalışmaya göre Türkiye'de diabetes mellitusun prevelansı %7.2 ve IGT prevelansı ise %6.7 olarak saptanmıştır. Bu oranlara dayanarak 2000 yılı nüfus sayımına göre ülkemizde 2.6 milyonun üzerinde diyabetli ve 2.4 milyon civarında IGT' linin yaşadığı hesaplanmaktadır(17,18).

4.TİP 2 DİYABETES MELLİTUS ETYOLOJİSİ

Tip 2 diyabet etiyolojisinde çevresel ve genetik faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler rol oynar. Diyabetojenik bir yaşam tarzı (aşırı kalori alımı , yetersiz kalori tüketimi, obezite) yatkın bir genotip üzerine eklenince diyabet ortaya çıkar(14). Basal metabolik indeks ve kilo artışında diyabet riski ırklara göre farklılık gösterir. Örneğin Avrupa soyundan olanlarda Asyalılara göre daha düşük kiloda diyabet riski artmıştır. Hipertansiyon ve prehipertansiyonda diyabet riski beyazlarda , siyahlara göre daha yüksektir. Ayrıca düşük doğum ağırlığına sebep olan intrauterin yaşam tip 2 diyabet gelişimi için predispozandır. İnfantil dönemdeki kilo artış hızı indirek etki ile erişkin insülin direnci, BMI ve bel çevresini etkiler. (15)

Tip 2 diyabet hastalarının %90 ı obezdir. Obesiteden bağımsız olarak ,yoğun kalorili diyet diyabet gelişimi için risk faktörü olabilir. Bazı çalışmalara göre çevresel kimyasallar tip 2 DM gelişiminde rol oynayabilir. Glukokortikoid alan hastalarda veya insülin artışı gereken durumlarda (cushing, akromegali, feokromasitoma) diyabet gelişebilir(19).

A. Major Risk Faktörleri :

- 45 yaşından büyük kişiler
- Normal kiloya göre %120 den fazla kilolu (BMI > 25kg/m²)
- Birinci derece yakınlarda tip2 DM (aile öyküsü)
- Bozulmuş açlık glukoz ve bozulmuş glukoz toleransı öyküsü
- Hipertansiyon (>140/90 mm/hg veya dislipidemi HDL<40 mg/dl veya TG>150 mg/dl)
- GDM veya yüksek doğum ağırlıklı bebek öyküsü
- Polikistik over sendromu
- Sedanter yaşam
- Zenci, Amerikan yerlisi, Hispanik, asya veya pasifik adalarından olanlar

B.Genetik Faktörler :

Karmaşık ve yeterince anlaşılamayan beta hücre hasarı ve insülin direnci birden çok genin etkilenmesi ile olur. Bazı diyabet formları genetik bozuklukları ile ilişkilidir. MODY adlı sendrom genç yaşta tip 2 DM fenotipi gösteren beta hücre defekti ile karakterizedir. Otosomal dominant kalıtım gösterir ve tüm diyabetlilerin %2-5'ini oluşturur. Gen mutasyonlarına bağlı 11 tipi tanımlanmıştır. HNF-4-alfa, glukokinaz, HNF-1-alfa, IPF-1, HNF-1-beta, Neurod-1, KLF 11, CEL, PAX-4, INS, BLK genlerinde mutasyonlar görülür.

MODY tiplerinin çoğu diyabet ile ilişkili olsa da tip 5 renal kistler ve tip 8 ekzokrin pankreas hasarı ile ilişkilidir. Tip 2 diyabetin çok az bir kısmı mitokondrial DNA daki nokta mutasyonlar, bazı delesyon ve duplikasyonlara bağlı ortaya çıkar. Bunlar tip 2 diyabet ve işitme kaybının belirgin olduğu maternal kalıtım gösteren sendromlardır(29).

5.TİP 2 DİYABETES MELLİTUS PATOGENEZİ

Tip 2 diyabet günümüzde gerek yaygınlığı gerekse neden olduğu akut ve kronik komplikasyonlarla hala en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olma özelliğini korumaktadır. Kan şekerinin ayarlanma sında rol oynayan taraflardan biri pankreas adacık hücreleridir. Alınan gıda ile yükselen kan şekeri, pankreas adacık hücrelerinden iki fazlı olarak insülin salınımı sağlar. Salınan insülin, kan şekeri ayarlanmasında ikinci taraf olan adipoz doku, musküler doku ve karaciğerde bulunan insülin reseptörlerine bağlanarak glukozun bu doku ve organlar tarafından alınmasını sağlar. Hepatik glukoz üretimi ve glukagon salgılanması da insülin etkisi ile ayarlanır. İşte tip 2 DM patogenezinde poligenik yapı, beta hücrelerinden insülin salınımının bozuk olması ve salınan insüline karşı periferik dokularda direnç gelişmesi rol oynamaktadır. Bugün için hangisinin öncelik taşıdığı tartışmalıdır(32).

Diyabeti olmayan bir kişide 12 saatlik açlıktan sonra sabah kan şekerinin düşük olmamasını sağlayan, karaciğerden % 70 glikojenoliz ile %30 ise glukoneogenez ile üretilen glukozdur. Tip 2 DM oluşunca karaciğer glukoz üretimi sürekli yüksek kalır. Bu da periferik dokulardaki insülin reseptörleri üzerinde toksik

etki oluşturarak insülin reseptör duyarlılığının azalmasına neden olur. Buna glikoz toksisitesi denilmektedir. Bozulmuş glikoz toleransı evresinde tip 2 DM ye benzer bulgular vardır. Yine açlık glikozu yüksek karaciğer glikoz üretimi ise normaldir. Açlık plazma insülini ise tipik olarak yüksektir. Bu kişilerde kan şekeri yüksekliğine neden olan durum glukozun özellikle kas dokusu tarafından kullanımındaki azalmadır ki bu da periferik insülin direncinin oluştuğunu doğrulayan bir bulgudur.

A.İNSÜLİN SALGILANMASINDAKİ BOZUKLUKLAR

Tip 2 diyabet gelişiminde insülin eksikliği ve insülin resistansı birlikte rol oynar. Tip 2 diyabet hastalarında yemekten sonra ilk on dakikadaki insülin cevabının (birinci faz insülin cevabı) çok düşük olduğu, geç dönemlerde ise yüksek düzeyde insülin salınımı gözlenmiştir. Birinci faz insülin cevabının yokluğu postprandial erken dönem plazma glukozunun regülasyonunda zorluk yaratmaktadır. Geç hiperinsülinemi ise hastalığın aşikar hale gelmesinden önceki dönemde gözlenen reaktif hipogliseminin nedenidir(46).

Tip 2 DM li hastalarda proinsülin ve diğer insülin benzeri peptidlerin dolaşımdaki miktarında 2-4 katına kadar artış saptanmıştır. Bu hiperinsülinemiye rağmen periferde yeterince insülin etkisi elde edilememesinin diğer açıklamasını oluşturur. Oral glukoz alındığında, insülin salgılatma işini pankreas langerhans hücrelerinde bulunan inkretin denilen bazı faktörler yardımcı olur. Bunlardan en bilinenleri GIP ve GLP-1 dir. GLP-1 insülin salınımını uyarır ve glukagon salınımını inhibe eder. Beta hücrelerini yıkımdan korur(23).

Yerleşmiş tip 2 DM da beta hücre kitlesindeki azalma %20-40 oranındadır. Bu azalmadan sorumlu olduğu düşünülen ve son zamanlarda tip 2 DM patogenezinde adı geçen bir madde de Amylin dir.(adacık amiloid polipeptid) ileri evre tip 2 DM de pankreas adacık hücrelerinde birikmiş olarak çok miktarda bulunmuş ve beraberindeki beta hücresi kaybının bu maddenin depolanmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür(21). Yine son zamanlarda serbest yağ asitlerinin özellikle postprandial hipertri –gliserideminin beta hücresine toksik etki ile (lipotoksosite) insülin sekresyonu bozduğu ileri sürülmüştür. Son iki faktör aynı zamanda periferik insülin duyarlılığını azaltarak da etki gösterir(24,25).

