

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

METFORMİN VE METFORMİN+KALSİYUM TEDAVİLERİNİN VİTAMİN B12
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Gökhan KOCAÇİFTÇİ
Tbp.Kd.Yzb.

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
Tıpta Uzmanlık Tezi

ANKARA
2010

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ
ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

METFORMİN VE METFORMİN+KALSİYUM TEDAVİLERİNİN VİTAMİN B12
DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Gökhan KOCAÇİFTÇİ
Tbp.Kd.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin Aile Hekimliği Anabilim
Dalı İçin Öngördüğü UZMANLIK TEZİ olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Kenan SAĞLAM
Prof.Tbp.Kd.Alb.

ANKARA
2010

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına:

“ METFORMİN VE METFORMİN+KALSİYUM TEDAVİLERİNİN VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNE ETKİSİ” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof.Tbp.Kd.Alb. Kenan SAĞLAM

Üye (Başkan) : Prof.Tbp.Kd.Alb. Kenan SAĞLAM

Üye : Doç.Tbp.Kd.Alb. Müfit Cemal YENEN

Üye : Doç.Dr.Altuğ KUT

Üye : Doç.Dr.Mehmet UNGAN

Üye : Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb. Ümit AYDOĞAN

Üye : Doç.Tbp.Kd.Alb.Nazif ZEYBEK (Yd.)

Üye : Yrd.Doç.Dr.Ayşe Gülsen CEYHUN PEKER (Yd.)

ONAY :

Tbp.Kd.Yzb. Gökhan KOCAÇİFTÇİ'nin 05.07.2010 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR
Profesör Tabip Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Konunun belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen, tez danışmanım ve Sayın Hocam Prof.Tbp.Kd.Alb. Kenan SAĞLAM' a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bulunduğum kliniklerden Genel Cerrahi Kliniğinde başta Prof.Tbp.Tuğa. Turgut TUFAN olmak üzere tüm personeline, Çocuk Hastalıkları Kliniğinde başta Prof.Tbp.Tuğa. Okan ÖZCAN olmak üzere tüm personeline, İç Hastalıkları AD Başkanı Prof.Tbp.Tuğg. Mustafa KUTLU başta olmak üzere İç Hastalıkları AD tüm personeline, Kadın Hastalıkları Kliniği'nde başta Prof.Dz.Tbp.Kd.Alb. İskender BAŞER olmak üzere tüm personeline ve Psikiyatri Kliniği'nden başta Prof.Tbp.Kd.Alb. Aytekin ÖZŞAHİN olmak üzere yine tüm personeline içten davranışları ve yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken desteklerini gördüğüm Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında başta Uzm.Tbp.Bnb. Aydoğan AYDOĞDU'ya ve İç Hastalıkları Bilim Dalı'ndaki tüm personele içten davranışları ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı'nda başta Yrd.Doç.Dz.Tbp.Bnb.Ümit AYDOĞAN'a ve tüm arkadaşlarıma, yardımlarından dolayı sevgili desinatörümüz Funda TAŞKESEN'e teşekkür ederim.

Her zaman maddi manevi desteği ile yanımda olan annem, babam ve kardeşlerime, özellikle tezimin hazırlanması sırasında bana tahammül eden ve sabırlarıyla her zaman yanımda olan sevgili eşime de sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Gökhan KOCAÇİFTÇİ

Tbp.Kd.Yzb.

Ankara Eylül 2010

ÖZET

Tbp.Kd.Yzb. Gökhan KOCAÇİFTÇİ, “**Metformin ve metformin+kalsiyum tedavilerinin vitamin B12 düzeylerine etkisi**”, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2010.

Giriş ve Amaç: Tip 2 DM’lu ve bozulmuş açlık glukozlu hastalarda kullanılan metforminin B12 vitamin eksikliğine neden olduğu bilinmektedir. B12 vitamin eksikliği neticesinde kanda hiperhomosisteinemi meydana gelmekte ve homosistein artışının ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. B12 vitamin eksikliğinin metformin kullanan hastalarda kalsiyum takviyesiyle en aza indirileceğiyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda metformin ve metformin+kalsiyum tedavilerinin vitamin B12 düzeylerine etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: GATA Dâhiliye ve Endokrin Polikliniğine Tip 2 DM. ve bozulmuş açlık glukozu tanısı ile müracaat eden hastalar çalışmamızın örneklemini oluşturdu. Hastalar iki gruba ayrıldı. Gruplardan birine metformin, diğerine metformin+kalsiyum tedavisi uygulandı. Tedavi öncesi ilk başvuru esnasında hastalardan kan örnekleri alınarak vitamin B12 ve homosistein seviyelerine bakıldı. 3 aylık ilaç kullanımını takiben kan parametreleri tekrarlandı. Elde edilen veriler analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 48 hastanın 22’si kadın (%45,8), 26’sı erkekti (%54,2). Metformin alan grupta 12 erkek (%46,2) ve 14 kadın (%53,8) vardı. Metformin+Kalsiyum alan grupta ise 14 erkek (%63,6) ve 8 kadın (%36,4) vardı. Ortalama yaş Metformin alan grupta 54,77±7,59 (36-65) Metformin+Kalsiyum alan grupta ise 53,45±9,15 (35-65) idi. Normal dağılıma uymayan parametreler için tedavi öncesinde iyonize kalsiyum değerleri metformin alan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Metformin tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve sonrası korelasyon incelendiğinde B12, folat, kreatinin, potasyum, kalsiyum, HDL, LDL, TG, T.Kolesterol, Hb, Platelet, AST, ALT, T4, AKŞ ve ürik asit seviyelerinde pozitif yönde bir ilişki saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı. Metformin+kalsiyum alan grupta homosistein, B12, folat, üre, HDL, TG, iyonize kalsiyum, Hb, platelet, AST, ALT, T4, ferritin, AKŞ, ürik asit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon bulundu. Heriki grupta da tedavi sonrasında B12 seviyelerinde düşüş güçlü şekilde korele idi.

Sonuç: Tip 2 DM'lu ve bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda kullanılan metformin vitamin B12 seviyelerini düşürmektedir. Bu hastalarda mevcut tedaviye kalsiyumun eklenmesi ile vitamin B12 seviyelerinin daha az düştüğü tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler :Tip 2 Diabetes Mellitus, Bozulmuş Açlık Glukozu, Metformin, Vitamin B12, Homosistein

Destekleyen Kurumlar : GATA Araştırma Merkezi

Danışman : Prof.Tbp.Kd.Alb. Kenan SAĞLAM,
GATA Aile Hekimliği AD.

SUMMARY

MD.Capt.Gökhan KOCAÇİFTÇİ, “The effect of metformine and metformine+calcium treatments on levels of vitamin B12”, Gulhane Military Medical Academy, Military Medical School Department of Family Medicine, Ankara, 2010.

Introduction and Aim: Metformine in use patients with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus, vitamin B12 deficiency is a known cause. Vitamin B12 deficiency occurs hyperhomocysteinemia in the blood and homocysteine increase is thought to play a role in the development of atherosclerosis. There are few studies about decreasing Vitamin B12 deficiency in patients using metformin with calcium supplements. In our study, the effect of metformine and metformine+calcium therapies on B12 levels were investigated.

Material and Methods: The patients whom applied to Internal Medicine and Endocrine Clinic in Gulhane Military Medical Academy with a diagnosis of Type 2 diabetes mellitus and impaired fasting glucose created our study sample. Patients were divided into two groups. One, metformine, metformine + calcium therapy was given to another. During the first admission before treatment, blood samples were taken from patients to measure vitamin B12 and homocysteine levels. Blood parameters were repeated after a three months drug use. The data obtained were analyzed.

Results: The study included 48 patients, 22 women (45.8%) and 26 men (54.2%). In the metformine group, 12 men (46.2%) and 14 women (53.8%)involved the study. In the group receiving metformine + calcium were 14 men (63.6%) and 8 women (36.4%). The mean age of receiving metformine group was 54.77 ± 7.59 (36-65). The group receiving metformine + calcium was 53.45 ± 9.15 (35-65), respectively. In the group of metformine therapy, treated before and after, the correlation was examined, positive correlation was found in vitamin B12, folate, creatinine, potassium, calcium, HDL, LDL, TG, total cholesterol, hemoglobine, platelet, AST, ALT, free T4, fasting glucose and uric acid levels. These values were statistically significant. In the group of metformin + calcium, homocysteine, vitamin B12, folate, urea, HDL, TG, ionized calcium, hemoglobine, platelet, AST, ALT, free T4, serum ferritine, fasting glucose, uric acid levels were statistically significant and positive

correlation was found. In both groups, the decrease in vitamin B12 levels was strongly correlated after the treatment.

Conclusion: In patient with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus using metformine, B12 levels were lower. We assume that additional calcium treatment had less decrease in vitamin B12 levels.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus, Impaired Fasting Glucose, Metformine, Vitamin B12, Homosisteine

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
SUMMARY.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
KISALTMALAR.....	XI
ŞEKİLLER	XII
TABLolar	XIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diabetes Mellitus Tarihi.....	2
2.2. Diabetes Mellitus Tanımı.....	2
2.3. Diabetes Mellitus Sınıflaması.....	3
2.4. Etyolojik Sınıflaması.....	3
2.5. Tanı Kriterleri.....	4
2.6. Yüksek Risk Kategorileri.....	4
2.7.DM. Fiziopatolojisi.....	5
2.8. Tip 2 DM. Tanımı.....	5
2.9. Tip 2 DM. Patogenezi.....	6
2.10.Tip 2 DM. Etyolojik Sınıflaması.....	7
2.11.Tip 2 DM. Klinik Dönemleri.....	8
2.12.Tip 2 DM.Komplikasyonları.....	9
2.13.Diabetes Mellitus Tedavisi.....	10
2.14.Glikolize Hemoglobin (HbA1c).....	11
2.15.İnsülin Direnci.....	12
2.16.Kan Glukoz düzeyinin Korunması.....	13
2.17.Tip 2 DM. Medikal Tedavisi.....	13
2.18.B12 Vitamin Metabolizması.....	16
2.19.Homosistein Metabolizması.....	21
2.20.B12 ve Kalsiyum İlişkisi.....	25
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	26
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ.....	26
3.2.ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ.....	26

3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ	26
3.4. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER.....	28
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	45
7. KAYNAKLAR.....	47
8. HASTA TAKİP FORMU.....	53
9. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU.....	55

KISALTMALAR

VLDL	: Çok düşük dansitelilipoprotein
LDL	: Düşük dansitelilipoprotein
IDL	: Ara düşük dansitelilipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
CETP	: Kolesterol ester transfer protein
Lp (a)	: Lipoprotein a
TSH	: Tiroid salgılatıcı hormon
YKB	: Yüksek kan basıncı (hipertansiyon)
KDS	: Kalp damar sistemi
TG	: Trigliserid
YA	: Yağ asidi
T4	: Tiroksin
LT4	: Levotiroksin
sT3	: Serbest T3
sT4	: Serbest T4
NO	: Nitrik oksit

ŞEKİLLER

Şekil

Şekil 2.1. Homosistein Metabolizması.....	21
Şekil 2.2. Okside ve Redükte Homosisteinin Taşınması.....	22
Şekil 2.3. Homosisteinin vasküler hasar oluşturma mekanizmaları.....	23

TABLolar

Tablo

Tablo 2.1. Hiperhomosisteinemi dereceleri.....	21
Tablo 4.1. Hastaların Cinsiyet Özellikleri.....	29
Tablo 4.2. Tedavi gruplarının yaş dağılımları.....	29
Tablo 4.3. Tedavi gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	29
Tablo 4.4. Tedavi gruplarının hastalıklara göre dağılımı.....	29
Tablo 4.5. Metformin alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kan değerleri.....	30
Tablo 4.6. Metformin+kalsiyum alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası kan değerleri.....	32
Tablo 4.7. Metformin grubu için tedavi öncesi ve sonrası kan parametreleri açısından korelasyon analizi.....	35
Tablo 4.8. Metformin+kalsiyum grubu için tedavi öncesi ve sonrası kan parametreleri açısından korelasyon analizi.....	36
Tablo 4.9. Hastalarda B12 eksikliği açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler.....	37
Tablo 4.10. Hastalardaki homosistein yüksekliği açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler.....	37

GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi:

Diabetes Mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile karakterize; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan bir metabolizma hastalığıdır. İnsülin sekresyonu, insülin etkisi ya da her ikisinin de kusurlu olmasından kaynaklanmaktadır. Diabetes Mellitus, tüm dünyada epidemi, hatta pandemi haline gelen bir hastalıktır. Diyabetiklerle yapılan prospektif çalışmalarda, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar ve tüm ölüm nedenleri ile hiperglisemi düzeyi arasında doğrusal ilişki olduğu gösterilmiştir. Diyabetiklerin mortalite ve morbidite artışının asıl nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Tip 2 DM'lu ve bozulmuş açlık glukozlu hastalarda kullanılan metforminin B12 vitamin eksikliğine neden olduğu bilinmektedir. B12 vitamin eksikliği neticesinde kanda hiperhomosisteinemi meydana gelmekte ve homosistein artışının ise ateroskleroz oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir. Homosisteinin vasküler hastalıktaki biyokimyasal rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Yüksek homosistein düzeylerindeki olası reaksiyonlar; reaktif oksijen türleri oluşumu, endotelyal toksisite, trombositlerin artmış adezyonu, pıhtılaşma faktörlerindeki değişiklikler ve azalmış adenosin üretimidir. B12 vitamin eksikliğinin metformin kullanan hastalarda kalsiyum takviyesiyle en aza indirileceğiyle ilgili çok az çalışma bulunmaktadır. B12-intrinsik faktör kompleksinin ileal yüzey hücrelerinin yüzeyindeki B12-intrinsik faktör reseptörüne bağlanmasında kalsiyum mevcudiyetine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Metformin, kalsiyum bağımlı membran işlevini bozmaktadır. Metformin alan hastalarda kalsiyum bağımlı ileal membran antagonizmi nedeniyle serum total B12 vitamini ve holoTCII seviyelerinin azaldığını ayrıca oral kalsiyum ilavesiyle bu etkinin tersine çevrilebileceğini bildiren çalışmalar vardır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Çalışmadaki amacımız; metformin ve metformin+kalsiyum tedavilerinin B12 vitamini üzerine etkisini gösterebilmektir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus Tarihi

Diabetes Mellitus'a tarih yapılarında ilk kez M.Ö. 1500 yıllarında Mısır papirüslerinde rastlanmıştır. Bu papirüslerde bol su içme ve aşırı idrara çıkma ile seyreden bir hastalıktan bahsedilmektedir. M.Ö. 5nci yüzyılda Hint uygarlığında "Medhume" adı verilen, aşırı susama ve ağız kokusu ile birlikte "ballı idrarla" seyreden bir hastalıktan bahsedilmiştir. Bu hastalığa sahip kişilerin genelde şişman insanlar olduğu ve hastaların kuruyarak ve ağızlarının kokarak öldükleri belirtilmektedir. Hastalığa ilk kez diyabet adını M.S. 130-200 yılları arasında yaşayan Kapadokyalı hekim Arataeus vermiştir. Dört ciltlik eserinde diyabeti "Hastalık nemli vücut ve uzuvlardan oluşur. Salgılar böbrek ve mesane aracılığı ile dışarı atılır. Hastalardaki su yapımı asla kesilmez, fakat su kaybı bir bendin açılmış kapağı gibi sürer gider. Bir süre sonra zayıflama, daha sonra da ölüm gelir." diyerek tanımlarken diyabetle ilgili ilk önemli belgeyi hazırlamıştır. Büyük Türk-İslam âlimi İbn-i Sina da şeker hastalığını M.S. 1000 yıllarında bugünkü tanıma yakın şekilde tarif etmiş ve eserleri M.S. 1500 yıllarına kadar tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur.