B.İnsülinin sentezi Şu Şekilde gerçekleşir:

- 1) Nükleusta insülini kodlayan genlerden mRNA transkripsiyonu gerçekleşir.
- 2) Oluşan mRNA stoplazmaya gelerek kaba endoplazmik retikulumda translasyona uğrar.
- 3) Polipeptit sentezi, N-Terminal sinyal polipeptidi oluşumuyla başlatılır ve kaba endoplazmik retikulum membranı içine penetre olur.
- 4) Polipeptit zinciri, kaba endoplazmik retikulum lümeni içine doğru uzayarak sonuçta preproinsülini oluşturur.
- 5) Sinyal peptidi ayrılır ve sisternada proinsülin oluşur.
- 6) Proinsülin kaba endoplazmik retikulumdan golgi kompleksine taşınarak orada proteazların etkisiyle c-peptid segmentini kaybeder ve insüline dönüşür.Dönüşüm golgi cisimciğinden oluşan depo veziküllerinde devam eder.
- 7) İnsülin parsiyel ekzositozla salgılanırken onunla birlikte ekimolar miktarda C-peptid de salgılanır. Proinsülinin bir kısmı intakt olarak dolaşıma verilir. Dolaşımdaki insülin benzeri immün reaktivitenin %20'sini teşkil eder. Proinsülinin biyolojik etkinliği insülininkinin %10'u kadardır. C-peptid insülin sekresyonunun periferik göstergesidir ve insülin gibi karaciğer tarafından tutulmaz. İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli maddeler glikoz, aminoasitler (özellikle arginin), glukagon, gastrointestinal hormonlar (sekretin, gastrin, vazoaktif intestinal peptid, kolesistokinin), büyüme hormonu, glikokortikoidler, prolaktin, plesantal laktojen hormon, cinsiyet hormonları ve parasempato- mimetik ajanlardır(25).

Çoğu dokuda aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır. İnsülin karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çoğu dokuda, hücre zarında bulunan yüksek afiniteli özgün reseptörlerine bağlanır. İnsülin reseptörü, tek bir polipeptit olarak sentezlenir, glikozillenir ve alfa-beta subünitlerine ayrılır. Bunlar daha sonra disülfit bağlarıyla bağlı bir tetramerik kompleks oluşturur. İnsülinin alfa alt birimine bağlanması tirozin kinaz etkinliğini stimule eder ve beta alt biriminin otofosforilizasyonuna neden olur.

C.İNSÜLİNİN SALINIMI

İnsülinin salınımında en önemli faktör ATP-bağımlı K⁺ (potasyum) kanallarıdır. İnsülinin salınması için ATP 'nin varlığı önemlidir.GLUT-II aracılığıyla beta hücreleri içine giren glukoz glukokinaz enzimi ile yıkılır ve hücre içinde ATP düzeyi yükselir. Bu durum ATP-bağımlı K⁺ kanallarını kapatarak depolarizasyona neden olur. Depolarizasyon membrandaki voltaj bağımlı Ca⁺⁺ kanallarını açarak, dışarıdan içeriye giren Ca⁺⁺ aracılığıyla insülin salgılanmasını artırır(25).

İnsülin bifazik bir salınım gösterir: önce hızlı ve kısa süren bir salınım (depo insülin) ve sonra ise salınım hızı azalır. Daha sonra bu azalmayı takiben uzun süreli bir yeniden salınım gerçekleşir.(yeni sentezlenen insülin)

Bazal durumda normal bir kişide (16 saat açlıkta) plazma insülin konsantrasyonu: 5-15 mikroÜ/ml'dir. İnsülin parsiyel eksositozla salınırken beraberinde çinko, proinsülin ve C-peptid de salınır. C- peptidin varlığı endojen insülini eksojenden ayırt etmek için önemlidir(25).

D.İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etiyolojik faktörler:

1. İnsülin Salgısında Kantitatif Bozukluklar

Preklinik dönemde varolan insülin direnci, normale göre daha fazla insülin salgılanarak aşılmaya çalışılır; normal glikoz toleransı ancak bu şekilde sürdürülebilir .

2. İnsülin Salgısında Kalitatif Bozukluklar

a) Birinci Faz İnsülin Salgısında Bozulma

İntravenöz glikoz verilmesini izleyen ilk 10 dakikada insülin salgısında hızlı artış olur ve 2-4 dakika arasında bu artış pik yapar. 6. dakikadan itibaren hızını kaybeder. Birinci faz insülin salgısının kaybolması ile glukagonun hepatik glikoneogenezi arttırıcı etkisi belirginleşir.

b) Pulsatil İnsülin Salgılanmasında Bozukluk

Normalde her 5-15 dakikada bir periyodik olarak salgılanan insülin hedef dokularda insülin reseptörlerinin down regülasyonunu önleyerek insülin sensitivitesinin normal sınırlarda kalmasını sağlar.

Pulsatil olmayan sürekli insülin salgılanması ise reseptörlerde down regülasyonun yol açarak insülin direncine sebep olur. Tip 2 diyabetli ve obez hastalarda bu defektler kilo verilmesi ve metabolik kontrol ile büyük oranda düzelmekle beraber tamamen normalleşmez.

E. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması başka bir anlatımla glukoz kullanımını uyarıcı etkisinin azalmasıdır. İnsülin direnci primer olabileceği gibi başlangıçta azalmış insülin salgılanmasına sekonder olarak gelişen bir hiperinsülinemiye bağlı olabilir. İnsülin direnci Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların önemli bir klinik göstergesi sayılmaktadır. Normalde insülin karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar(44).

İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını artırmaya yönelik bir çaba içerisine girer. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normallere göre 1.5-2.0 kat yüksek bir seviye oluşur. Bu hiperinsülinemik kompensasyon sürecindeki beta hücrelerinde başlangıçta herhangi bir bozukluk yoktur. Fakat beta hücresinde fonksiyon kaybı başladığında insülin salgısı da giderek azalmakta ve diabet ortaya çıkmaktadır(39).

6. DİABETES MELLİTUS İÇİN TARAMA

Amerika Birleşik Devletleri'nde tanı konulmamış diabetes mellitus prevalansı populasyonun yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Yüksek riskte olan bireylerde tarama

uygundur. Gebe olmayan erişkinler için tavsiye edilen tarama testi açlık kan şekeri tayinidir. Diyabet için tarama 45 yaşından büyük tüm bireylere yapılmalıdır. Eğer test normal ise üç yıllık aralarla tekrar edilmelidir. Kırk beş yaşın altında sadece ek risk faktörü (BMI>25, birinci dereceden akrabasında diyabet olanlar, yüksek riskli etnik kökene mensuplar, GDM tanısı konanlar, hipertansifler, polikistik over sendromu olanlar) taşıyanlara yapılmalıdır. GDM’u olan kadınların %40-60’ında doğumdan sonra 5-15 yıl içinde Tip 2 diabetes mellitus gelişmektedir.

7.TANI(ADA 2013)

TABLO-2.2 Diabetes Mellitus Tanısı

	Aşık DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG + IGT	DM riski yüksek
APG ([^] 8 saat açlıkta)	≥126	100-125mg/dl	<100mg/dl	100-125mg/dl	-
OGTT 2.saat pg (75g glukoz)	≥200	<140mg/dl	140-199mg/dl	140-199mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 +diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C	≥6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7 – 6.4 (39-46mmol/mol)

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlarda, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine diyagnostik ise diyabet tanısı konulmalıdır(27,28).

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, APG’ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek,

emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, APG'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını artırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez.

Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır. Klinikte veya hastaların evde glisemi takibinde kullandıkları tam kan, kapiller kan ve serum glisemi değerleri aşağıdaki formüllerde gösterildiği gibi biraz daha düşüktür. Bu formüllere dayanarak, son yıllarda kapiller tam kanda glukoz düzeyini ölçen cihazların PG düzey-lerine göre kalibre edilerek kullanılması benimsenmektedir(28).