2.2. Diabetes Mellitusun Tanımı

Diabetes Mellitus; insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması bozukluğuyla birlikte olan, kronik hiperglisemi ile karakterize, çoklu etyolojiye sahip kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanır. DM'un etkileri çeşitli organlarda uzun süreli hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetersizliği içerir. Klinik olarak karakteristik belirtileri olan çok susama, çok idrara çıkma, görme bulanıklığı ve kilo kaybı ile ortaya çıkabilir. En ağır formları ise ketoasidoz ve hiperosmolar non-ketotik komadır ve tedavi edilmezse stupor, koma, hatta ölümlerle sonuçlanabilir. DM'un uzun vadedeki etkileri, progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açar. Bunlar mikrovasküler komplikasyonlar (potansiyel körlüğe gidebilen retinopati, renal yetersizlikle sonuçlanabilen nefropati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, inme ve

periferik arter hastalığı) olarak 2 grupta incelenebilir. Hipertansiyon ve lipid metabolizması anormallikleri diyabetli bireylerde siktir(1).

2.3.Diabetes Mellitus'un Sınıflaması

İlk kez 1979 yılında Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve daha sonra da 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından diyabetin geniş bir sınıflandırılması yapılmıştır. DSÖ' nün yaptığı sınıflama kliniksel olup aynı zamanda diyabeti terminolojik olarak insüline bağımlı (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan (NIDDM) olarak da adlandırmıştır. Her iki grup diyabet heterojen olduğundan DSÖ sınıflamasının genel uygulanabilirliği sınırlıdır. Örneğin, özellikle yetişkinlerde etyolojik, fenotipik ve klinik kriterlerin karışımına dayanarak IDDM ve NIDDM arasında açık ve tam anlamıyla birbirinden bağımsız olduklarını gösteren bir farklılık gözlenememiştir. Buna karşın her iki sınıflama, epidemiyolojik çalışmalarda ve hastaların tedavisinde klinik araştırma ayırımı için önemli ve gerekli yönergeleri sağlamıştır. Daha sonra Amerikan Diyabet Birliği(ADA) tarafından 1998 yılında önerilen yeni sınıflama ise etyolojik olup, insüline bağımlı olan ve insüline bağımlı olmayan diyabet yerine tip 1 ve tip 2 diyabet terminolojisini de önermektedir.

2.4.Etyolojik Sınıflama

2003'de ADA' nin yayınladığı kılavuza (2) göre diyabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır:

A-Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre harabiyetine bağlı).

B-Tip 2 DM (insülin direnciyle beraber progresif insülin sekresyon eksikliğine bağlı).

C-Diğer nedenlere bağlı özel DM tipleri. Genetik beta hücre fonksiyonu defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi), ilaç veya kimyasal maddelere bağlı (AIDS tedavisinde veya organ naklinden sonra kullanılan ilaçlar gibi).

D-Gestasyonel DM (GDM) (gebelik sırasında tanısı konan)

2.5. Diabetes Mellitus'un Tanı Kriterleri

1-)Diabetes Mellitusun çok idrara çıkma, çok su içme ve açıklanamayan kilo kaybı gibi klasik semptomlarının varlığında, son öğüne bakılmaksızın günün herhangi bir saatinde plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması veya

2-)AKŞ'nin ≥ 126 mg/dl olması (en az 8 saatlik açlık sonrası alınan kanda) veya

3-)Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) sırasında 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması

Yakın zamanlarda DM tanı kriterlerinin dışında kalan ancak normal gruba da dahil edilemeyen Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT)'nin tanımlanması ile AKŞ aşağıdaki şekilde kategorilere ayrılmıştır;

AKŞ < 100 mg/dl= normal açlık glukozu

AKŞ ≥ 100 mg/dl ve < 125 mg/dl= IFG

AKŞ ≥ 126 =DM (Tanı yukarıda anlatılan yöntemlerle teyit edilmelidir.)

OGTT kullanıldığında ise bu kategoriler şöyle olmaktadır:

a- 2. saat plazma glukozu < 140 mg/dl=normal glukoz toleransı

b- 2. saat plazma glukozu ≥ 140 mg/dl ve < 200 mg/dl ve ilk 2 saat içinde 200 mg/dl üzerinde bir değer=IGT

c- 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl= DM (Yukarıdaki yöntemlerle teyit gerektirir.)

2.6. Yüksek Risk Kategorileri

1-Obezler özellikle santral obezitesi olanlar,

2-Anne-baba ya da çocuklarında tip 2 diyabet olanlar,

3-Yüksek riskli etnik azınlıklar,

4- 45 yaş üzeri olanlar,

5-Koroner kalp serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık ya da hipertansiyonu olanlar,

6-Dislipidemisi olanlar,

7-Gestasyonel diyabet ya da iri bebek doğurma öyküsü olan kadınlar,

8-Obez ve polikistik hastalığı olanlar,

9-Bilinen IGT/IFG' si olanlar

Bu kişiler tarama programlarının hedefi olmaya uygun kişilerdir. Tarama için iki veya daha fazla risk faktörü gerekmektedir.

2.7. Diabetes Mellitus'un Fizyopatolojisi

Diabetes mellitus'un oluşumunda birinci sebebin insülin yokluğu, yetersizliği veya insülin reseptör direnci olduğu bilinmektedir. Bu olayın etyolojik nedeni henüz kesin hatları ile aydınlanmamıştır. Tip 1 ve Tip 2 diyabette etyolojik neden ne olursa olsun sonuçta hiperglisemik tablo her iki tip diyabetin en belirgin sonucudur. Hipergliseminin ve onun sonunda ortaya çıkan bozukluklar diyabet oluşumunda karbonhidrat metabolizmasının büyük rolünü gösterir. Diğer yandan diyabetik tablolarda, kan yağlarının ve proteinlerin katabolik gelişimi ve nihayetinde yağların yıkımından oluşan keton cisimlerinin hızla metabolize edilememesi ile ketoasidoz oluşumu, protein ve yağ metabolizmasının da etkilendiğini gösterir. Sonuçta diabetes mellitus bütün sistemleri ilgilendiren metabolik bir hastalıktır tanısını yapmak yanlış olmayacaktır.

2.8. Tip 2 Diabetes Mellitus Tanımı

Heterojen bir hastalık olan Tip 2 diyabetin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur (3). Hepatik glukoz üretimi artışının primer defekt olduğunu gösteren bulgular azdır. İnsülin eksikliği ve/veya insülin direnci ise asıl nedeni oluşturur. Fakat Tip 2 diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur (3,4).

Normal glukoz toleransından bozulmuş glukoz toleransına ve hafif Tip 2 diyabete geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık plazma glukoz düzeyi

80mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla arttıramaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması da kademeli olarak azalmaya başlar (4).

İnsülin salgılanmasında bozukluğa yol açan etyolojik faktörler aşağıda sıralanmıştır(4).

1. İnsülin salgısında kantitatif bozukluklar
2. İnsülin salgılanmasında kalitatif bozukluklar
 - a. Birinci faz insülin salgılanmasının bozulması
 - b. Pulsatil insülin salgılanmasının bozulması
3. Proinsülin salgılanmasındaki anormallikler
4. Düşük doğum ağırlığı
5. Glukoz toksisitesi
6. Amilin (Adacık Amiloid polipeptid)
7. Kalsitonin-Gen-Related-Peptid
8. İnkretinler (GLP 1, GİP, Galanin)
9. Lipotoksosite
10. İnsülin salgılama bozukluğunda genetik defektler

İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal glukoz tolerans testi olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve hipertansif hastaların %25'inde de rastlanılabilir (5).

2.9. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet, Tip 1 den farklı olarak birden fazla patolojik ve klinik tablo gösteren hastalıklar grubunun genel adıdır. Burada glukoz tolerans bozukluğu, gestasyonel diyabet, insülin direnci sendromları, pankreas hastalıkları, beslenme fazlalığı ve hatta obesite büyük rol oynayan faktörlerdir.

İnsüline bağımlı olmayan diyabetin (NIDDM) toplumda görülme sıklığı %5-7 kadar olup, glukoz metabolizması bozukluğu bir buzdağı olarak düşünülürse, NIDDM bunun yalnızca tepe noktasını oluşturur. Çeşitli

çalışmalar, insülin direncinin bozulmuş glukoz toleransı ve NIDDM öncesinde geliştiğini ve arkasından bu patolojilerin gelişeceğine ilişkin bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır. İnsüline direnç gelişiminin NIDDM riskini artırmasına karşın NIDDM'de temel özellik beta hücre fonksiyonunun bozulmasıdır.

2.10. Tip 2 Diyabet'in Etyolojik Sınıflaması

A) İnsülin Etkisine Göre

- 1- Glukoz klirensinde intraselüler defekt
- 2- İnsülin reseptör fonksiyonunda bozukluk
 - a- İnsülin reseptör antikoru
 - b- İnsülin reseptör mutasyonu (kromozom 19 p)
- 3- İnsülin yapısında bozukluk
 - a- İnsülin gen mutasyonu (kromozom 11 p) insülin yapı anormalliği
 - b- Proinsülinin insüline dönüşümünde bozukluk
- 4- İyatrojenik
 - a- Glukokortikoidler
 - b- Büyüme hormonu
 - c- Nikonitik asit
 - d- Diğerleri

B) İnsülin Sekresyonuna Göre

- 1- Sinyal defekti
 - a- Glukokinaz (hexokinaz IV) mutasyonu (kromozom 7 p)
 - b- Otoimmün hücre yıkımı
 - c- Pankreatitis (fibrokalkülöz pankreatik DM)
 - d- Diğer sebepler

C) Bilinmeyen Patogenesis

- a- Malnutrisyon DM
- b- Kistik fibrosiz
- c- Talasemi
- d- Hemakromatozis

D) Tasnif Dışı

- a- İnsülin sekresyon ve etkisinde bilinmeyen nedenle azalma

2.11. Tip 2 Diabetes Mellitus'un Klinik Dönemleri

Tip 2 diyabetin gelişme sıklığı yaş, obezite ve fiziksel aktivite azlığı ile artar. Hipergliseminin kademeli olarak gelişmesi ve başlangıçta klasik semptomların çok fark edilir olmaması nedeniyle hastalık uzun yıllar tanı almayabilir. Ancak bu hastalarda, mikro ve makrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmıştır.

2.11.1. Preklinik Diyabet Dönemi (Normoglisemik hiperinsulinemik dönem):

Tip 2 diyabetin henüz klinik belirti vermediği bu dönemde beta hücre fonksiyonları nispeten normaldir fakat mevcut olan periferik insülin direnci normale göre daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılır ve bu şekilde açlık ve postprandiyal şekerleri normal sınırlar içinde tutulur. OGTT normaldir.

2.11.2. Bozulmuş Glukoz Toleransı (Postprandial hiperglisemik hiperinsülinemik dönem):

Bozulmuş glukoz toleransını tanımlayabilmek için OGTT yapmak gereklidir. OGTT'de 2. saat plazma glukoz düzeyi 140-200 mg/dl (ADA 2004'e göre) tespit edilen vakalarda glukoz toleransı bozukluğu söz konusudur ve IGT olarak adlandırılır. Bu grup hastalarda klinik diyabet henüz ortaya çıkmamıştır. Üstelik çoğu, günlük yaşamlarında normoglisemiktirler.

2.11.3. Aşikâr Diyabet (Hiperglisemik hipoinsulinemik dönem):

İnsülin direncinin giderek artması ile kompensasyon bozulmaya başlar ve bu esnada karaciğerde glukoz yapımı artarak plazma glisemisinin yükselmesine yol açar. İnsülin direncinin zirvede olduğu bu dönemde giderek artan glisemi insülin salgı artışıyla kompanse edilemediği için glukoz

toksitesisi nedeniyle beta hücreleri insulini daha az salgılamaya başlarlar. Birinci faz insulin salgısının kaybı ve insulin pulsatilitésinin bozulması gibi insülin salgısında kalitatif anormallikler insulinin dokularda oluşturacağı etkiyi bozarak doğrudan insülin direncine yol açabilir. Ayrıca insülin eksikliği altında yatan insülin direncini şiddetlendirmektedir.

2.12. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diyabetin hem kendisi hem de oluşan uzun süreli komplikasyonları, yalnızca hastayı değil, aynı zamanda hasta yakınlarını, çevresini ve toplumu da sosyal ve ekonomik yönden ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır.

I. Akut (metabolik) komplikasyonlar

- A. Hiperosmolar non-ketotik koma
- B. Diyabetik ketoasidoz
- C. Laktik asidoz
- D. Hipoglisemi

II. Kronik (dejeneratif) komplikasyonlar (6,7)

A. Mikrovasküler komplikasyonlar

- a. Diyabetik nefropati
- b. Diyabetik retinopati
- c. Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler komplikasyonlar

- a. Hipertansiyon
- b. Koroner arter hastalığı
- c. Serebrovasküler hastalık

C. Diğer kronik komplikasyonlar

- a. Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- b. Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
- c. Dermatolojik
- d. Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- e. Diyabetik ayak
- f. Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

2.13. Diabetes Mellitus Tedavisi

Diyabet dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen kronik bir hastalıktır. Günümüzde diyabet için tam bir iyileşmeden söz edilemez. Diyabet gibi kronik bir hastalık için amaçlar hastalanan bireylerin yaşam standartlarının korunması ve kronik komplikasyonların en alt düzeye indirilmesidir. Diyabet tanısı konduktan hemen sonra tedaviye geçilmelidir. Seçilecek tedavi diyabetin tipine göre ayarlanmalıdır. Diyabet tedavisinde köşe taşları diyet, egzersiz ve yaşam stiline modifikasyonudur (8).