WHO'ya göre açlıkta kapiller tam kanın glukoz düzeyi venöz plazmadaki düzeye eşittir, ancak toklukta kapiller kanda glukoz düzeyi plazmadakinden yaklaşık olarak %11 daha düşük kabul edilmektedir. Hematokrite (Hct) bağlı olarak bu fark değişir, Hct %55 olan bir kişide bu fark %15'e yükselir, buna karşılık Hct %30 olan bir kişide fark %8'e iner.

Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerde açlık ve 2.st glukoz normal (ya da IFG/IGT aralıklarında) bulunmasına rağmen 1.st PG düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde olduğu görülmektedir. Bu vakaların tıpkı aşikar diyabet gibi takip edilmesi oldukça yaygın kabul gören bir yaklaşımdır.

A.Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)

Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) OGTT DM tanısı için kullanılan en duyarlı testtir. Ancak testin standardize edilememesi ve hastalar tam olarak hazırlanmadan uygulanması hatalı değerlendirilmelere yol açabilmektedir. OGTT sırasında birçok faktör glukoz toleransına etki ederek hiperglisemik bir eğrinin ortaya çıkmasına yol açabilir. APG değerleri en az iki kez 126 mg/dl'nin üzerinde ise diyabetin tanısı için OGTT gerekmez. Bu testten önce kişinin en az üç gün karbonhidrat kısıtlaması olmaksızın beslenmesi (en az 150 gr/gün) gerekmektedir. Teste tercihen sabah erken saatlerde başlanmalı ve kişi test günü 10 ile 12 saat açlıkla teste gelmelidir.

OGTT sırasında, başlangıç kanı alındıktan sonra kişi birkaç dakika içinde glukozlu suyu içer ve sonrasında 30 dakika aralıklar ile kan verir. Alınan serum örneklerinde

yalnızca glukoz değil mümkünse insülin ve c-peptid ölçümleri de yapılmalıdır; çünkü ancak bu şekilde hiperinsülinemi ve insülin rezistansı durumları değerlendirilebilir. OGTT uygulamalarında kullanılacak glukoz dozu endikasyona göre değişmektedir. Gestasyonel diyabet taramasında 50 gr glukoz uygulaması yapılırken, DM tanısı için 75 gr, reaktif hipoglisemide ise 100 gr glukoz ile OGTT yapılır(46).

B. OGTT Endikasyonları (ADA 2007)

- 1-Taramalar sırasında anormal veya sınırda glukoz değerlerinin varlığı(APG: 100-126 mg/dl).
- 2-Gestasyonel diyabet tanısı koymak.
- 3-Şişmanlığa eşlik eden diyabet veya glukoz tolerans bozukluğunun gösterilmesi (metabolik sendrom düşünülen vakalar).
- 4-Otozomal dominant geçişli bir diyabet şekli olan 'MODY tip' diyabetli ailelerin bireyleri.
- 5-Genç yaşta açıklanamayan nöropati, retinopati, ateroskleroz, koroner damar hastalığı veya periferik damar hastalığı olanlar.
- 6-Travma, cerrahi girişim, miyokard enfarktüsü gibi stresli akut durumlarda hiperglisemi veya glukozüri saptanan kişilerde akut durum geçtikten sonra glukoz metabolizmasını değerlendirmek amacıyla
- 7-Makrozomik bebek (>4000 gr) doğuran ve kötü obstetrik hikayesi olan kadınlar.
- 8-Polikistik Over Sendromu (PCOS) bulunan kadınlar. [Günümüzde polikistik over sendromunun obeziteden bağımsız olarak insülin direncine yol açtığı ve bu hastaların yaklaşık %30'unda BGT, %7-16'sında da aşikar tip 2 DM olduğu gösterilmiştir].
- 9-Reaktif hipoglisemik yakınmaları olan kişiler

C. Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG; Impaired Fasting Glucose-IFG)

BAG ADA (ADA-1997) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-1999) kriterlerine göre APG'nin 110 ile 125 mg/dl arasında olmasıdır. 2003 yılında ADA normal APG'nin üst sınırını 100 mg/dl'ye düşürmüştür. DSÖ'nün BAG kriterlerinde OGTT sonrası 2. saat glukoz değerinin 140mg/dl'nin altında olması belirtilmişse de, ADA kriterlerinde 2. saat için herhangi bir değer belirtilmemiştir(27) .

D. Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT; Impaired Glucose Tolerance-IGT)

BGT

Tanısı için hem ADA 1997 hem de DSÖ 1999 kriterlerinde OGTT sonrası 2. saat kan

glukozunun 140 ile 199mg/dl arasında olması gerektiği bildirilmiştir. DSÖ, BGT tanısı için APG'nin 126 mg/dl'nin altında olması gerektiğini bildirmektedir. ADA ise BGT tanısı için herhangi bir APG değeri bildirmemiştir.

E.Tanı testi olarak hemogloblin A1c (HbA1c A1C)

Son yıllarda A1C'nin tüm dünyada standardizasyon yönündeki çabalar ve prognostik önemine dair kanıtların artması sonucunda A1C'nin de diyabet tanı testi olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir(38).

ADA, EASD, IDF ve Uluslararası Klinik Kimyacılar Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry) temsilcilerinin oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi 2008 yılında yaptığı bir dizi toplantı sonucunda, uluslararası standardizasyon kurallarına uyulması koşulu ile diyabet tanısı için A1C kesim noktasını %6.5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir. Bazı uzmanlar $A1C \geq 6.5$ (≥ 48 mmol/mol) ile birlikte $APG \geq 126$ mg/dl bulunan kişilere diyabet tanısı konulmasını ve bu yaklaşımın OGTT'ye alternatif olarak kullanılmasını önermektedir. WHO, 28-30 Mart 2009 tarihleri arasında yapılan Uzmanlar Komitesi Toplantısı'nda alınan kararlara dayanarak 2011 yılında yayımladığı Konsültasyon Raporu'nda, güvenilir bir yöntemin kullanılması ve uluslararası referans değerlerine göre düzenli olarak standardize edilmesi koşulu ile, A1C'nin tanı testi olarak kullanılabileceğini önermektedir. Ulusal (TURDEP-II) ve uluslararası yapılmış toplumsal bazlı çalışmalar, A1C'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre metabolik açıdan daha olumsuz durumda olduklarını göstermiştir. Bu durum göz önüne alındığında, testin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır.

F. Prediyabet

Daha önce 'Sınırdaki Diyabet' ya da 'Latent Diyabet' diye anılan IGT ve IFG, artık 'Prediyabet' olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık (KVH) için önemli risk faktörleridir. Tablo- 2'den görüleceği üzere, 'İzole IFG' için APG 100-125 mg/dl ve 2.st PG < 140 mg/dl, buna karşılık 'İzole IGT' için 2.st PG 140-199

mg/dl ve APG <100 mg/dl olması gerektiği geniş ölçüde kabul görmektedir. Buna göre 'Kombine IFG + IGT' olarak bilinen durumda hem APG 100-125 mg/dl hem de 2.st PG 140-199 mg/dl arasında olmalıdır. Bu kategori glukoz metabolizmasının daha ileri bozukluğunu ifade eder.

8.DİYABET SEMPTOMLARI

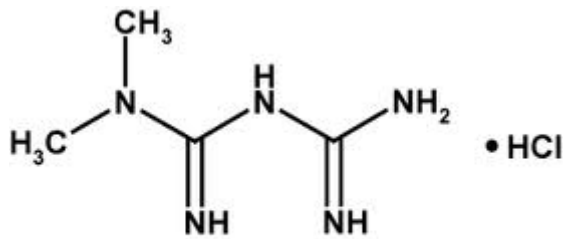
a.Klasik semptomlar

- Poliüri
- Polidipsi
- Polifaji veya iştahsızlık
- Halsizlik, çabuk yorulma
- Ağız kuruluğu
- Noktüri

b. Daha az görülen semptomlar

- Bulanık görme
- Açıklanamayan kilo kaybı
- İnatçı infeksiyonlar
- Tekrarlayan mantar infeksiyonları
- Kaşıntı

9.METFORMİN



Metformin Hydrochloride

Metformine (dimethylbiguanide), NIDDM insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarında kan glukoz konsantrasyonunu düşüren oral tedavide kullanılan bir ilaçtır. İnsülin duyarlılığını artırarak, NIDDM de yaygın olarak görülen insülin direncinin

azalmasını sağlar. Metforminin sağladığı glisemik kontroldeki başarı, mekanizmaları farklı olsa da sülfonilüreler benzer. Başlangıç tedavisi olarak tek kullanıldığı gibi, sülfonilüre tedavisine de eklenebilir(41). İnsülin duyarlılığını artırarak açlık plasma glikozunu ve insülin düzeylerini düşürür. İnsülin yokluğunda etki göstermez. NIDDM hastalarında görülen glukoz azaltıcı etki, hepatic glukoz output azalması ve periferel dokularda artmış glukoz uptake ile bağımlıdır. Ayrıca barsaklarda artmış glukoz kullanımı ile yağ asit oksidasyonunda azalma da diğer etkenler olarak sayılabilir(43). Metforminin terapotik konsantrasyonlarının izole edilmiş hepatositlerde insulin ile glukoneogenezin baskılanmasını artırıp glukagon ile uyarılan glukoneogenezini azaltır.

Metformin, hiperinsülinemik, öglisemik, ve hiperglisemik-klemp prosedürlerinin kullanıldığı NIDDM hastalarını içeren birçok çalışmada glukoz kullanımını artırmıştır. Kaslar, etkisini gösterdiği ana bölgedir. Hayvanlarda metforminin kaslardan insülin bağımlı glukoz alımı artmış glikojen yapımı ve glukoz oksidasyonu ile sonuçlanır. Laktat yapımı etkilenmez. Aynı zamanda yağ dokusunda glukoz alımı ve oksidasyonu artarak lipogenez olur. Buna rağmen invitro şartlarda periferel dokularda metformin etkileri yüksek konsantrasyonda ve yavaş baslangıçlıdır. In vivo şartlarda , azalmış glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak metformin, insülinin reseptörlerine bağlanması, fosforilasyonu, ve reseptörün tirozin kinaz aktivitesini artırır. Ayrıca değişik hücre tiplerinde GLUT-1 ve GLUT-4 glukoz taşıyıcılarının translokasyonunu artırarak uzun süre yüksek insülin düzeyine maruz bırakılan hepatositler ve adipositlerde insülin direnci gelişmesini önlediği gösterilmiştir.

Metformin oral glukoz toleransını düzenlerken hiperinsülinemik hastalarda glukozu plasma insülin cevabı azalır ya da etkilenmez. Sıklıkla oral glukoz alımından sonra plasma glukoz düzeyindeki artış, açlık plasma glukoz düzeyindeki azalma ile aynıdır. Buna rağmen metformin terapisi ile postprandiyal plasma glukoz konsantrasyonları azalmıştır. Bu değişiklikler glukoz emilimindeki gecikmeye ya da metforminin emilim ve dokulara dağılımı için gerekli süreye bağımlıdır(43).

Metformin, glukoz –yağ asit siklusunu etkileyerek yağ asit oksidasyonunun %10-20 oranında azaltarak plasma glukoz konsantrasyonunda düşmeye neden olur. İndirekt kalorimetri ile metforminin oksidatif metabolizmayı etkileyerek glukoz kullanımını glikojen yapımı yönünde artırdığını göstermiştir. İnsüline duyarlı olmayan beyin, renal

medulla ve deride metformin etkili değildir. Metformin tedavisi basal ve postprandial laktat düzeylerinde küçük bir artışa yol açar. Buna rağmen obesite ve diyabetin de laktat düzeyini artırdığı unutulmamalıdır. İnce barsak mukozasında metforminin indüklediği glukozun laktik asite dönüşür. Portal dolaşıma giren laktat hepatositlerde yıkılarak glukoneogeneze substrat oluşturur.

Uzun süreli metformin tedavisi özellikle belirgin hiperglisemiklerde karaciğerde VLDL oluşumunu azaltarak plasma trigliserit düzeyini düşürür. Bazı çalışmalarda total kolesterol de hafif azalma ve plasma HDL düzeyinde hafif artış saptanmıştır.

A.METFORMİN TEDAVİSİ VE TAKİBİ

NIDDM hastalarında diet ve eksersize rağmen hiperglisemi devam ediyorsa metformin veya sülfonilüre tedavi endikasyonu vardır. Açlık plazma glukozunu düşürmede benzer etkileri olan bu ilaçlar başlangıç tedavisinde birlikte kullanılabilir. Sülfonilüreler, etkilerinin iyi bilinmesi ve obez olmayan NIDDM hastalarda ana problem olan azalmış insülin salgısını hedeflediği için tercih edilir. Metforminin , diyabetin erken bulgusu olan insülin direnci oluşumunu engellemesi ve plasma insülin konsantrasyonlarını düşürmesi gibi tedavi avantajları vardır. Kilo alımı yapmaz ve yağ dokusu miktarını azaltır. Bu nedenle obez ve insülin direnci olan hastalarda metformin tercih edilir. Ayrıca hipoglisemi oluşma riski sülfonilürelere göre daha azdır.

Metformin yemeklerle birlikte 500 mg ya da 850 mg tablet formunda kahvaltıda alınır. Ya da 500mg tablet sabah ve akşam kullanılabilir. Doz yavaş artırılarak bir iki haftada günlük doz maksimum 2550mg/gün artırılabilir.

Tedaviye baslanan hastalarda gastrointestinal yan etkiler olabileceği söylenir. Bunlar diyare, anoreksi, bulantı ve nadiren ağızda metalik tat olarak görülebilir. Semptomlar doz bağımlı ortaya çıkar ve doz azaltılınca düzelir. Hastaların yarısından fazlası maksimal dozu tolere edebilirken %5 i metformin hiç tolere edemez(72).

Maksimal doz kombinasyon tedavisine rağmen devam eden belirgin hiperglisemide insülin tedavisine geçilir. IDDM hastalarında metformin tedavisi endike değildir. İnsülin ihtiyacı olan NIDDM hastalarında genelde insüline başlamadan önce metformin kesilir. Her ne kadar metformin verilen insülin dozunu azaltmak için birlikte verilebilse de

kullanım bu çok yaygın değildir.

B.EK HASTALIKLARDA METFORMİN KULLANIMI

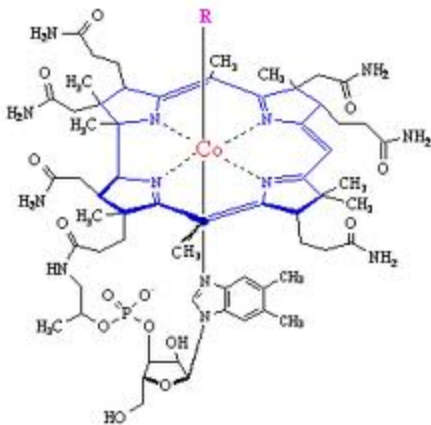
Metformin kullanımının sakıncalı olduğu kronik ek hastalığı olanlarda metformin kesilerek insüline geçilmelidir. Kan laktat düzeyi artışında da metformin tedavisi kesilir. Uzun süreli metformin tedavisi, vitamin B12 ve folatın azalmış ince barsak emilimi ile ilişkilidir. Buna rağmen çok az hastada anemi ortaya çıkar. Bu durumda tedavinin kesilmesi ya da gerekli vitamin folat replasmanı önerilir.