Egzersiz: Tip 2 diyabette diyet ile birlikte egzersiz tedavinin ilk basamağıdır. Düzenli aerobik egzersiz (yürüme, yüzme, bisiklete binme), hücre düzeyinde insülin duyarlılığını doğrudan iyileştirici etkisi vardır. Egzersiz glisemik kontrolü düzenler, insülin direncini azaltır, kiloyu azaltır, lipid profilini düzeltir ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini azaltır. Egzersiz adale üzerinde önemli etkilerini GLUT-4 miktarını ve glikojen sentaz aktivitesini artırarak yapar. İdeal olarak haftada en az üç kez olacak şekilde her seferde 45 dakika yapılmalıdır. Koroner arter hastalığı olan tip 2 diyabet hastaları için egzersiz sakıncalıdır. Bu nedenle 40 yaşın üzerindeki tip 2 diyabetli hastalarda egzersize başlamadan egzersiz tolerans testi yapılmalıdır. Ayrıca proliferatif retinopatisi olanlarda yoğun aerobik egzersiz yerine izometrik egzersiz yapılmalıdır (8).

Diyet: Plazma glukozunu normale döndürmek, öğün sonrası kan şekeri oynamalarını baskılamak, obeziteyi azaltmak ve ayrıca lipid ve protein metabolizması homeostazını düzenlemek amacıyla gerçekleştirilen bir diyabet tedavi stratejisi için son derece önemlidir. Toplam kaloringin %12-15'i protein, %50-60'ı karbonhidrat ve %30'u yağlardan oluşan (doymuş yağ asitleri %7'den az olacak) bir diyet önerilir. Hasta obez ise 20 kcal/kg'lık bir diyet ile kademeli kilo vermesi sağlanır. Android tarzındaki abdominal yağlanma Tip 2 diyabet gelişmesinde bağımsız risk faktörüdür. Kilo kaybı ile insülin direnci azalır. Ayrıca kalori kısıtlaması hepatik glukoz yapımını azaltır ve insülinin etkilerinde düzelme ortaya çıkar. Hepatik glukoz yapımındaki

azalma açlık plazma glukozunu düşürür ve uzun dönemde metabolik kontrolde etkili olur (9). Diyet ve egzersizin glisemik kontrolü sağlayamadığı durumlarda oral hipoglisemik ajanların kullanımına geçilir (8).

2.14. Glikolize Hemoglobin(HbA1c)

Erişkinlerde kandaki hemoglobinin %97'sini HbA2, %1-2'sini HbF oluşturur. HbA1'ni (yani HbA); HbA1a, HbA1b, HbA1c olmak üzere 3 komponenti vardır ve bunlardan en çok bulunanı HbA1c'dir. Normal şartlarda da glukoz vücut proteinleriyle bağlanabilir. Buna glikozillenme diyoruz. Ancak diyabetik hiperglisemi olayında proteinlerin glikozillenme miktarı çok yükselir. Glikozillenen proteinlerin en önemlisi de hemoglobindir. Glikozillenebilen belli başlı diğer proteinler lens proteinleri, eritrosit membran proteinleri, sinir proteinleri ve albümindir. Hemoglobin bir kez glikozillendikten sonra eritrositin yaşam süresi boyunca sabit kalır. Glikolize Hb ölçümleri HbA1'in en büyük çoğunluğunu oluşturan HbA1c ile yapılır ve sonuç total Hb yüzdesi olarak yazılır. Kanda çok yükselmiş olan glukoz bu proteinlerle enzimatik olmayan yollarla birleşir (10).

Son 6-8 haftadaki ortalama kan glukozu şu formülle hesaplanabilir:

$$\text{Ortalama kan glukozu} = (\text{HbA1c} \times 33,3) - 86$$

Üremili, hiperlipidemili ve anormal HbF düzeyleri olan hastalarda (talasemi, aplastik anemi, myeloproliferatif hastalık, gebelik), aspirin alımında, alkolizmde yanıtıcı yüksek değerler, hemolitik anemi, HbS, HbC, HbD'li hastalarda ise yanlış olarak düşük değerler elde edilebilir. HbA1c'nin diyabetik olmayan erişkinlerdeki değeri %4-6 arasındadır. Diyabetiklerde ise %4-6 arası çok iyi kontrolü, %6,5-7, kabul edilebilir sınırdaki kontrolü, %7,5 ve üzeri ise kötü diyabet kontrolünü gösterir. HbA1c düzeyinin %7'den %9 veya üzerine çıkması komplikasyon olasılığını belirgin artırır. ADA son önerilerinde HbA1c'nin %7 veya altında olmasını istemekte ve HbA1c %8'i geçerse tedavinin yeniden düzenlenmesini önermektedir (11).

2.15. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, normal konsantrasyondaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturması durumudur. Reaven, 1988 yılında hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol ve koroner kalp hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu (IRS) tarif etmiştir (12). Sendromun komponentleri arasında dolaşımda artmış adezyon molekülleri, azalmış endotel bağımlı vazodilatasyon, artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1), fibrinojen, CRP ve lökosit düzeyleri sayılabilir. İnsülin direnci sendromu ayrıca; böbreklerden ürik asit atılımında azalma, renal sodyum retansiyonu ve sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, overlerden artmış testosteron sekresyonu ve solunumsal uyku bozuklukları ile de ilişkilidir (13).

İnsülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç neticesinde hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz alınımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilir. Böylece hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik çalışırlar. Sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeylerinde de normale göre 1,5-2 kat yüksek bir seviye oluşur (14). İnsülin direnci; obezite, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYK), meme kanseri gibi maligniteler ve uyku apne sendromu ile ilişkili bulunmuştur (15). İnsülin direnci tip 2 diyabet ve obezitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal OGTT'si olan sağlıklı bireylerin ve esansiyel hipertansiyonlu hastaların %25'inde saptanmıştır (16). Ayrıca, polikistik over sendromu ve prematür adrenarş gibi reproduktif endokrinolojik hastalıklarda da insülin direncinin rol oynadığı gösterilmiştir (17). Toplumda sık rastlanan ve yaygın bir fenomen olan insülin direncinin patofizyolojisi ve epidemiyolojisi hakkında büyük çalışmalar yapılmaktadır.

2.16. Kan Glikoz Düzeyinin Korunması

Normal bir insanda 8-12 saatlik bir açlık devresinden sonra kan plazma glukoz değeri 70-120 mg/dl arasında ölçülür. Açlık değerleri daha uzun sürelerde bile bu denge korunur veya çok az miktarlarda glukoz seviyesi düşebilir. Bu denge gıda alımları sonrası da korunmakta olup, normalde gıda alımından sonra kan plazma glukoz seviyesi en fazla 160-170 mg/dl kadar yükselebilir. Kanın açlık ve tokluk devresi içinde glukoz seviyesindeki bu düzene glukoz homeostazı veya kanın normal glukoz düzeyi adı verilir. Kanın glukoz düzeyini sağlayan mekanizmalar ortaklaşa bir düzen içinde çalışırlar.

Bu mekanizmalar:

- A. Kana glukoz sağlanması
- B. Kan glukozunun kullanılması
- C. Bazı hallerde kan glikozunun böbrekler yolu ile atılması

2.16.1. Normal ve Diyabetli İnsanlarda Metabolik Düzenlemeler

Metabolik düzenlemeden kasıt maddelerin, temini, depolanması, salınması ve end organlardaki kullanımı esnasında oluşan metabolik hareketleri izah etmektir. Karbonhidratların, proteinlerin ve yağların imali, depolanması ve gereken organlara sevkini sağlayan en önemli organ karaciğerdir.

İnce barsaklardan portal ven yolu ile gelen ham materyal yani karbonhidratlar, proteinler ve yağlar karaciğerde değerlendirilerek ihtiyaca göre depolanma, birbirine dönüşme veya yakılmak üzere end organlara gönderilir. Glukoz yağlar ve proteinlerin birbirine dönüştürme, depolama ve yıkılma olaylarının, barsak, karaciğer ve end organlar arasında meydana gelmesiyle birçok hormonun önemli rolleri vardır.

2.17. Tip 2 Diyabetin Medikal Tedavisi

Diabetes Mellitus tedavisinde şunlar amaçlanır: Hastanın yakınmalarını gidermek, geri dönüşümsüz hasarları önlemek, büyüme

gelişmenin düzenini korumak, gebelik ile ilişkili sorunları gidermek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır (18).

2.17.1. Oral Antidiyabetik İlaçlarla Tedavi

Oral antidiyabetik etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler:

- 1) İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretagoglar): Sülfonilüreler (SÜ) ve benzoik asit türevleri.
- 2) İnsüline duyarlılığı artıran (insülin direncini azaltmaya yönelik) ilaçlar (sensitizerler): Biguanidler (BG) ve thiazolidinedion türevleri
- 3) Glukozun emilimini yavaşlatan ilaçlar: Alfa glikozidaz inhibitörleri (AGI)
- 4) Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmaya aday diğer ajanlar

Sülfonilüreler (SÜ)

Sülfonilürelerin asıl etki mekanizması insülin salınımını arttırmak yolu ile olur. Ayrıca hepatik glukoz üretimini azaltırlar ve periferik glukoz kullanımını da arttıırırlar. Bütün sülfonilüreler karaciğerde metabolize edilir. Birinci kuşak sülfonilürelerin metabolitleri böbrekle, ikinci kuşak sülfonilürelerin metabolitleri böbrek ve feçesle atılır. Birinci kuşak sülfonilüreler içinde tolbutamid (en kısa etkili), klorpropamit (en uzun etkili), tolazamide ve asetohexamide, ikinci kuşak sülfonilüreler içinde ise glibenclamide, glipizide, glibornuride, gliclazide, glikidon ve glimepirid sayılabilir.

Biguanidler

Oral antidiyabetiklerin ikinci büyük grubu biguanidlerdir. 1950'li yıllarda piyasaya çıkmışlardır. Bu gruptan metformin günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Metformin esas olarak ince bağırsaktan emilir. Biyoyararlılığı %50-60 kadardır. Alımından 1-2 saat sonra plazmada pik yapar. Yarı ömrü 5-15 saattir. Plazma proteinlerine bağlanmaz. Birçok dokuda eşit dağılırken karaciğer, böbrek, tükürük bezleri ve bağırsak duvarındaki konsantrasyonu çok yüksektir. Alınmasından 12 saat sonra

glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yolu ile %90 oranında elimine edilir. Biguanidler özellikle insülin direnci bulunan, obez tip 2 diyabetlilerde tercih edilmelidirler. Metformin esas olarak tip 2 diyabetle artmış olan karaciğer glukoz üretimini baskılayarak etki gösterdiği, periferik dokularda (özellikle iskelet kasında) glukoz tutulumunu ve insülin etkisini arttırdığı çeşitli çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Metformin obez ve obez olmayan tip 2 diyabet vakalarında, özellikle tip 2 diyabet ile birlikte hipertansiyon veya hiperlipidemisi bulunan hastalarda serum lipid profiline olumlu etkilere sahiptir. Metforminin açlık trigliserid ve LDL kolestrol düzeylerini düşürdüğü, HDL kolestrol düzeyini yükselttiği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise kan basıncını düşürmesi yanı sıra fibrinolitik aktiviteyi artırması ve trombosit agregasyonunu azaltması nedeniyle, özellikle kardiyovasküler olaylara karşı koruyucu rol oynadığı bildirilmektedir. Metformin günde 3-4 kez 500 mg. veya 2-3 kez 850 mg. alınabilir. Günlük maksimal doz 3000 mg'dır. Yemekle birlikte alınmalıdır. Metforminin yan etkileri içinde en sık gastrointestinal intolerans olarak karşımıza çıkar. İshal, bulantı, iştahsızlık ve karın şişliği, ağızda metalik tat olabilir. Çoğu doza bağımlıdır ve kendiliğinden düzelir.

Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

Alfa glikozidaz inhibitörleri ince bağırsaktaki alfa glikozidaz enzimini reversibile olarak inhibe ederek karbonhidrat kompleksinin sindirimini geciktirir ve postprandiyal glukoz ve insülin düzeylerini düşürür (19). Yapılan çalışmalar akarbozun, gerek tek başına, gerekse sülfonilüre, biguanid veya insülin ile kombine edildiğinde HbA1c düzeylerinde %1 civarında bir azalma sağlayabileceğini ortaya koymuştur. İlacın önerilen günlük dozu 3x50-100 mg'dır. Etkisinin artması için yemeğin ilk lokması ile birlikte alınması önerilir.

Glitazonlar: Tiazolidinedionlar (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone)

Glinidler: Nateglinidler, Repaglinidler

İnsülin Tedavisi

Tip 2 diyabetli hastalarda insülin kullanımına geçme endikasyonları: Diyabete bağlı mikroanjiopatik veya makroanjiopatik komplikasyonların varlığı, ağır infeksiyon, travma, cerrahi, akut miyokart infarktüsü, gebelik, diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, kronik karaciğer

hastalığı, orta ve ağır böbrek yetersizliğinin olması, yüksek doz steroid ve sitotoksik ilaç tedavisi, oral antidiyabetiklere primer veya sekonder cevapsızlık gelişmesi ve alerjik reaksiyon oluşması, gastrointestinal sistemde oral antidiyabetiklerin emilim kusuru olması sayılabilir.

2.18. B12 Vitamin Metabolizması

İlk olarak 1948'de tanımlanan ve hemen ardından pernisiyöz anemi (PA) tedavisinde etkili olduğu gösterilen vitamin B12 kobalamin olarak da bilinir. Toplumda kobalamin eksikliğinin % 3 ile % 40 arasında olduğunun anlaşılmasıyla, son zamanlarda vitamin B12'ye olan ilgi artmıştır. Vitamin B12 eksikliği makrositik aneminin sık görülen bir nedenidir ve bir grup nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilidir (20). Ayrıca hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında vitamin B12 eksikliğinin rolü günümüzde anlaşılmıştır (21). Vitamin B12 eksikliğinin tanısı tipik olarak serum vitamin B12 seviyelerinin ölçülmesine dayalıdır; bununla birlikte subklinik hastaların yaklaşık % 50'sinin B12 seviyeleri normaldir. Vitamin B12 eksikliğinin erken döneminde artan metilmalonik asit (MMA) ve homosistein seviyelerinin ölçülmesi vitamin B12 eksikliğinin taramasında daha hassas bir yöntemdir.

Pernisiyöz aneminin saptanması için kullanılan Schilling testi çoğunlukla yerini parietal hücre ve intrinsek faktör (IF) antikollarının serolojik tespitine bırakmıştır (22). Vitamin B12, korin halkası içine yerleşmiş bir kobalt atomundan oluşan karmaşık bir organometalik bileşiktir. Bu yapı porfirine benzerdir (porfirinden hem sentezlenir) ancak hemin aksine kobalamin insan vücudunda sentezlenemez ve diyetle alınmalıdır. Vücudun günlük minimum vitamin B12 ihtiyacı 2,5 µg'dır (23). Vitamin B12 mikroorganizmalar tarafından sentezlenir ve esas vitamin B12 kaynağı bakteriyel sentezdir. Özellikle hayvansal orjinli proteinlerden sağlanan; böbrek, karaciğer ve kalp vitamin B12 yönünden çok zengindir; diğer kaslar, deniz ürünleri, yumurta, peynir ve süt daha az vitamin B12 ihtiva eder; sebzelerde ise çok az vitamin B12 bulunur (24). Vitamin B12'nin iki ticari formu vardır: siyanokobalamin kristalin Amerika'da mevcuttur,

hidroksikobalamin kristalin Avrupa'da mevcuttur. Aktif molekülü elde etmek için siyano grubunun enzimatik olarak ayrılması gereklidir (20).

2.18.1. Vitamin B12'nin Emilim, Depolanma ve Eliminasyonu

Vitamin B12'nin emiliminde aktif ve pasif mekanizmalar söz konusudur. İnce barsaklara suprafizyolojik miktarlarda vitamin B12 ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif absorpsiyon gerçekleşir. Aktif mekanizma için gastrik intrinsek faktör gereklidir ve gıdalardaki fizyolojik miktarda vitamin B12'nin absorpsiyonu bu yolla gerçekleşir (24). Gastrik sindirim sırasında yiyeceklerdeki kobalamin serbestleşir ve gastrik R proteini ile sabit bir kompleks oluşturur, duodenumda bu kompleks sindirilir. Serbestleşen kobalamin intrinsek faktöre bağlanır. İntrensek faktör 50 kDa ağırlığında glikoprotein yapıdadır, midenin parietel hücrelerinden HCl ile birlikte salgılanır. Kobalamin-IF kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir.

Distal ileuma geldiğinde mukoza yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanan kobalamin-IF kompleksi emilir. Reseptöre bağlı kobalamin-IF kompleksi ince barsak mukoza hücrelerine alındığında kobalamin, IF'den serbestleşir ve diğer bir taşıyıcı protein olan transkobalamin II'ye (TK-II) transfer edilir. TKII-kobalamin kompleksi dolaşıma salınır, hızla karaciğer, kemik iliği ve diğer hücreler tarafından emilir. Normalde 2 mg kobalamin karaciğerde, diğer 2 mg kobalamin ise vücudun diğer yerlerinde depolanır. Kobalamin eksikliği geliştiğinde vücudun ihtiyacı olan vitamin B12 3-6 yıl depolardan karşılanabilir (23). Üç çeşit vitamin B12'yi taşıyıcı plazmada proteini tanımlanmıştır. Dolaşımdaki vitamin B12'nin % 90'ı taşıyıcı proteinlere bağlıdır, yalnızca TK-II hücre içine alınabilir (25). Vitamin B12 başlıca safra ile itrah edilir. Safradaki vitamin B12 barsaklardan emilir ve böylece enterohepatik sirkulasyona girer. Absorbe edilmeyen ve kalın barsaklarda sentez edilen vitamin B12 gayta ile az bir kısmı da idrarla atılır (24).

2.18.2. Emilimi Etkileyen Durumlar

Eskiden vitamin B12 eksikliğinin en sık nedeni olduğuna inanılan pernisiyöz anemi vakaların sadece küçük bir yüzdesini kapsar. Eksiklik en sık

gastrik disfonksiyona bağlı gıda-kobalamin malabsorbsiyonu nedeniyle ortaya çıkar ve asiditeyi azaltan ajanların (Proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri) kullanımıyla artabilir. Bazı diğer ilaçlar (kolestiramin, P-aminosalisilat, metformin hidroklorid, kolşisin) ileal mukoza veya membran reseptörleri üzerindeki etkileri veya başka yollarla malabsorbsiyona neden olurlar (1). B12 ye bağımlı iki enzimatik reaksiyon vardır. İki metilmalonil CoA'nın süksinil CoA ya çevrilmesi ikincisi homosisteinden metionin sentezlenmesidir (Şekil 2.1). Bu nedenle B12 eksikliği serumda MMA ve homosistein artışına neden olur (26).

2.18.3. Vitamin B12 Eksikliğinde Klinik Bulgular

Vitamin B12 eksikliği sıklıkla makrositik anemi ve bir grup nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilidir. Hiperhomosisteinemi ve aterosklerozun başlamasında vitamin B12 eksikliğinin rolü ancak günümüzde anlaşılabilmiştir (22).

Aneminin varlığı ile nörolojik hastalığın şiddeti arasındaki ters bir ilişki bazı yayınlarda bildirilmiştir ve daha yüksek hematokrit düzeyi olan hastaların daha ciddi nöropatilerinin olduğu bulunmuştur (26). Vitamin B12 eksikliğinde görülen nöropsikiyatrik değişiklikler dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonunu içerir. Bu bulgu vitamin B12 eksikliğine özgüdür, myelin oluşumundaki bir kusur ve bunun neticesinde aksonal dejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Bu kolonların tutulumu simetriktir ve bacaklar kollardan daha çok tutulur, parestezi, ataksi, kuvvet kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalması, spastisite, klonus, hafıza kaybı, huzursuzluk, demans, kişilik değişiklikleri ve tat, koku veya görme duyularındaki anormallikler görülebilir (20).

Yazarlar yaşlarına ve önceki sağlık durumuna bakılmaksızın psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılmasını önermişlerdir (27). Buchman ve arkadaşları dört yıldır remisyonda olan kronik şizofren 65 yaşında bir hastada pnömoniyi takiben ortaya çıkan psikotik semptomların vitamin B12 eksikliğine bağlı olduğunu tespit etmişler, hastaya vitamin B12 ve folik asit tedavisi

verilmesinden 5 gün sonra, psikozunun düzeldiğini bildirmişlerdir. Psikogeriatrik hastalarda özellikle ciddi enfeksiyon ve organik mental semptomlar varlığında vitamin B12 seviyelerinin ölçülmesinin önemini vurgulamışlardır (28). Parestezi, vitamin B12 eksikliğinde sık karşılaşılan bir yakınmadır, tedavi ile kısmen geri dönüşümlüdür. Bu nedenle tanı atlanmamalıdır (29). Erken tanı ve tedavi ciddi anemi ve irreversible sinir hasarını önler. Pittock ve arkadaşları serum vitamin B12 seviyeleri sınırda düşük, pernisiyoz anemili 34 yaşında erkek hastada vitamin B12 tedavisi ile myelopatinin klinik ve MRI bulgularının hızla düzeldiğini bildirmişlerdir (30).

Vitamin B12 eksikliğinde hematolojik bozukluklar ve nöropsikiyatrik hastalıkların dışında nadiren ortostatik hipotansiyon, impotans, kabızlık ve idrar retansiyonu gibi otonomik sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı bozukluklar görülebilir. Yağcı ve arkadaşları tarafından vitamin B12 eksikliği olan hastalarda hastalarda gastrik boşalmanın uzadığı ve bunun vitamin B12 replasman tedavisinden sonra düzelmediği bildirilmiştir. Bu çalışmada vitamin B12 seviyesi, radyonüklid gastrik boşalma çalışmalarıyla ölçülen otonomik sinir sistemi disfonksiyonunun derecesi ile ilişkili bulunmamıştır (31). Vitamin B12 eksikliğinde gastrointestinal sistem bulguları hızla proliferen olan gastrointestinal epitelyal hücrelerdeki DNA sentezinin yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Bulgular ve semptomlar arasında anoreksi, atrofik glossite bağlı dilde ağrı (düz kırmızı dil görülür) ve ishal sayılabilir (23).

Yazarlar H.pylori'nin neden olduğu kronik atrofik gastritin plazma vitamin B12 ve folik asit seviyelerini düşürdüğü ve homosistein seviyelerini arttırdığı sonucuna varmışlardır (32). Bir başka klinik çalışmada, etnik köken (Latin Amerikalı ve zenciler), H. Pylori enfeksiyonu, gastrin seviyesi (yüksekliği malabsorpsiyonla ilişkili) ve daha az oranda da yaşın kobalamin malabsorpsiyonuyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (33). Vitamin B12 eksikliği etyolojisi, çocuklarda erişkinlerden farklıdır. Sıklıkla pernisiyoz anemi, katı vejeteryan diyet, düşük sosyoekonomik durumu olan annelerin bebeklerinde görülür. Hipotoni, apati, azalan görsel temas, adinami ve letarji ve hatta komaya kadar giden ciddi nörolojik bulgular anemiye eşlik edebilir (34). Katı vejeteryan ailelerin bebekleri kobalamin eksikliğine bağlı komplikasyonlar

açısından klinik, biyokimyasal ve metabolik yönlerden izlenmelidir (35). Kobalamin eksikliği olan hastalarda nitroz oksit tehlikeli bir anestezi maddesidir. Felmet ve arkadaşları kobalamin eksikliği olan bir infantın nitroz oksite maruz kalması sonrasında nörolojik bozukluklar ve pansitopeni geliştiğini, vitamin B12 replasmanı ile hematolojik düzelme, nörolojik bozukluklarda kısmi gerileme olduğunu bildirmişlerdir (36).

2.18.4. Tarama ve Tanı

Tanısal testler ikiye ayrılabilir; vitamin B12 eksikliğini taramaya yönelik olanlar ve eksikliğin sebeplerini saptamaya yönelik olanlar. Doktorun tercihi, testin ücreti ve sağlık kurumu test seçimini etkiler. Buradaki asıl zorluk vitamin B12 eksikliğinin prelinik evrede iken yani tedavi ile komplikasyonları önlemek mümkün iken saptanmasıdır.

Dharmarajan ve arkadaşlarının vitamin B12 eksikliğinin tanısı ve taraması için önerdikleri yaklaşım, kolay anlaşılır ve amaca uygun bir yaklaşımdır. Tarama testlerinin seçimi kolay erişilebilirliğine, ücretine, doktorun tercihine göre kişiselleştirilmelidir (20). Bazı durumlarda yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik söz konusudur.

Yalancı negatiflik görülen durumlar: Aktif karaciğer hastalığı, lenfoma, otoimmün hastalıklar ve myeloproliferatif hastalıklardır.

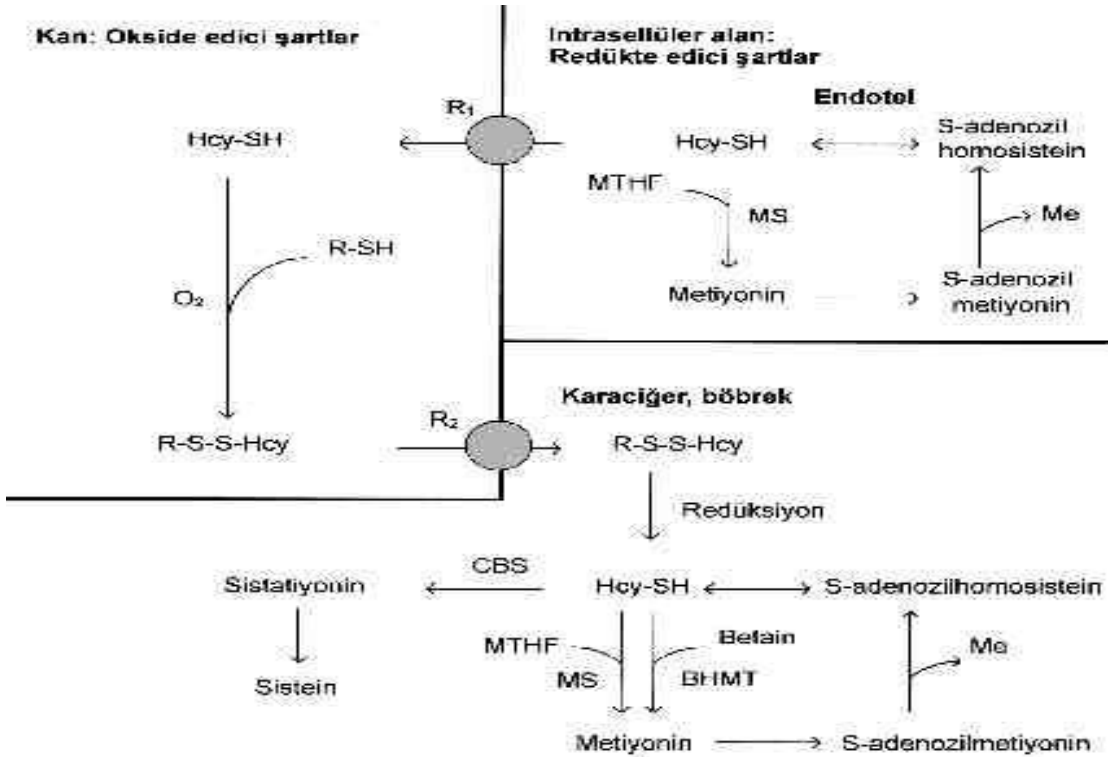
Yalancı pozitiflik görülebilen durumlar: Folat eksikliği, gebelik, multipl myelom ve aşırı C vitamini alımıdır.

B12 seviyeleri 100 pg/ml altında ise ölçümler oldukça spesifiktir, fakat 100-400 pg/ml arasındaki değerlerde spesifikliğı düşüktür (37). Değerler bu aralığa düştüğünde serum veya idrar MMA ve homosistein seviyeleri ölçülmelidir. Eğer MMA seviyeleri artmışsa tedavi başlanmalıdır. Eğer homosistein seviyeleri artmışsa artışa neden olabilecek diğer sebepler (örneğin eşlik eden folat eksikliği) araştırılmalıdır.

Şekil 2.1. Homosistein Metabolizması.

PLP: Piridoksal Fosfat (B6 Vitamini), THF: Tetrahidrofolat, Enzimler; 1:Metiltetrahidrofolat Homosistein Metiltransferaz(Metiyonin Sentaz), 2: Metiltetrahidrofolat Redüktaz, 3: Betain Homosistein Metiltransferaz, 4: Sistatyon Beta Sentaz, 5:Gamma Sistatyonaz 6: SAH-Hidrolaz.

B6 vitamini gamma-sistatyonazın da kofaktörüdür. Homosisteini sisteine dönüştüren bu yol transsülfürasyon yolu olarak bilinir. Aşırı metiyonin varlığında CBS'in aktive edilmesi ve remetilasyonun inhibe edilmesi ile transsülfürasyon yolu aktive olur. Böylece metiyoninden sülfür ve karbonun net akışı sisteine yönelir. Böyle olunca da sülfat ve karbondioksite oksidatif olarak katabolize edilmiş olur (44). Metiyoninin eksik olduğu durumlarda ise remetilasyon yolu tercih edilir (41,44).