Oral antidiyabetik ilaçlar tip 2 diyabette yaşam tarzı önerilerine (TBT ve fiziksel aktivite) ilave olarak kullanılırlar. OAD'ler gebelikte kullanılmaz (çoğu kontrendikedir). Metformin ve bazı sulfonilürelerin gebelikte güvenli kullanımlarına dair çalışmalar varsa da FDA, Avrupa İlaç Kurumu (EMA) ve Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından gebelikte kullanımı onaylanmış herhangi bir OAD bulunmamaktadır.

C.METFORMİNİN YAN ETKİLERİ

- Gastrointestinal irritasyon (gaz, şişkinlik gibi yan etkiler genellikle geçicidir)
- Kramplar
- Diyare
- Ağızda metalik tad
- B-12 vitamin eksikliği (B-12 vitamin replasmanı gerekebilir)
- Laktik asidoz (insidens <1/100.000 hasta yılı)

10.VİTAMİN B12



Kobalamin olarak bilinir. Tetrapirrol halkası ve merkezinde bir kobalt iyonundan oluşan kompleks bir moleküldür. Mikroorganizmalar tarafından sentezlenir. Hayvanların karaciğerinde metilkobalamin ve 5-adenozil kobalamin şeklinde proteine bağlı olarak bulunur. Ayrıca süt ve soya fasülyesinde bulunur. Aktive olması için midede gastrik asit sayesinde

bağlayıcı proteinlerden ayrılarak transkobalamin (haptokorin) denilen endojen proteinlere bağlanır. İnce barsaklarda haptokorin-kobalamin kompleksi pankreatik tripsin ile ayrıştırılarak alkali pH da intrinsek faktöre (IF) bağlanır. Haptokorin ve IF insan vücudunda bulunan B12 bağlayıcı proteinlerden ikisidir. Bir diğeri ise kanda B12 transportunda görev alan ve bir plazma globulini olan TC-II (transkobalamin II) dir. İntrinsek faktör (IF) mide paryetal hücrelerinde sentezlenen glikoproteindir. Gastrik asit sekresyonu histamin, asetilkolin ve gastrin ile uyarılarak intrinsek faktör salgılanır. IF-B12 kompleksi ileumda kubilin denilen reseptör kompleksine bağlanarak endositozla enterositin içine alınır. Burada lizozomal hidrolazlarla tekrar kobalamine ayrıştırılarak TC-II ile portal dolaşıma katılır.

Vücutta kobalamine gereksinim duyan iki reaksiyon vardır:

1. Tek karbonlu yağ asitleri, valin, izolösin ve treonin katabolizması sonucu oluşan propionil coA'nın süksinil coA'ya dönüşümü. Bu reaksiyonda rol alan metilmalonil coA mutaz enziminin kofaktörü vitamin B12 dir.

2. Homosisteinden metionin oluşturan metionin sentaz enziminin kofaktörüdür. MTHF (metil tetrahidrofolat) dan hidroksikobalamine bir metil grubu transfer eder.

Vitamin B12 karaciğer, süt, yoğurt gibi hayvansal gıdalarda bol bulunur.

B12 Eksikliği :

- Pernisöz anemi: midede intrinsek faktör yetersizliğine bağlı oluşan B12 malabsorpsiyonu sonucu gelişen megaloblastik anemidir.
- Nörolojik komplikasyonlar: metilmalonil coA artışı ile yağ asidi sentezinde görevli malonil coA inhibisyonu ile sinir hücresinde demyelinizasyona yol açar.
- Homosistein artışı: kollajen ve elastin maturasyonunda görevli enzim olan lizil oksidaza bağlanarak defektif kollajen ve elastin oluşumu sonucu damarları etkileyerek tromboz ve kardiovasküler hastalık riski artar.

III. MATERYAL VE METOT

Bu çalışma Ekim 2013 ile Mayıs 2014 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi iç hastalıkları ve diyabet polikliniklerinde takip edilen ADA(Avrupa Diabet Cemiyeti) kriterlerine göre tip 2 diyabet tanısı almış, tedavide OAD olarak metformin kullanan hastalar ile diyabet tanısı olup metformin kullanmayan hastaların dosyaları üzerinden yapıldı. Yalnızca diet tedavisi alanlar, B12 kullananlar ve yalnızca insülin tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Metformin alan 137 hasta ve metformin almayan 77 hasta olmak üzere toplam 214 diyabet hastası dahil edildi. Bu hastaların 129 (%67.5) kadın ve 62 (%32.5) erkek hastadan oluştu.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan alınan venöz kan örneklerinden hastanemiz biyokimya laboratuvarında AKŞ, HBA1C, TKŞ, Vitamin B12 düzeyleri bakıldı. HBA1c değerleri, Biorad Variant 2 cihazında, HPLC (High performance liquid chromatography) yöntemiyle boronat affiniteli kolon kullanılarak, açlık kan glikozu değerleri ise Olympus AU2700 cihazında glikoz oksidaz yöntemiyle ölçüldü.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri NCSS 2007 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma,

sıklık dağılımları) yanı sıra çoklu grupların tekrarlayan ölçümlerinde eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin tekrarlayan ölçümlerinde Mc Nemar's testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



IV.BULGULAR

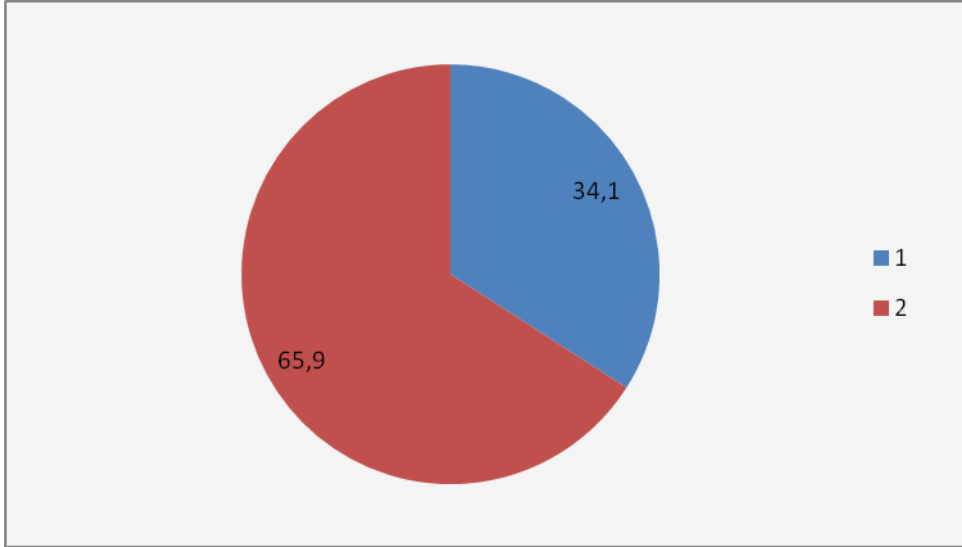
Betimleyici İstatistikler

Cinsiyet Değişkeni için Betimleyici Değişkenler

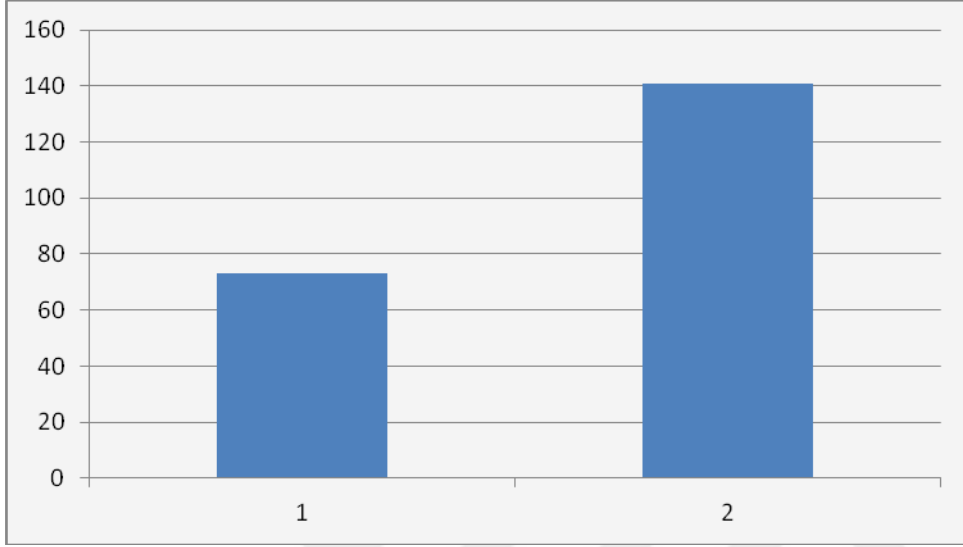
Tablo 4.1: Cinsiyet değişkenine ait betimleyici özellikler