Şekil 2.2. Okside ve Redükte Homosisteinin Taşınması.

R1: Redükte Homosistein Taşıyıcısı, R2: Okside Homosistein Taşıyıcısı, R-SH: Tiyol içeren bir bileşik, Homosistein-SH: Homosistein MTHF:

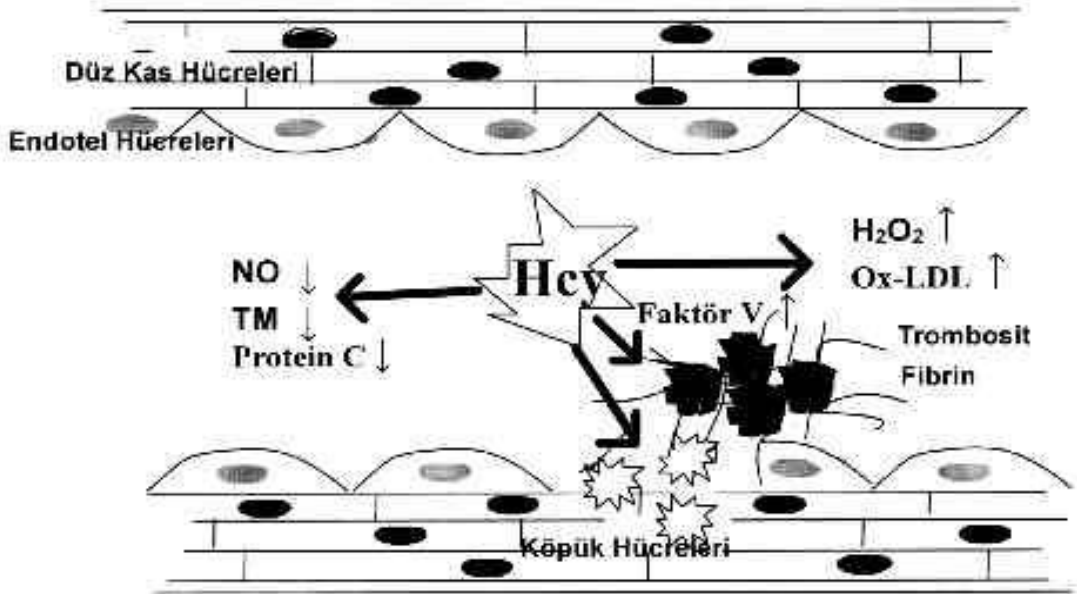
metiltetrahidrofolat Me:metil grubu CBS: Sistasyon beta sentaz BHMT: betain-homosistein metil transferaz, MS: metiyonin sentaz.

Hiperhomosisteinemide Biyokimyasal Mekanizmalar

Homosisteinin vasküler hastalıktaki biyokimyasal rolü tam olarak anlaşılammıştır. Yüksek Hcy düzeylerindeki olası reaksiyonlar; reaktif oksijen türleri oluşumu, endotelial toksisite, trombositlerin artmış adezyonu, pıhtılaşma faktörlerindeki değışiklikler ve azalmış adenozin üretimidir (44,46).

Reaktif Oksijen Türleri ve Lipid Peroksidasyonu

Homosisteinin tiyol grubunun pKa'sı 8,9 dur. Bu yüzden fizyolojik pH da kolaylıkla disüflürlere yükseltgenir (47). Sülfhidril grubunun oksidasyonu sırasında, süperoksid radikal anyonları ve hidrojen peroksid üretilir ve buda LDL oksidasyonuna neden olabilir (48).



Şekil 2.3. Homosisteinin vasküler hasar oluşturma mekanizmaları.

NO: Nitrik oksid TM: Trombomodülin Ox-LDL: Okside LDL.

Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Homosisteinin arterlerin yüzeyindeki endotel hücre hasarına yol açtığı ve endotel hücre fonksiyonlarını bozduğu düşünülmektedir. Normal bir

endotelin fonksiyonları şunlardır: Vasküler tonus ve permeability, koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dengeyi, subendotelial matriksin içeriğini, lökositlerin ekstrasvazasyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu düzenler (49).

Pıhtılaşma Faktörlerindeki Değişiklikler

Hiperhomosisteinemi (HH) pıhtılaşma yolunun çeşitli basamaklarını etkileyerek ve doğal antikoagulanların etkisini inhibe ederek pıhtılaşmaya meyil oluşturur. Yükselmiş homosistein düzeyleri, endotel hücresi yüzeyindeki trombin reseptörü trombomodülünün aktivitesinin azalması ile protein C aktivasyonunu inhibe etmekte ve endotel tarafından heparan sülfatın ekspresyonunun baskılanmasına ve antitrombin III aktivitesinin azalmasına yol açmaktadır.

Trombosit Adezyon Anormallikleri

Hiperhomosisteinemi, artmış trombosit aktivasyonu ve adezyonu aracılığı ile de tromboz oluşumuna yol açabilir (50). Harker ve arkadaşları, subendotelial matriksin, homosistein bağımlı endotel hasarına maruz kaldığını ve bu durumun ileride trombosit aktivasyonuna yol açtığını belirtmektedirler (51).

Adenozin Üretiminde Azalma

1. Vasküler tonüs üzerine direkt ve indirekt etkileri vardır. Direkt olarak vazodilatasyon yapar. İndirekt olarak ise renin salınımını inhibe ederek anjiotensin II ve norepinefrin gibi güçlü vazokonstriktörlerin sentezini bloke ederek etki gösterir (46).

2. Adenozin negatif inotrop, kronotrop ve dronotrop etki göstererek kalbi korur (46).

3. Adenozin trombosit agregasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eder (46).

4. Adenozin önemli bir antiinflamatuvar ajandır (52). Nötrofillerin aktivasyonunu inhibe eder ve nötrofiller aracılığı ile oluşan endotel hasarına karşı damarları korur. Makrofaj ve monositlerde TNF-a üretimini inhibe eder

(53). Ayrıca nötrofillerde lökotrien sentezini ve araşidonik asid salınımını baskılar(54).

5. Adenozin, vasküler hücre proliferasyonunun ve lümenin düzenlenmesinde önemli rol oynar (55).

2.20.B12 ve Kalsiyum İlişkisi

Metformin % 10-30 oranında B12 emilimini azaltmaktadır. Bunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir(56). Bakteri aşırı çoğalmasına bağlı B12 malabsorpsiyonu hipotezi ileri sürülmektedir. Özellikle diyabetik hastalarda bakteri aşırı çoğalması sıktır (57). Alternatif olarak metforminin kalsiyum bağımlı membran olayı üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir. İleal hücre yüzeyi tarafından alınan B12-İF kompleksinin kalsiyum bağımlı olduğu bilinmektedir. Bazı otörlerde intestinal kalsiyum metabolizması üzerinden metforminin B12 emilimini azalttığını ileri sürmektedirler (58). İleal hücre yüzeyindeki B12-İF reseptörünün B12-İF komplekse bağlanması kalsiyum bağımlı olduğu için oral kalsiyum replasmanının verilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Metformine bağlı B12 eksikliği ayrıca diyabetik hastalarda oluşan periferik nöropatileri arttırabilmektedir. Metformin ileal mukozal hücre membranı için kalsiyumla yarışmaktadır. Tip 2 DM'lu hastalar sadece süt ve süt ürünleri almakla kalmamalı ayrıca oral kalsiyum takviyesi almalarında şiddetle tavsiye edilmelidir. Bu sayede B12 eksikliğinden ve diyabete bağlı nöropatik komplikasyonlar da önlenmiş olurlar.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARININ SEÇİMİ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları BD ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD polikliniklerine müracaat eden hastalardan, bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diabetes mellitus teşhisi yeni konmuş ve önceden hiçbir diyabetik ilaç kullanmamış olan hastalar, rızaları alınarak çalışmaya edilmiştir.

3.2.ÇALIŞMAYA DÂHİL OLMA KRİTERLERİ

- 1-Tip 2 DM'lu hastalar
- 2-Bozulmuş açlık glukozu olan hastalar
- 3-18-70 yaş arasında olan hastalar
- 4-Önceden diyabetik ilaç kullanmamış olan hastalar

3.3. ÇALIŞMA DIŞI BIRAKILMA KRİTERLERİ

- 1-Sistemik ilaç kullanımı olan hastalar
- 2-Gebeler
- 3-18 yaş altında, 70 yaş üstünde olan hastalar
- 4-Kanser tanısı ile takip edilen hastalar
- 5-Akut bir enfeksiyonu olan hastalar
- 6-Alkolikler
- 7-Psikiyatrik hastalar
- 8-Kronik Böbrek yetmezliği olan hastalar
- 9-Karaciğer yetmezliği olan hastalar
- 10-Kardiyopulmoner hastalığı olan hastalar
- 11-Pernisiyöz anemi tanısı ile takip edilen hastalar
- 12-Bağırsak ve mide cerrahisi geçiren hastalar
- 13-Kronik mide ve bağırsak hastalığı olan hastalar

Tüm hastaların rutin fizik muayeneleri yapıldı. Hazırlanan hasta takip formuna hastaların doğum tarihleri ve cinsiyetleri kaydedildi.

Hastaların biyokimyasal parametrelerini ölçmek için kan örnekleri tüm olgulardan en az 12 saat açlıktan sonra sabah 09.00 ve 11.00 saatleri

arasında alındı. Hastaların serum glukoz, üre, kreatinin, ürik asik, AST, ALT, sodyum, potasyum, kalsiyum, iyonize kalsiyum, magnezyum, serbest T3, serbest T4, TSH, lipid profili (kolesterol, trigliserid, HDL, LDL kolesterol), folat, ferritin, B12 vitamini, homosistein, HbA1c ve tam kan tetkikleri GATA Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Tip 2 DM ve Bozulmuş açlık glukozu tanısı için ADA kriterleri esas alındı. Buna göre AKŞ 100-126mg/dl. arasında olanlar Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve 126mg/dl. nin üzerinde AKŞ'si olanlar aşikâr DM. olarak kabul edildi.

Normal değerler TSH ≥ 0.26 ve ≤ 4.2 uIU/mL, sT3 ≥ 1.8 ve ≤ 4.6 pg/mL, sT4 ≥ 0.7 ve ≤ 2 ng/dL idi. sT3 ve sT4 normal sınırlar içinde iken TSH değerinin >4.2 uIU/mL olması subklinik hipotiroidi olarak kabul edildi.

Her hastanın total kolesterol, trigliserid, LDL kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri dislipidemi tanısı açısından, ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kriterlerine göre değerlendirildi. Buna göre, en az 12 saat açlıktan sonra yapılan ölçümlerde, herhangi bir aterosklerotik damar hastalığı olmayan erişkinlerde,

- a-Total kolesterol değeri 200 mg/dL ve üstü ise hiperkolesterolemi,
- b-Trigliserid düzeyi 150 mg/dL ve üstü ise hipertrigliseridemi,
- c-HDL düzeyi erkeklerde <40 mg/dL ve kadınlarda $50 <$ mg/dL olanlar düşük HDL kabul edildi.

Homosistein için sınır değer 10 micromol/L nin altı kabul edildi. B12 vitamini için 200 pg/ml nin altı düşük değer, 200-300 pg/ml arasında değer sınır ve 300pg/ml üstü ise normal değer olarak kabul edildi. Homosistein ölçümü için alınan serum örnekleri ölçüm yapılincaya kadar -80 C de saklandı. B12 vitamin seviyesine göre hastalar düşük, sınır ve normal olarak gruplandırıldı.

Tedavi başlangıcından 3 ay sonra değerlendirme yapılarak bir gecelik açlığı mütakiben hastaların aynı kan tetkik istemleri yapılarak biyokimya laboratuvarında çalışılmıştır.

3.4. BİYOKİMYASAL ÖLÇÜMLER

Glukoz, total kolesterol, trigliserid ve HDL kolesterol enzimatik kolorimetrik yöntemle Olympus AU 600 otoanalizör Olympus Diagnostics Reagent Lewri kullanılarak çalışılmıştır (Olympus Diagnostics, GmbH, Hamburg, Germany). LDL kolesterol Friedewald's formülüyle hesaplanmıştır. Homosistein HPLC yöntemiyle bakılmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel veriler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma kesikli veriler içinde % biçiminde ifade edildi. Sürekli verilerin analizi için öncelikle Kolmogrov Smirnov uyum iyiliği testi ile normallik analizlerine bakıldı. Normal dağılıma uygun olan veriler için parametrik, normal dağılıma uygun olmayan veriler için nonparametrik testler kullanıldı. Gruplar arasındaki kan parametrelerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uygun olan parametreler independent t testi ile, normal dağılıma uygun olmayan parametreler ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Grupların kendi içinde kan parametreleri yönünden karşılaştırılmasında paired sample t testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Dikkate alınan değişkenler arasındaki ilişki, Pearson korelasyon testi ile araştırıldı.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Grubunun Özellikleri

Çalışma 06.05.2009 - 30.05.2010 tarihleri arasında 12 aylık dönemde GATA Endokrin ve Dahiliye polikliniğine Bozulmuş açlık glukozu veya Tip 2 DM. hastalığı nedeniyle müracaat eden toplam 60 olgu üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya 48 hasta alındı. Hastaların 22 si (%45,8) kadın, 26 sı (%54,2) erkek hastalardan oluşuyordu. Hasta grubunun cinsiyet özellikleri tablo 4.1.'de görülmektedir.

Tablo 4.1 Hastaların Cinsiyet Özellikleri

Özellik	Hasta grubu n (%)	
	Cinsiyet	Kadın
	Erkek	26 (%54,2)

Tablo 4.2 Tedavi gruplarının yaş dağılımları

Yaş	Metformin	Metformin+Kalsiyum
Ortalama	54,77	53,45
Standart sapma	±7,59	±9,15
Minimum	36	35
Maksimum	65	65

Tablo 4.3 Tedavi gruplarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Metformin		Metformin+kalsiyum	
	N	%	N	%
Kadın	14	53,8	8	36,4
Erkek	12	46,2	14	63,6

Tablo 4.4 Tedavi gruplarının hastalıklara göre dağılımı

Hastalık	Metformin		Metformin+kalsiyum	
	N	%	N	%
DM	12	25	13	27
IFG	14	29	9	19

Tablo 4.5-1 Metformin alan hastalarda kan parametreleri

Parametreler		Ortalama	Stn.hata	Minimum	Maksimum
Homosistein	TÖ	12,33	±3,65	6,8	26,1
	TS	12,24	±2,57	7,7	19,9
B12	TÖ	367,63	±192,33	202,8	1002
	TS	305,18	±108,65	132,5	535,9
Folat	TÖ	10,29	±1,21	8,23	12,99
	TS	11,21	±1,62	7,65	14,15
Üre	TÖ	27,61	±5,72	18	40
	TS	29,46	±6,85	18	45
Kreatinin	TÖ	0,98	±0,14	0,77	1,29
	TS	0,94	±0,14	0,72	1,25
Sodyum	TÖ	138,61	±2,34	135	143,9
	TS	139,37	±1,78	135,8	143,5
Potasyum	TÖ	4,27	±0,34	3,62	4,95
	TS	4,41	±0,42	3,45	5,36
Magnezyum	TÖ	2,26	±0,21	2,02	2,88
	TS	2,12	±0,23	1,78	2,88
Kalsiyum	TÖ	9,67	±0,35	9,13	10,45
	TS	9,83	±0,30	9,11	10,46
İyonize kalsiyum	TÖ	5,47	±0,21	5,11	5,99
	TS	5,22	±0,15	5,00	5,64
HDL	TÖ	46	±11,1	31	69
	TS	45,5	±11,7	31	75
LDL	TÖ	138	±26,25	105	227
	TS	124	±29,47	64	213
Trigliserid	TÖ	175	±61,31	80	313
	TS	158	±67,63	80	387
Total kolesterol	TÖ	220	±30,46	174	319
	TS	203	±37,67	117	308

Tablo 4.5-2 Metformin alan hastalarda kan parametreleri

Parametreler		Ortalama	Standart hata	Minimum	Maksimum
HbA1c	TÖ	6,8	±1,88	4,9	12,9
	TS	6,3	±1,36	5,0	12,3
Hb	TÖ	14,46	±1,46	11,0	16,4
	TS	14,05	±1,52	10,9	17,2
Platelet	TÖ	251.000	±72.542	103.000	431.000
	TS	249.692	±70.042	104.000	421.000
AST	TÖ	20,27	±6,86	8,0	34,0
	TS	22,42	±6,09	15,0	38,0
ALT	TÖ	25,19	±11,94	9,0	61,0
	TS	29,00	±13,28	15,0	66,0
Serbest T3	TÖ	2,65	±0,52	2,07	4,03
	TS	2,98	±0,68	2,11	4,95
Serbest T4	TÖ	1,23	±0,20	0,90	1,78
	TS	1,26	±0,26	0,81	1,89
TSH	TÖ	1,78	±1,27	0,02	6,59
	TS	1,30	±0,69	0,08	2,55
Ferritin	TÖ	125,31	±78,55	21,56	324,41
	TS	108,26	±56,50	19,43	221,89
AKŞ	TÖ	134,61	±41,88	91,0	318,0
	TS	111,84	±17,50	84,0	151,0
Ürik asit	TÖ	5,34	±0,63	4,67	6,97
	TS	5,55	±0,77	4,53	7,75

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tablo 4.6-1 Metformin+Kalsiyum alan gruptaki kan parametreleri

Parametreler		Ortalama	Stn.hata	Minimum	Maksimum
Homosistein	TÖ	11,79	±3,45	8,4	19,1
	TS	12,17	±3,57	7,2	24,1
B12	TÖ	374,57	±346,67	129,3	1739
	TS	337,71	±314,55	127,6	1577
Folat	TÖ	10,49	±2,57	5,5	15,16
	TS	11,56	±3,86	5,88	20,0
Üre	TÖ	33,45	±9,12	21	59
	TS	34,86	±8,0	26	57
Kreatinin	TÖ	1,31	±1,28	0,70	7,0
	TS	0,99	±0,16	0,67	1,35
Sodyum	TÖ	139,7	±2,65	135,5	147,7
	TS	140,1	±1,24	137,5	142,5
Potasyum	TÖ	4,32	±0,38	3,26	4,99
	TS	4,40	±0,21	3,81	4,88
Magnezyum	TÖ	2,11	±0,17	1,79	2,67
	TS	2,03	±0,14	1,64	2,24
Kalsiyum	TÖ	9,85	±0,36	9,19	10,63
	TS	9,88	±0,43	9,01	10,55
İyonize kalsiyum	TÖ	5,19	±0,30	4,81	5,99
	TS	5,16	±0,26	4,67	5,87
HDL	TÖ	45,13	±12,03	25	72
	TS	44,91	±11,31	25	74
LDL	TÖ	141,5	±24,82	101	186
	TS	111,1	±35,92	52	167
Trigliserid	TÖ	284,4	±399,9	59	1855
	TS	163,31	±137,5	57	666
Total kolesterol	TÖ	225,36	±42	162	350
	TS	183,45	±44	111	255

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Tablo 4.6-2 Metformin+Kalsiyum alan gruptaki kan parametreleri

Parametreler		Ortalama	Standart hata	Minimum	Maksimum
HbA1c	TÖ	6,44	±1,22	4,9	10,8
	TS	5,97	±0,58	4,9	7,0
Hb	TÖ	14,54	±1,34	11,1	16,2
	TS	14,64	±1,38	12,3	17,4
Platelet	TÖ	251.000	±61.000	148.000	359.000
	TS	245.000	±50.000	145.000	344.000
AST	TÖ	24,4	±12,15	8,0	56,0
	TS	21,1	±6,11	9,0	33,0
ALT	TÖ	31,6	±20,93	10,0	84,0
	TS	25,1	±9,86	11,0	50,0
Serbest T3	TÖ	2,57	±0,24	2,22	2,98
	TS	2,81	±0,31	2,32	3,34
Serbest T4	TÖ	1,30	±0,15	1,03	1,56
	TS	1,26	±0,19	0,92	1,65
TSH	TÖ	2,25	±0,67	0,91	3,78
	TS	1,81	±0,67	0,64	3,50
Ferritin	TÖ	130,23	±114,84	4,12	400,0
	TS	110,86	±97,42	18,29	347,8
AKŞ	TÖ	132,5	±21,5	100,0	183,0
	TS	108,0	±13,4	85,0	151,0
Ürik asit	TÖ	5,05	±0,95	3,75	8,24
	TS	5,12	±0,79	3,62	6,78

TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası

Her iki ilaç grubunda da tedavi sonrası üre değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı ($p=0,015$). Normal dağılıma uyan parametreler için; tedavi öncesinde metformin+kalsiyum kullananlarda metformin kullananlara göre üre değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik vardı ($p=0,01$).

Normal dağılıma uyan parametreler için; tedavi sonrasında üre değerleri incelendiğinde metformin+kalsiyum alan grupta aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı ($p=0,015$).

Tedavi öncesinde magnezyum değerleri incelendiğinde; metformin tedavisi alan grupta metformin+kalsiyum tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı ($p=0,015$). Tedavi sonrasında ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark bulunmadı ($p=0,124$). Diğer kan parametreleri açısından tedavi grupları arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Normal dağılıma uymayan parametreler için; tedavi öncesinde iyonize kalsiyum değerleri metformin alan grupta diğer gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Metformin+kalsiyum alan grupta TSH'nın tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı (sırasıyla $p=0,019$, $p=0,022$).

Metformin tedavisi alan grupta; tedavi öncesi ve sonrası korelasyon analizi incelendiğinde B12, folat, kreatinin, potasyum, kalsiyum, HDL, LDL, TG, T.kolesterol, Hb, platelet, AST, ALT, Serbest T4, AKŞ ve ürik asit seviyelerinde pozitif yönde bir ilişki saptandı. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlıydı. Elde edilen bulgular Tablo 4.7.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7 Metformin grubu için tedavi öncesi ve sonrası kan parametreleri açısından korelasyon analizi

Parametreler	Korelasyon	P
Homosistein ted.öncesi-sonrası	0,44	0,832
B12 ted.öncesi ve sonrası	0,873	0,000
Folat ted.öncesi ve sonrası	0,517	0,007
Üre ted.öncesi ve sonrası	0,190	0,352
Kreatinin ted.öncesi ve sonrası	0,802	0,000
Sodyum ted.öncesi ve sonrası	0,730	0,000
Potasyum ted.öncesi ve sonrası	0,393	0,047
Magnezyum ted.öncesi ve sonrası	0,179	0,383
Kalsiyum ted.öncesi ve sonrası	0,536	0,005
HDL ted.öncesi ve sonrası	0,901	0,000
LDL ted.öncesi ve sonrası	0,677	0,000
TG ted.öncesi ve sonrası	0,525	0,006
T.Kolesterol ted.öncesi ve sonrası	0,813	0,000
HbA1c ted.öncesi ve sonrası	0,783	0,000
İyonize kalsiyum ted.öncesi ve sonrası	0,184	0,369
Hemoglobin ted.öncesi ve sonrası	0,860	0,000
Platelet ted.öncesi ve sonrası	0,960	0,000
AST ted.öncesi ve sonrası	0,391	0,048
ALT ted.öncesi ve sonrası	0,503	0,009
T3 ted.öncesi ve sonrası	0,360	0,070
T4 ted.öncesi ve sonrası	0,613	0,001
TSH ted.öncesi ve sonrası	0,266	0,190
Ferritin ted.öncesi ve sonrası	0,299	0,139
AKŞ ted.öncesi ve sonrası	0,556	0,003
Ürik asit ted.öncesi ve sonrası	0,638	0,000

Metformin+Kalsiyum alan grupta; homosistein, B12, folat, üre, HDL, TG, iyonize kalsiyum, Hemoglobin, Platelet, AST, ALT, serbest T4, TSH, ferritin, AKŞ, Ürik asit seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde bir korelasyon bulundu. Elde edilen bulgular tablo 4.8.de gösterilmiştir.

Tablo 4.8 Metformin+Kalsiyum grubu için tedavi öncesi ve sonrası kan parametreleri açısından korelasyon analizi

Parametreler	Korelasyon	P
Homosistein ted.öncesi-sonrası	0,548	0,008
B12 ted.öncesi ve sonrası	0,998	0,000
Folat ted.öncesi ve sonrası	0,573	0,005
Üre ted.öncesi ve sonrası	0,632	0,002
Kreatinin ted.öncesi ve sonrası	-0,107	0,635
Sodyum ted.öncesi ve sonrası	-0,94	0,678
Potasyum ted.öncesi ve sonrası	0,284	0,200
Magnezyum ted.öncesi ve sonrası	0,042	0,854
Kalsiyum ted.öncesi ve sonrası	0,307	0,164
HDL ted.öncesi ve sonrası	0,908	0,000
LDL ted.öncesi ve sonrası	0,352	0,108
TG ted.öncesi ve sonrası	0,740	0,000
T.Kolesterol ted.öncesi ve sonrası	0,413	0,056
HbA1c ted.öncesi ve sonrası	0,328	0,136
İyonize kalsiyum ted.öncesi ve sonrası	0,837	0,000
Hemoglobin ted.öncesi ve sonrası	0,659	0,001
Platelet ted.öncesi ve sonrası	0,860	0,000
AST ted.öncesi ve sonrası	0,627	0,002
ALT ted.öncesi ve sonrası	0,767	0,000
T3 ted.öncesi ve sonrası	0,131	0,560
T4 ted.öncesi ve sonrası	0,614	0,002
TSH ted.öncesi ve sonrası	0,598	0,003
Ferritin ted.öncesi ve sonrası	0,812	0,000
AKŞ ted.öncesi ve sonrası	0,685	0,000
Ürik asit ted.öncesi ve sonrası	0,560	0,007

Tablo 4.9 Hastalarda B12 eksikliği açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler

Parametreler	Gruplar	B12	N	%
B12 Tedavi Öncesi	Metformin	Sınır	13	50
		Normal	13	50
	Metformin+Kalsiyum	Düşük	6	27,3
		Sınır	5	22,7
		Normal	11	50
B12 Tedavi Sonrası	Metformin	Düşük	3	11,5
		Sınır	11	42,3
		Normal	12	46,2
	Metformin+Kalsiyum	Düşük	7	31,8
		Sınır	8	36,4
		Normal	7	31,8

Tablo 4.10 Hastalardaki homosistein yüksekliği açısından tedavi öncesi ve sonrası değerler

Parametreler	Gruplar	Homosistein	N	%
Homosistein Tedavi Öncesi	Metformin	Normal	5	19,2
		Yüksek	21	80,8
	Metformin+Kalsiyum	Normal	9	40,9
		Yüksek	13	59,1
Homosistein Tedavi Sonrası	Metformin	Normal	5	19,2
		Yüksek	21	80,8
	Metformin+Kalsiyum	Normal	9	40,9
		Yüksek	13	59,1

5. TARTIŞMA

Son yıllarda diabetes mellitus tedavisinde güvenilir bir ilaç olarak kullanılan metforminin aslında uzun süreli kullanımında sıkıntıların olabileceği özellikle de B12 vitamin metabolizması üzerine olan yan etkilerinin mutlaka araştırılması gerekliliği tartışma konusu olmuştur. Metforminin diyabete bağlı birçok komplikasyonu arttırabileceği, bu konuda metformin kullanırken dikkatli olunması gerektiği ve B12 vitamin seviyesinin belli aralıklarla sıkı kontrol altında bulundurulması düşünülmektedir. B12 vitamin ölçümünün holotranskobalamine oranla daha az sensitif olmasından dolayı normal görünen B12 vitamin düzeylerinin aslında yanıltıcı olabileceği öngörülmektedir. Metformin kullanımı sonucu serum vitamin B12, folat, holotranskobalamin seviyelerinde düşüklük ve homosistein, metilmalonik asit seviyelerinde ise yükseklik söz konusudur. Ayrıca metformin kullanımına bağlı üre değerlerinde de artışların olması böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda yakından takip edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda holotranskobalamin ve metilmalonik asit seviyelerine de bakabilmiş olsaydık daha kısa zamanda, daha duyarlı sonuçlar elde edebilirdik. Çünkü vitamin B12 yerine holotranskobalamin seviyesinin ölçümü vitamin B12 eksikliğine müdahale etmemiz açısından bize zaman kazandıracaktı. Ama bunun mekanizması halen bilinmemektedir. Eldeki imkânlar dâhilinde holotranskobalamin şuan için kitlerinin mevcut hastane imkânlarıyla rutinde bakılamamasından dolayı vitamin B12 eksikliğine yeterince erken şekilde müdahale edilememektedir. Oral kalsiyum verilmesini müteakiben serum vitamin B12 seviyelerinde artış saptanmamış olması aslında bizim tarafımızdan beklenen bir sonuçtu. İlerleyen yıllarda serum vitamin B12 kitlerinin yerini serum holotranskobalamin kitlerinin alacağını düşünmekteyiz. Bu şekilde diyabete bağlı nörolojik erken komplikasyonların vitamin B12 eksikliğiyle artışının engelleneceğini öngörmekteyiz.