CİNSİYET	SAYI	YÜZDE(%)
ERKEK	73	34,10
KADIN	141	65.90
TOPLAM	214	100

Şekil 4.1: Cinsiyet değişkeninin pasta grafiği



Şekil 4. 2: Cinsiyet değişkenin histogram grafiği



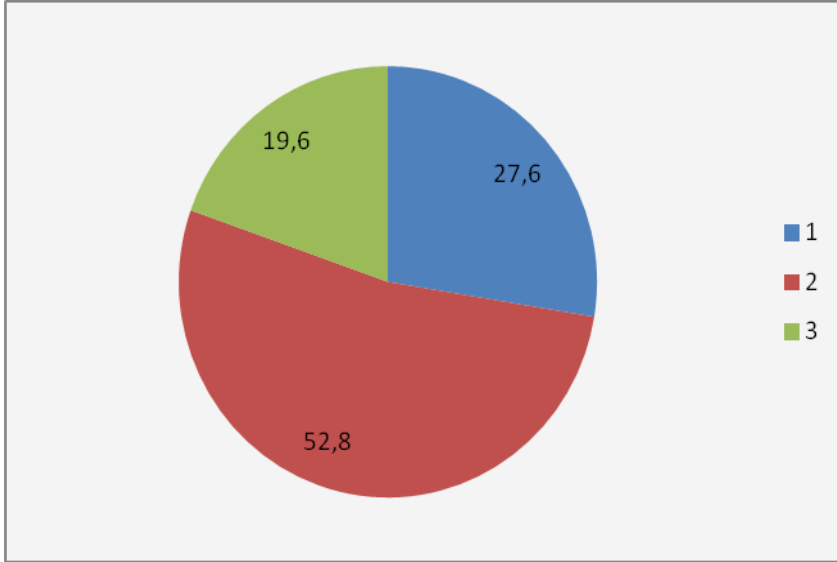
Yukarıda cinsiyet değişkenine ilişkin betimleyici istatistik, pasta ve çubuk grafikleri verilmiştir. İstatistiklere göre çalışmaya 73 erkek birey, 141 bayan birey katılmıştır. Yüzde verecek olursak, çalışmanın %34,10 ü erkek bireylerden oluşurken %65,90 si bayan bireylerden oluşmaktadır.

Yaş Grubu Değişkeni için Betimleyici Değişkenler

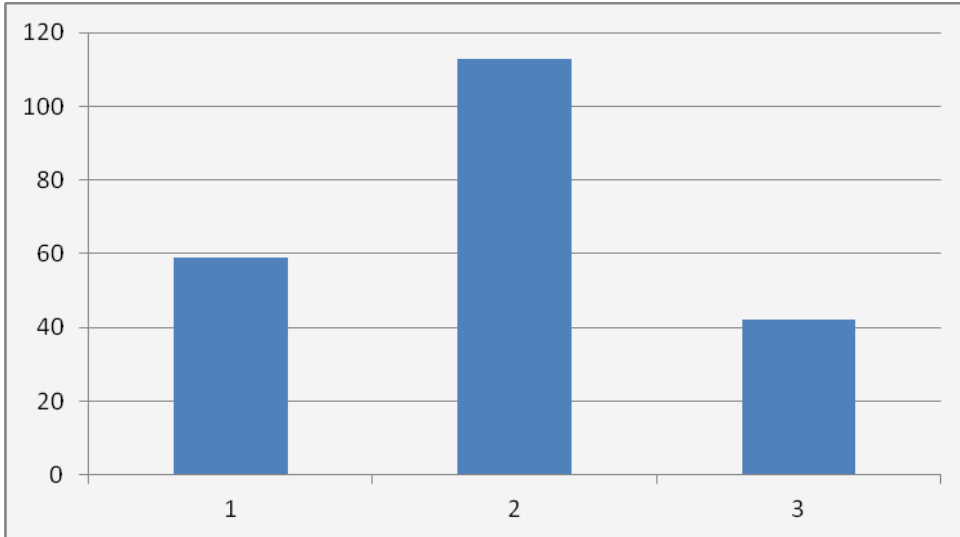
Tablo 4.2: Yaş grupları değişkenine ait betimleyici özellikler

YAŞ GRUPLARI	SAYI	YÜZDE(%)
19-49 (1)	59	27,60
50-67 (2)	113	52,80
68-87 (3)	42	19,60
TOPLAM	214	100

Şekil 4.3: Yaş Grubu değişkenin pasta grafiği



Şekil 4.4: Yaş Grubunu değişkenin histogram grafiği



Yukarıda yaş grubu değişkenine ilişkin betimleyici istatistik, pasta ve çubuk grafikleri verilmiştir. İstatistiklere göre çalışmaya 19-49 yaş aralığında 59 birey, 50-67 yaş aralığında 113 birey ve 68-87 yaş aralığında 42 birey katılmıştır. Yüzde verecek olursak, çalışmanın %27,60 si 19-49 yaş aralığında, %52,80 si 50-67 yaş aralığında ve %19,60 68-87 yaş

aralığındadır.

Tablo 4.3: B12 değerine ait verilere ait betimleyici özellikler

	N	ORTALAMA	Std. Sapma	Minimum	Maximum
B12	214	380,925	271,285	85,00	2000,00

Çalışmaya alınan B12 değerine ait verilerin betimsel istatistikleri tablo 3de verilmiştir. Tabloya göre 214 bireye ait B12 değerlerinin ortalaması 380.925, Standart sapması 271.285, Minimum B12 değeri 85 ve Maximum B12 değeri 2000 olarak elde edilmiştir.

Cinsiyet ve Yaş grupları için B12 değerlerinin analizi

Verileri analiz ederken B12 değerine ait verilerin normal dağılıma uygunluğu ve varyans Eşitliğine bakılarak parametrik veya parametrik olmayan testlerin uygulanabilirliğine karar verilecektir. Yukarıdaki veriler için normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak, yine varyans homojenliği için Levene testi kullanılarak test edilmiştir. Parametrik testlerin uygulanabilmesi için aynı anda hem normal dağılıma uygunluğu hem de varyans homojenliği gereklidir. Verilerin Normal dağılmaması yada homojen varyanlı olmaması parametrik olmayan testleri kullanmayı gerektirir.

Tablo 4.4: Kolmogorov-Smirnov Testi

	N	ORTALAMA	Std. Sapma	Kol-Sim. Z	P değeri(Sig.)
B12	137	360,9441	261,81691	2,918	0,000

Yapılan Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda P değeri <0,05 olduğunda B12 değerinin normal dağılıma uygun olmadığı görülmüştür. Bu nedenle verilerin analizinde parametrik

olmayan testler kullanılacaktır. Bu durumda varyans homojenliğine bakılmamıştır. Bu aşamadan sonra cinsiyet değişkeni için Parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U Testi kullanılacaktır. Yine yaş değişkeni için Kruskal-Wallis Testi kullanılacaktır. Verilerin analizinde SPSS 15 İstatistik Paket Programı kullanılmıştır.