Bauman ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada sülfanilüre kullanan 21 Tip 2 DM'lu hastanın 14'ünün sülfanilüre tedavileri kesilerek metformin başlanmış ve kalan 7 kişinin sülfanilüre tedavilerine devam edilmiştir. Tedavi öncesi tüm hastaların vitamin B12 seviyeleri normalken, 3

ay metformin tedavisi alan grupta vitamin B12 ve holotranskobalamin seviyelerinde düşüş gözlenmiştir. Sadece sülfanilüre tedavisine devam eden grupta ise serum vitamin B12 ve holotranskobalamin seviyelerinde düşüş gözlemlenmemiştir. 3ncü aydan sonra metformin tedavisi alan gruba günlük 1,2 gr kalsiyum karbonat tedavisi başlanmış ve 1 ay sonraki kontrolde ilginç olarak serum vitamin B12 seviyelerinde düşmenin devam ettiği ancak holotranskobalamin seviyelerinde artış gözlemlendiği saptanmıştır. Çalışmada çıkan sonucu holotranskobalaminin vitamin B12 öncülü olması nedeniyle kalsiyum tedavisine cevabının daha çabuk ortaya çıktığı ve holotranskobalaminin duyarlı olduğunu ifade etmişlerdir (59). Bizim çalışmamızda literatürdeki sonuçlarla benzerdir. Ancak çalışmamızda serum holotranskobalamin seviyelerine kit olmaması nedeniyle değerlendirme yapamadığımızdan dolayı, kalsiyum takviyesinin amacını tam olarak ortaya koyamadık. Zaten plazma homosistein seviyelerinde de hiçbir değişikliğin saptanmamış olması, metilentetrahidrofolat redüktaz enzim mutasyonu olanların araştırılmamış olması, kendi açımızdan çalışmamızın bilimsel açıklarını oluşturmaktadır.

Kin Wah Liu ve arkadaşlarının yayınladıkları 2 adet vaka raporunda, metforminin vitamin B12 eksikliğiyle ilişkisinin olduğu araştırılmıştır. İlk vaka raporunda 82 yaşında asyalı ve vejeteryan olmayan, 20 yıllık Tip 2 DM'lu hastaya 2x1000 mg pozolojisinde metformin tedavisi verilmiş ve hastanın nörolojik şikâyetleri çok fazla düzeydeymiş. Sonrasında metformin kesilerek yerine sülfanilüre+insülin tedavisine başlanmıştır. Ayrıca hastaya B12 vitamini verilmiş ve hastanın nörolojik şikâyetlerinin kısa sürede gerilediğini görmüşlerdir. Diğer vaka raporunda ise vejeteryan olmayan 8 yıllık Tip 2 DM'lu ve metformin tedavisi alan bir hasta araştırılmıştır. Hastanın vitamin B12 seviyesi 125 pg/l imiş ve 2 yıldır diyaresi mevcutmuş. Mide ve bağırsak endoskopileri normal olan hastanın metformin tedavisi kesilerek B12 vitamini tedavisine başlanması ile diyaresi ve hematolojik anormallikleri düzelmiştir. Çalışmada diyabetik hastalarda bakteriyel aşırı çoğalma ve yavaşlamış intestinal geçiş hızının mevcut olduğu, metforminin de ağızdan çekuma kadar olan intestinal geçiş zamanını değiştirmedeği belirtilmiştir. Sonuç olarak

vitamin B12 eksikliğinin erken teŖhis edilmesi gerekliliği ve vitamin B12 yerine serum holotranskobalamin seviyelerine bakılması hekimi erken zamanda uyaracaktır. Metformin kullanan kiŖilerde metformine bağlı birçok yan etkilerin görülmesine rağmen metformin Tip 2 DM'lu hasta açısından en sık kullanılan ilaçlar arasındadır.

Rose Zhao-Wei Ting ve arkadaşlarının yaptıkları bir kohort alıŖmasında metformin kullanımında günlük dozun 1000 mg'ın üzerinde olması ve 3 yıldan uzun süre kullanılmasının, vitamin B12 eksikliği risk faktörlerinden olduğunu bildirmişlerdir. Metformine bağlı vitamin B12 eksikliği olan 155 hasta ile vitamin B12 seviyeleri normal olan 310 kontrol grubuyla kıyaslanmasıyla vitamin B12 eksikliğinin metforminin dozajı ve kullanım süresiyle iliŖkisinin güçlü olduğunu göstermişlerdir (60). Metforminin uzun dönemli kullanımı sonucunda ortaya çıkan komplikasyonların tedavisi yanında, bu komplikasyonların sıkı takiplerinin yapılması metformin gibi bir ilacın etkilerinden uzun süre faydalanmamızı sağlayacaktır. Metforminin iyi etkileri arasında; kilo verilmesi, açlık kan glukozunun dengelenmesi, LDL yi azaltıp HDL yi yükseltmesi sayılabilir. alıŖmamızda da bu iyi etkileri araŖtırıldıđında gerçekten de sayılan etkilerini benzer Ŗekilde gözlemeleme fırsatını bulduk.

Hsuan-Yu Lin ve arkadaşları uzun süreli metformin kullanımının vitamin B12 eksikliği yaptığı ve bununda hiperhomosisteine yol açtığını belirtmişlerdir. Hatta metilentetrahidrofolat redüktaz enzim mutasyonu olan ve metformin kullanan hastalarda vasküler tromboz riskinin hiperhomosisteinle birlikte artacağını söylemişlerdir. 65 yaŖında, 6 yıldır metformin kullanan Tayvanlı bir diyabetik hastanın raporunda bu enzimin mutasyonu bulunmuŖtur. Ayrıca hastada megaloblastik anemi ve sol alt ekstremitesinde derin ven trombozu saptanmıştır. Hastanın metformini kesilerek insüline tedavisine baŖlanmıştır. Vitamin B12 ve antikoagülan tedavisi ile hastanın anemisi, hiperhomosisteinemi ve derin ven trombozu kısa sürede iyileŖmiştir. Metformin tedavisi uygulanırken vitamin B12 seviyelerinin sıkı takibinin gerekliliğini vurgulamışlardır. Metilentetrahidrofolat redüktaz enzim mutasyonunun toplumda görülme sıklığı çok azdır. Bu yüzden metformin alan

hastalarda bu enzimin araştırılması maliyet etkin gözükmemektedir. Ancak uzun süreli ve yüksek dozajlı metformin kullanımı planlanan hastalarda bu enzim mutasyonunun araştırılması uygun olacaktır.

M.G. Wulffele ve arkadaşları yaptıkları randomize plasebo kontrollü bir çalışmada; Tip 2 DM'lu hastalarda kısa süreli (16 hafta) metformin tedavisinin serum homosistein, folat ve vitamin B12 seviyelerine etkilerini araştırmışlardır. İnsülin tedavisi alan Tip 2 DM'lu hastalar kontrol grubunu oluşturmuş ve toplam 745 DM'lu hastadan 390 tanesi çalışmaya dâhil edilmiştir. 196 hastaya metformin tedavisi, 194 hastaya plasebo verilmiş. 16 haftalık takip sonucunda serum homosistein, vitamin B12 ve folat düzeyleri incelenmiştir. Metformin alan grupta %4 oranında homosistein yüksek bulunurken vitamin B12 seviyesinde %14 ve folat seviyesinde %7 oranında azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak Kalsiyum alımının vitamin B12 düzeylerini yükseltebileceğini öngörmüşlerdir (61).

Leif Sparre Hermann ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada en az 1 yıllık metformin tedavisi alan Tip 2 DM'lu hastalarda vitamin B12 seviyeleri karşılaştırılmıştır. 1 yıldan fazla süredir metformin alan grupta 53 ve kontrol grubunda 31 kişi çalışmaya dâhil edilmiştir. Metformin alan grupta serum vitamin B12 ve holotranskobalamin seviyelerinin düşük, homosistein seviyeleri ise yüksek bulunmuştur. Metilmalonik asit ve folat seviyeleri ise her iki grupta da aynı seviyelerde tespit edilmiştir. Serum vitamin B12 %26,7 holotranskobalamin seviyesi %21,6 düşük ve homosistein seviyesi ise %9,7 yükselmiş olarak saptamışlardır. Metformin güvenli bir ilaç gibi görülsede uzun süreli kullanımlarında oluşan vitamin B12 eksikliğinin gelecekte ne gibi yan etkilere yol açabileceği öngörülememektedir. Bu yüzden eğer metformin uzun süreli kullanılacaksa vitamin B12 takiplerinin sıkı şekilde yapılması uygun bir yaklaşımdır. Sıkı takipler esnasında böbrek fonksiyonlarının da sıkı takibi gerekmektedir. Üre ve kreatinin değerlerinin yükselmesine yol açıp hastada metabolik asidoz gibi ölümcül sonuçlara götürebilmektedir.

Jolien de Jager ve arkadaşlarının yaptıkları randomize plasebo kontrollü bir çalışmada; Tip 2 DM'lu 390 hasta insülin tedavisi alıyormuş. Bunlardan 196 tanesine metformin (günde 3x850 mg), 194 tanesine de

plasebo başlanmıştır. 16 haftalık metformin tedavisi sonucunda serum vitamin B12, folat ve homosistein seviyeleri incelenmiştir. Aynı parametrelere 17, 30, 43 ve 52 nci aylarda tekrar bakılmış. Vitamin B12 seviyeleri %19, folat %5 azalmış ve homosistein seviyeleri ise %5 yüksek bulunmuştur. Görüldüğü gibi metformin vitamin B12 seviyelerini azaltmaktadır. Ancak bizim çalışmamızda folat ve homosistein açısından pek bir değişiklik saptanmamıştır.

Daryl J.Wile ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında; metformine bağlı yükselmiş homosistein ve metilmalonik asit düzeylerinin diyabetik periferik nöropatilerin kliniğini daha da kötüleştirdiğini belirtmişlerdir. Metformin alan 59 (en az 6 aylık metformin kullanan) ve metformin almayan 63 Tip 2 DM'lu hasta çalışmaya alınmıştır. Metformin alan grupta vitamin B12 seviyeleri düşük, metilmalonik asit ve homosistein seviyeleri ise yüksek bulunmuştur. Metformin kullanımının iyatrojenik olarak diyabetik periferik nöropatiyi arttırdığı belirtilmiştir. Diyabet teşhisi konuluncaya kadar hastada pek çok komplikasyonların gelişmiş olduğu kabul edilen bir gerçektir. Metformin tedavisine başlanacak hastanın daha ilk gelişte belli kriterler dâhilinde karar verilmesi uygun olur. Örneğin yaş sınırının 70 yaş olması, böbrek fonksiyonlarının sağlam olması, gastrointestinal şikâyetlerinin olmaması, homosistein seviyelerinin yüksek olmaması vb. kriterler araştırılmalıdır. Eğer metformin dozu yüksek ve kullanım süresi uzun olarak planlanıyorsa mutlaka metilentetrahidrofolat enzim mutasyonu açısından genetik yönden bakılması uygun bir yaklaşım olabilir.

G.H. Tomkin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada uzun zamandır metformin tedavisi gören Tip 2 DM'lu 71 hastanın %30'unda (n=21) vitamin B12 malabsorpsiyonunun olduğu saptanmıştır. Hb seviyeleri oldukça düşük ve folat seviyeleri ise oldukça yüksek olarak tespit edilmiştir. Bir hastada da steatore gelişmiştir. Metformin tedavisi kesildiğinde çoğu hastanın değerlerinin normale döndüğü gözlenmiştir. Sonuç olarak; uzun süreli metformin tedavisi alanlarda serum vitamin B12 seviyelerinin yakından takibi önerilmiştir (56). Ancak B12 vitamin seviyesi takiplerinin şu an rutinde

kullanılmayan serum holotranskobalamin gibi daha sensitif bir belirteçle yapılmasının daha uygun olacağı değerlendirilmiştir.

Ralph A. DeFronzo ve arkadaşlarının yaptıkları bir randomize kontrollü çift kör çalışmada; 1nci protokoldeki metformin alan grupta 143, plasebo alan grupta ise 146 Tip 2 DM'lu hasta mevcutmuş. Metformin alan grupta ortalama açlık plazma glukoz konsantrasyonları ve HbA1c düzeyleri plaseboyla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. 2nci protokole ise metformin+gliburid alan 213 hasta ve sadece gliburid alan 209 Tip 2 DM'lu hasta kıyaslanmıştır. Sonuç olarak, metformin+gliburid alan grupta da aynı şekilde ortalama açlık glukoz konsantrasyonları ve HbA1c seviyeleri daha düşük bulunmuştur (4). Bu çalışma metforminin diyabet tedavisinde ne kadar etkin rolü olduğunu ortaya koymuştur.

DM'lu hasta takibinde önemli olan; metformine bağlı yan etkilerin sıkı takiplerinin kısa zamanda sonuç veren belirteçlerle takiplerinin yapılması ve buna göre tedavisinin planlanmasıdır. Belki de gelecekte tüm yan etkilerinden arınmış şekilde bir metformin üretilmesi gibi bir çözüm getirilebilir.

Pongchaidecha M. ve arkadaşlarının yaptıkları kesitsel bir çalışmada yaşları 35-65 arasındaki 152 Tip 2 DM'lu hastanın serum vitamin B12, folat ve homosistein seviyelerine bakılmıştır. 88 kişi metformin tedavisi alırken 86 kişi ise metformin almayan grup olarak ayrılmıştır. Minimal metformin kullanım süresi 6 ay olarak çalışmada tasarlanmıştır. İki grup arasında plazma homosistein ve serum folat seviyelerinde herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Ancak metformin alan grupta serum vitamin B12 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (62). Bu çalışma sonucu bizim sonuçlarımızla kıyaslandığında vitamin B12 eksikliğinin olması ve homosistein ve folat seviyelerinde herhangi bir değişikliğin saptanmaması yönünden benzerdir.

Kashif Musarrat ve arkadaşlarının yayınladıkları bir vaka raporunda; metformine bağlı vitamin B12 eksikliğinin, metilentetrahidrofolat redüktaz enzim mutasyonu olanlarda hiperhomosisteinemiye neden olduğu bir hipotez olarak öne sürülmüştür. Enzim mutasyonu olmayanlarda metformin tedavisinin hiperhomosisteinemiye neden olmayacağını belirtmişlerdir. Bizim

çalışmamızda da plazma homosistein seviyelerinde her iki grupta da herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu enzim mutasyonuna az rastlanması itibariyle her metformin başlanacak hastadan genetik konsültasyon istenmesinin maliyet etkin olmayacağı hekimlerin bu konuda dikkatli davranmaları gerektiği, eğer uzun süreli yüksek dozda metformin başlanacaksa genetik konsültasyonundan faydalanılmasının uygun olacağını unutulmamalıdır.