Tablo 4.5: B12 değeri için Mann-Whitney Testi

	Cinsiyet	N	ORTALAMA	Mann-Whi	P değeri(Sig.)
B12	Erkek	73	360,994+25,185	5098,000	0,910
	Kadın	141	391,244+24,960		

Cinsiyet değişkeninin iki alt grubu olduğundan kadın ve erkek gibi kullanılacak test, parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testidir. Test sonucuna göre cinsiyet faktörünün B12 değeri üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür. (P değeri=0,910>0,05)

Group Statistics

Tablo 4.6: B12 değeri için Kruskal-Wallis Testi

	Cinsiyet	N	ORTALAMA	Kruskal-Wallis	P değeri(Sig.)
B12	19-49 (1)	59	336,807+20,521	0,511	0,774
	50-67 (2)	113	363,038+18,945		
	68-87 (3)	42	491,025+72,423		

Yaş grubu değişkeninin üç alt grubu olduğundan 19-49 , 50-67 ve 68-87 gibi kullanılacak test parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis testidir. Bu test aynı zamanda Tek yönlü varyans analizi (ANOVA) nın parametrik olmayan halidir. Test sonucuna göre yaş grubu faktörünün B12 değeri üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür.(P değeri=0,774>0,05)

Meformin Kullanan Hasta Grubu ve Kontrol Hasta Grubu B12 Kıyaslanması

Tablo 4.7: B12 değeri için Mann-Whitney Testi

	Grup	N	ORTALAMA	Mann-Whi	P değeri(Sig.)
B12	Hasta	137	360,929+22,368	4201,000	0,014
	Kontrol	77	416,503+32,552		

Grup değişkenin iki alt grubu olduğundan metformin kullanan hasta grubu ve metformin kullanmayan kontrol hasta grubu gibi kullanılacak test parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testidir. Test sonucuna göre grup faktörünün B12 değeri üzerine bir etkisinin olduğu görülmüştür.(P değeri=0,014<0,05) . Sonuç olarak metformin kullanan hasta grubun B12 değeri daha düşük bulunmuştur.

Tablo 4.8 : Cinsiyet * b12

			TOPLA			
			B12			M
			160 altı	161-663	üstü	664
CİNSİYE	ERKEK	N	14	56	3	73
		YÜZDELİK	6,5%	26,2%	1,4%	34,1%
T	KADIN	N	29	97	15	141
		YÜZDELİK	13,6%	45,3%	7,0%	65,9%
TOPLAM	N		43	153	18	214
	YÜZDELİK		20,1%	71,5%	8,4%	100,0%

V.TARTIŞMA VE SONUÇ

Metformin, tip 2 diyabet olgularında en çok reçete edilen moleküldür ve diyabet tedavisinin temel taşı olarak kabul edilir. Buna ek olarak tip 2 DM hastalarında major ölüm nedeni olan kardiovasküler mortalite ve morbidite üzerine olumlu etkisi olan birkaç antihiperглиsemik ajandan biridir. Fakat metformin kullanımının bazı dezavantajları vardır. Vitamin B12 eksikliğine yol açarak klinik olarak önemli ve tedavi edilebilir bir tablo olan vitamin B12 eksikliğine neden olabilir.

Julien de jager ve ark.larının yaptığı, insülin tedavisi alan ve 390 tip 2 DM hastasını içeren (196 metformin ve 194 plasebo alan) üç aşamalı 52 ay süren çalışmada iki grup arasında karşılaştırma yapılmış. Metformin alan grupta plaseboya göre vitamin B12 düzeyinde %19 azalma saptanmıştır. Çalışma sonunda vitamin B12 eksikliği riski , metformin grubunda plaseboya göre %7.2 daha yüksek bulunmuştur. (65)

Filioussi K ark.larının yaptığı uzun süreli metformin kullanan 600 tip2 diyabet hastasını içeren çalışmada 54(%9) hastada vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemi saptanmıştır. (98)

Adams JF ve ark.larının yapmış olduğu 46 vakayı içeren çalışmada %30 oranında

vitamin B12 malabsorbsiyonu ortaya çıkmış ve bu vakaların yaklaşık yarısında ilaç kesildikten sonra düzelme gözlenmiştir. (64)

Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan metformin kullanan grupta B12 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşük bulundu.

Metformin kullanımı ile vitamin B12 eksikliği ilişkisi bu kadar açık iken, yapılan çalışmalar ışığında şu söylenebilir;

Vitamin B12 eksikliğinin geri dönüşsüz semptomlara yol açması ihtimalinin varlığı ve tedavisinin kolay, ucuz, güvenli ve etkili olması nedeniyle uzun dönem metformin tedavisi alacak hastalara rutin olarak vitamin B12 düzey ölçümleri ve replasmanı yapılmalıdır.

VI. KAYNAKLAR

1. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL :Diabetes and its management 5th ed. Blackwell Co. P:3,1996
2. İç Hastalıkları, İliçin G, Biberoglu K, Süleymanler G, Ünal S, Güneş kitapevi,2003, S:2279-2280
3. National Diabetes Data Group : Classification and Diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance Diabetes 1979;28:1039-1057
4. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp 63Kitabevi 2001;51-61, 63-7, 69-81, 215-17, 237-43.
5. Alberti KGM , Zimmet PZ for the World Health Organisation Consultation .Definition, Diagnosis and classification of mellitus and its complications part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of WHO consultation Diabetic Med 1998 ; 15: 539-553

6. American Diabetes Association . Diagnosis and Classification of diabetes mellitus .
Diabetes care 2009 ; suppl 15:62-67

7.Foster DW. Diabetes Mellitus. In: Wilson JD, Fauci A, Braunwald E,Isselbacher KJ, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), Harrison.s Principle of Internal Medicine. 14. edition. New York, McGraw Hill Companies 1998;Volume 2:2060-80.

8. Clarke A, Charge SB ,Badman MK et al. ‘Islet Amyloid Polypeptide : actions and role in the pathogenesis of diabetes ‘Biochem Soc Trans;24(2):594-9,1996 May

9. Buse JB , Polonsky KS and Burant CF . ‘Type 2 Diabetes Mellitus’ Williams Textbook of Endocrinology.Henry M. Kronenberg ,Sholomo Melmed

10. De Fonzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: Metabolic andmolecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Rev 1997;5(3): 177-269

11.Sodeman WA. Pathologic Physiology mechanisms of disease, Çevirenler: V.Cesur, N.Kemal.1.Baskı , Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi, Ankara 1992 Cilt 2

12.Tanyeri F: Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı , Aktüel Tıp dergisi, 7:500-503.1996

13. Bennett PH, Burch TA , Miller M . Diabetes Mellitus in American (Pima) Indians .Lancet 1971;55: 125-128

14.International diabetes federation.Triennial report(1991-1994) and directory 1984. IDF,4D Rue Washington,1050 Brussels Belgium

15. King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes. 1995-2025.Diabetes Care 1998;21:1414-31.11-Haris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Golstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, Byrd-Holt DD. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994. Diabetes Care 1998;21:518-24.

16. Abdul-Ghani MA ,Lyssenko V ,TuomiT ,Defronzo RA ,Groop L. Fasting Versus Post-Load Plasma Glucose Concentration and the Risk for Future Type 2 Diabetes : Results From The Botnia Study. Diabetes Care .2008 Nov 18.

17. WHO Study Group on Diabetes Mellitus. Diabetes Mellitus Report of a WHO Study Group.Geneva : World Health Organization:1985(World Health Organization technical report series 727)

18. Goldstein DE ,Little RR. Monitoring glycemia in Diabetes .In current Therapy for Diabetes . Endocrinology and Methabolism Clinics of North America , 1997 ; 26(3) september 1997 ; 475-486

19. Zimmet PZ . Diabetes epidemiology as a tool to trigger diabetes research and care. Diabetologia 1999;42: 499-518

23. Gedik O. ‘Diabetes Mellitusun Patogenezi. Gürbüz Erdoğan editör. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. MN Medical & Nobel . 2. Baskı. 2005 s.357-366

20.Rey E, Hudon L, Michon N, et al. Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes and cost effectiveness. Clin Biochem 2004;37:780-4

21. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1-1524)

22.American Diabetes Associatione Positionstatement2007Diagnosis and clasification of DM Diabetes CARE 2007 ;30 S42-47

23. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes1988; 37: 1595-1607

24. Satman İ, DM tanı ve izleminde yeni kriterler, Türkiye klinikleri Journal of internal Medical Sciences 2007, 3(3):1-15

25. Shulman G. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. Am JCardiol 1999; 84:3J-10J.

26. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2009. *Diabetes Care* 2009;32(Supplement 1):S1-S98.
27. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-27.
28. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. *Diabetologia* 1993;36:1326-31
29. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care* 1993;16:157-77.
30. Masharani U , German MS . 'Pancreatic hormones and diabetes mellitus' .Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology .David Gardner ,Dolores Shoback editör .8th edition , McGrawHill, USA, 2007, p661-747
31. Diabetes in Africa ,edited by Geoff GVI ,Jean Claude Mbanya
32. Yenigün M. Diabetes Mellitus' un Fیزیopatolojisi. Yenigün M,
33. Vilsboll T Krarup T ,Deacon CF ,Madsbad S ,Holst JJ : Reduced concentrations of intact biologically active glucagon like peptide 1 in type 2 diabetic patients . *Diabetes* 50 : 609-613,2001.
34. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Lifetime risk for DM in the United States. *JAMA* 2003;1884-1890
35. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus :Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus .*Diabetes Care* 1997;20(Suppl.1):1183-97.

36. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.

37. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.

38. Molvalılar S, Alp H. *Endokrin Hastalıklar*. Bayda Yayınları, İstanbul, 1987: 207-296

39. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-7.

40. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic exercise training, resistance exercise, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.

41. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993;137:74-81.

42. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518-27.

43. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.

44. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36

45. Ellis S, Speroff T, Dittus R, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004;52:97-105.

46.American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2013;36 (Suppl. 1):S1- S146

47.Bailey CJ. Biguanides and NIDDM .Diabetes Care 1992;15:755-72.

48.Harris MI, Hadden WC,Knowler WC ,Bennett PH .Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S.population aged 320-74 yr. Diabetes 1987;36:523-34

49.Bailey CJ. Hypoglycemic, antihyperglycemic and antidiabetic drugs.Diabetic Med1992;9:482-3

50.Dali-Yousef N,Andres E.An update on cobalamin deficiency in adults.QJM. 2009;102(1):17-28.

51.Orhan Y. Diabetes Mellitus, Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. Ed: Sencer E, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2001: 247-286

52. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed:Satman İ Merit Publishing International; 2003: 17-35

53. Robins Temel Patoloji Türkçe çevirisi, Çevikbaş U, 2003 :642-654

54.Wulfele MG,Kooy A, Lehert P, Bets D,Ogterop JC, Borger van der Burg B,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. Intern Med 2003; 254:455-63.

55.Tomkin GH,Hadden DR,Weaver JA ,Montgomery DA .Vitamin B12 status of patients on long term metformin therapy. BMJ 1971; 2:685-7.

56.Snow CF ,Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency.Arch Intern Med 1999;159:1289-98.

57. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. WHO Document Production Services, Geneva, 2006, pp. 1-41.

58. World Health Organization. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated report of a WHO Consultation. World Health Organization 2011, WHO/NMH/CHP/CPM/11.1.

59. Franz MJ, Powers M, Leontos C, et al. The evidence for medical nutrition therapy for type 1 and type 2 diabetes in Adults. *J Am Diet Assoc.* 2010;110 :1852-89.

60. Savoca MR, Miller CK, Ludwig DA. Food habits are related to glycemic control among people with type 2 diabetes mellitus. *J Am Diet Assoc* 2004;104:560-6.

61. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, et al. Low glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003;26:2261-7.

62. Chantelau EA, Gösseinger G, Sonnenberg GE, et al. Moderate intake of sucrose does not impair metabolic control in pump-treated diabetic out-patients. *Diabetologia* 1985;28:204-7.

63. Ashley MJ, Ferrence R, Room R, et al. Moderate drinking and health. Implications of recent evidence. *Can Fam Physician* 1997;43:687-94

64. Adams JF, Clark JS, Ireland JT, Kesson CM, Watson WS. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983 ; 24: 16-8.

65. Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele 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;340:c2181.

66. Reaven G, Strom T, Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar, Çev. ed: Satman İ, Merit Publishing International; 2003: 17-35

67. Reardon W, Ross RJM, Sweeny MG. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992;340:1376-1379
68. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic exercise training, resistance exercise, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357-69.
69. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36
70. Satman I, Yılmaz MT, and TURDEP group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-155620)
71. Kumbasar AB. Bozulmuş Glikoz Toleransı, Bozulmuş Açlık Glikozu. Ed: Altuntaş Y, Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevleri, 2. baskı. 2001: 236-245
72. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28:412-419, 1985
73. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*; 28(Suppliment 1): January 2005
74. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). *Lancet* 1998 ;352:854-65.
75. İliçin G, Biberöglü K, Süleymanler G, Ünal S, İç Hastalıkları, Güneş kitapevi, 2012, S:2098-2103
76. Taskiran M; Feldt Rasmussen B; Jensen GB; Jensen JS: Urinary albumin excretion in hospitalized patients with acute myocardial infarction: *ScandCardiovasc j*, 32(3): 163-6; 1998

77. Mogensen CE. Microalbuminuria, Blood Pressure and Development on Ideas. *Diabetologica* 1999;41:736-741
78. Goldstein B J. Insulin resistance as the care defect in type 2 diabetes
79. Ligtenberg PC, Hoekstra JBL, Bol E, et al. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clin Sci (Lond)*. 1997;93:127-35.
80. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1729-36.
81. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2335-41.
82. ADA Clinical Practice Recommendations. ADA standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2011 ;34 (Suppl.1):S11-S61.
83. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(Suppl.1):S42-S47.
84. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Topolsky R. The prevalence of vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes : a cross sectional study. *J Am Board Fam Med*. 2009 ;22(5):528-34.
85. ADA Clinical Practice Recommendations. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl.1):S62-S69.
86. ADA Clinical Practice Recommendations. Standards of medical care. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl.1):S12-S54.
87. ADA Position Statement. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl.1):S94-S102.

88. ADA Position Statement. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 1): S48-S65.
89. American Diabetes Association Position Statement. Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S4-S42.
90. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2009. *Diabetes Care* 2009;32(Supplement 1):S1-S98.
91. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2013;36(Suppl. 1):S1-S146.
92. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KMV. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001;24:561-7.
93. Ellis S, Speroff T, Dittus R, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004;52:97-105.
94. Nathan DM. Long term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:1676-85.
95. Jolien de Jager, Adriaan Kooy, Philippe Lehert, Michiel G Wulffele, Jan van der Kolk, Daniel Bets, Joop Verburg, Ab J M Donker. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency : randomised placebo controlled trial *BMJ* 2010;340:C2181
96. Bailey CJ. Metformin- an update. *Gen Pharmacol* 1993;24:1299-309.
97. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE, Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:550-4.
98. Filioussi K, Bonvoas S, Katsaros T. Should we screen diabetes patients using biguanides for megaloblastic anemia? *Aust Fam Physician* 2004;32:383-4.

VII. ÖZGEÇMİŞ

Dr. Umut ERASLAN

1979; Antakya 'da doğdum.

1985-1989; Antakya Cemalettin Tınaztepe ilkokulu'nda eğitim,

1990-1997; Hatay Osman Ötken Anadolu Lisesi'nde eğitim,

1998-2005; Eskişehir Osmangazi Ü. Tıp Fakültesi'nde eğitim gördüm.

2006 Ekim-kasım; Antakya Dursunlu Köy Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekimlik

2006-2007; Ankara Keçiören EAH 'de genel cerrahi asistanlığı,

2008-2009 ; Aksaray Ortaköy Merkez Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekimlik,

2009-2010 ; Hatay Altınözü Mayadalı Sağlık Ocağı'nda pratisyen hekimlik yaptım.

2010; Halen S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde eğitim görmekteyim.