Emmanuel Andres ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; 30'dan fazla Tip 2 DM'li ve metformine bağlı vitamin B12 eksikliği bulunan hastaların analizinde (ortalama yaş 66) bulgular Rose Zhao-Wei Ting ve arkadaşlarının yaptıkları kohort çalışmasıyla benzerlikler göstermiştir. İlk olarak bu hastalarda %90 oranında hematolojik anormallikler ve %30 oranında ise hafif periferik nöropati bulguları saptanmıştır. Bununla birlikte 2 vakada semptomatik anemi ve pansitopeni gelişmiştir. Metformin kullanımında günlük alınan dozun ve tedavi süresinin vitamin B12 eksikliği açısından önemli birer risk faktörü olduklarını belirtmişlerdir.

T.A. Şen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 29 obez ve 25 normal, glukoz intoleranslı ve hiperinsülinemili toplam 54 çocuk ve adolesan hasta araştırılmıştır. Obez ve normal olan bu hastalar arasında plazma homosistein ve serum lipid profilleri açısından herhangi bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak obezitenin plazma homosistein seviyelerine etkisiz olduğu belirtilmiştir. Son yıllarda çocukların tedavisinde de metforminden faydalanılması gündemdedir. Bazı Çocuk Endokrinoloji Uzmanları, metformin tedavisi verilmesinin uygun olacağını değerlendirmektedirler. Metformin kullanımıyla kilo sorunu olan çocukların tedavisinin kolaylaşacağı savunulmaktadır. Aynı şekilde metformin kullanım süresi ve dozu yukarıda da bahsedildiği gibi ciddi şekilde planlanmalı ve metforminin yan etkilerinin sıkı takibinin mutlaka yapılmasının gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır.

6. SONUÇLAR

1-Hastaların tedavi sonrası değerlerinde, beklendiği gibi, 3 aylık metformin kullanımı sonucunda vitamin B12 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma vardı. Homosistein ve folat seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

2-Her iki ilaç grubunda da üre değerlerinde tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı.

3-Magnezyum değerleri açısından metformin alan grupta tedavi öncesi değerler tedavi sonrasına göre istatistiksel olarak yüksek saptandı.

4-İyonize kalsiyum değerleri açısından metformin alan grupta tedavi öncesi ve sonrası değerler metformin+kalsiyum alan gruba göre istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı.

5-Metformin+kalsiyum alan grupta tedavi öncesi ve sonrası serum TSH değerleri metformin alan gruba göre istatistiksel olarak yüksek saptandı.

6-Metformin alan grupta tedavi sonrası vitamin B12, folat, kreatinin, potasyum, kalsiyum, HDL, LDL, TG, t.kolesterol, hemoglobin, platelet, AST, ALT, serbest T4, AKŞ, ürik asit seviyelerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik mevcuttu.

7-Metformin+kalsiyum alan grupta tedavi sonrası homosistein, vitamin B12, folat, üre, HDL, TG, iyonize kalsiyum, hemoglobin, platelet, AST, ALT, serbest T4, TSH, ferritin, AKŞ, ürik asit seviyelerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik mevcuttu.

8-Metforminin tedavisinin zamanla vitamin B12 seviyelerini düşürdüğünü, 1000 mg/gün kalsiyum karbonat tedavisinin eklenmesiyle vitamin B12 seviyelerinde düşüşün daha az olduğunu saptadık.

9-Metformin alan hastalarda kalsiyum tedavisi eklenmeden oral vitamin B12 takviyesinin etkili olmayacağını öngörmekteyiz. Ancak kas içi B12 vitamin takviyesinde ilave kalsiyum verilmesine gerek kalmayacağı değerlendirilmektedir. Çünkü B12-intrinsik faktör kompleksinin ileumdaki reseptörü kalsiyuma duyarlıdır.

10-Serum vitamin B12 seviyeleri normal olan metformin tedavisi altındaki hastalarda bunun doktoru aldatıcı olabileceğini, uzun süreli

metformin tedavisi alan hastalarda mutlaka sıkı takiplerinin yapılmasının uygun olacağı değerlendirilmektedir.

11-Metilentetrahidrofolat redüktaz enzim mutasyonu olan kişilerde metformin tedavisiyle plazma homosistein seviyesinde anormal artışlara neden olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle uzun süreli metformin başlanacak hastalarda bu enzim mutasyonunun olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

8. HASTA TAKİP FORMU

Adı ve Soyadı	
Doğum Tarihi	
Cinsiyeti	
Adresi	
Telefonu	

ÇALIŞMAYA ALINMAYACAK HASTALAR

- 1-Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar
- 2-Kanserli hastalar
- 3-Sistemik hastalıklar (diyabet, ailevi hiperlipidemiler, karaciğer hast. vb.)
- 4-Gebeler
- 5-Alkolikler
- 6-Psikiyatrik hastalar
- 7-Pernisiyöz anemi
- 8-Kardiyopulmoner hastalığı olanlar

ÇALIŞMA PROTOKOLU

Herhangi bir ilaç kullanmayan, Tip 2 DM'lu ve Bozulmuş açlık glukozlu hastalardan aşağıdaki tetkikler için kan alımını müteakip hastalara üç ay süresince tedavi başlanacak, aynı tetkikler üç ay sonra tekrarlanacak. Homosistein düzeyleri için plazma örnekleri (en az beşer ml kandan elde edilecek) -80 derecede saklanacaktır.

TETKİKLER(TEDAVİYE BAŞLAMADAN ÖNCE VE 3 AYLIK TEDAVİ SONRASI)

Tetkik adı	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	Tetkik adı	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası
Açlık kan glukozu			Serbest T3		
Üre			Serbest T4		
Kreatinin			TSH		
Ürik asit			Folat		
Kolesterol			Ferritin		
Trigliserid			B12 vit		
HDL			Homosistein		
LDL			HbA1c		
AST			Potasyum		
ALT			Kalsiyum		
Sodyum			Magnezyum		
Platelet			Hemoglobin		
İyonize kalsiyum					

9. AYDINLATILMIŞ (BİLGİLENDİRİLMİŞ) ONAM FORMU

Tip 2 DM'lu ve Bozulmuş Açlık Glukozlu hastalarda metforminin B12 vitamin eksikliği yapması üzerine kalsiyum takviyesinin B12 vitamin eksikliğini önlediğine dair bir araştırma yapmaktayız. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Araştırmaya davet edilmenizin nedeni sizde bu hastalığın bulunması ve Metformin tedavisi alacak olmanızdır. Size gerekli tetkikleri yaptıktan sonra Metformin ve kalsiyum tedavisi başlayacağız. Tedavi ile meydana gelmiş olan değişiklikleri ortaya koymak için 24 hafta sonunda uyguladığımız tetkikleri tekrarlayacağız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Tbp.Kd.Yzb.Gökhan KOCAÇİFTÇİ tarafından kan parametreleriniz kaydedilecektir. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacaktır. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz ihtimamla korunacaktır.

Bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 (1-2 tüp) ml. kadar kan almamız gerekmektedir. Bu kandan çalışmada kullanılacak olan tetkikler çalışılacaktır. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmeyi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının kendisine iletilecektir.

İlaç kullanımı sırasında oluşabilecek yan etkiler: Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler doza bağımlı olarak ve daha çok tedavinin başlangıç evresinde görülebilir ve genellikle kendiliklerinden kaybolur. Söz konusu yan etkiler yine de giderilemezse tedavi durdurulur. Nadiren ürtiker, halsizlik, kilo kaybı ve ağızda madeni tat gibi belirtiler görülebilir. Çalışmamıza bu durumda bulunan hastalar dâhil edilmemiştir.

Yapılacak araştırmanın getireceği olası yararlar: Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide ya da bundan sonra polikliniğimizde size karşı davranışlarımızda herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Hastanın Beyanı

Sayın Tbp.Kd.Yzb.Gökhan KOCAÇİFTÇİ tarafından Gülhane Askeri Tıp Akademisi İç Hastalıkları Bilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin

sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, hangi araştırmacıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı :

Adres :

Tel. :

İmza :

Görüşme tanığı

Adı, soyadı :

Adres :

Tel. :

İmza :

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, ünvanı:

Adres :

Tel. :

İmza :

7. KAYNAKLAR

1. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Jan;26 Suppl 1:S5-20.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P; Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Nov; 26(11):3160-7.
3. Efendis S, Östensen C. Hormonal response and future treatment of NIDDM. *J Inter Med*. 1993;243:127-38.
4. De Fronza RA, Ferraini E, Simonsen DC. Fasting hyperglycemia in NIDDM: Contributions of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism*. 1989;38:387-95.
5. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 64:1169-73.
6. İmamoğlu S. Diabetes Mellitus. Ed. Dolar E, İç Hastalıkları, Nobel & Güneş Tıp Kitabevi İstanbul 2005;692-7.
7. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Diabetes Mellitus. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, 15. edisyon. Çev.ed: Sağlık Y. Nobel Tıp Kitabevleri 2004;2:2109-2138.
8. İlicin G, Biberöglü K, Süleymanler G, Ünal S, İç Hastalıkları, Güneş Kitapevi, 2003, S:2279-2291.
9. 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 Eng J Med*. 1993; 329:977-86.
10. Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation and product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* 41(1):26-9,1992.
11. Tip 2 diabet için taktikler *diabet dergisi* 1(2):43-48 Hekimler Yayın Birliği 1999
12. Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.

13. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP: Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med.* 254(1):32-44, 2003.
14. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1169-1173.
15. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto t, Westerbacka J, Sovijarvi A, Halavaara J, Yki-Jarvinen H: Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:3019-3022, 2002.
16. Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med.* 1987;317:350-357.
17. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nardi J Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 Feb;80(2):614-8
18. Erdoğan G: Diabetes Mellitusun tedavisi 1. Baskı Bilimsel Tıp Yayınevi Ankara 1997
19. Alberti KG, Gries FA, Jervell J, Krans HM: A desktop guide for the management of non-insulin dependent diabetes mellitus :An update .*Diabet Med.* 11(9):889-909, 1994
20. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency; early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Med.* 2001;110:99-105.
21. D'Angelo A, Selhub J. Homocysteine and thrombotic disease. *Blood.* 1997;90(1):1-11.
22. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician.* 2003;67(5):993-994.
23. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias, In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Section 2. Disorders of hematopoiesis, 15th ed. New York. McGraw-Hill Companies 2003;674-680.

24. Dündar S. Megaloblastik anemiler, İliçin G, Biberöğlu K, Süleymanlar G, Ünal S Editörler. İç Hastalıkları. Bölüm 10. Hematolojik hastalıklar, 2. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi 2003;1795-1799.
25. Linker CA. Blood, In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Editors. Current Medical Diagnosis and Treatment. 42nd ed. New York. McGraw-Hill Companies 2003;474-476.
26. Crayn, Elizabeth MD. Vitamin B12 deficiency; recognition and management. Primary Care Case Reviews. 2002;5(2):53-60.
27. Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report. Int J Psychiatry Med. 2002;32(2):215-220.
28. Buchman N, Mendelsson E, Lerner V, Kotler M. Delirium associated with vitamin B12 deficiency after pneumonia. Clin Neuropharmacol 1999;22(6):356-358.
29. Larner AJ. Missed diagnosis of vitamin B12 deficiency presenting with paraesthetic symptoms. Int J Clin Pract. 2002;56(5):377-378.
30. Pittock SJ, Payne TA, Harper CM. Reversible myelopathy in 34-year-old man with vitamin B12 deficiency. Mayo Clin Proc. 2002;77(3):291-294.
31. Yağcı M, Yamaç K, Acar K, et al. Gastric emptying in patients with vitamin B12 deficiency. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29(9):1125-1127.
32. Tamura A, Fujioka T, Nasu M. Relation of Helicobacter pylori infection to plasma vitamin B12, folic acid, and homocysteine levels in patients who underwent diagnostic coronary arteriography. Am J Gastroenterol. 2002;97(4):861-866.
33. Carmel R, Aurangzeb I, Qian D. Associations of food-cobalamin malabsorption with ethnic origin, age, Helicobacter pylori infection, and serum markers of gastritis. Am J Gastroenterol. 2001;96(1):63-70.
34. Avcı Z, Turul T, Aysun S, Ünal I. Involuntary movements and magnetic resonance imaging findings in infantile cobalamin. Pediatrics. 2003;112(3 Pt 1):684-6
35. Smolka V, Bekarek V, Hildkova E, et al. Metabolic complications and neurologic manifestations of vitamin B12 deficiency in children of vegetarian mothers. Cas Lek Cesk. 2001;140(23):732-735.

- 36.** Felmet K, Robins B, Tilford D, Hayflick SJ. Acute neurologic decompensation in an infant with cobalamin deficiency exposed to nitrous oxide. *J Pediatr.* 2000;137(3):427-428.
- 37.** Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med.* 1999;159:1289-1298.
- 38.** Finkelstein JD. Homocysteine: A history in progress. *Nutr Rev.* 2000;58:193-204.
- 39.** Erol MK, Keleş MS, Açıkkel M, Kocatürk H, Memişoğulları R, Bozkurt E, Gürlertop Y, Karakelleoğlu Ş. Akut koroner sendromda plazma homosistein düzeyi ile iskemik miyokardiyal hasarın ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001;29 (Özel ek): SB 74.
- 40.** Prasad K. Homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease. *Int J Angiol.* 1999;8:76-86.
- 41.** Stamm EB, Reynolds RD. Plasma total homocyst(e)ine may not be the most appropriate index for cardiovascular disease risk. *J Nutr.* 1999;129:1927-1930.
- 42.** Banerjee R, Evande R, Kabil O, Ojha S, Taoka S. Reaction mechanism and regulation of cystathionine beta-synthase. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1647(1-2):30-5.
- 43.** Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26:263-79.
- 44.** Miner SE, Evrovski J, Cole DEC. Clinical chemistry and molecular biology of homocysteine metabolism: an update. *Clin Biochem* 1997; 30(3):189-201.
- 45.** Okada E, Tohda G, Oida K, Kosaka S, Tada H, Takahashi S, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22:484-490.
- 46.** Rixsen NP, Rongen GA, Blom HJ, Russel FGM, Boers GH J, Smits P. Potential role for adenosine in the pathogenesis of the vascular complications of hyperhomocysteinemia. *Cardiovascular Research.* 2003;59:271-276.
- 47.** Rasmussen K, Moller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. *Ann Clin Biochem.* 2000;37:627-648.
- 48.** Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98:5-7.

49. De Jong SC, van den Berg M, Rauwerda JA, Stehouwer CDA. Hyperhomocysteinemia and atherothrombotic disease. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24:381-385.
50. Dardik R, Varon D, Tamarin I, Zivelin A, Salomon O, Shenkman B, Savion N. Homocysteine and Memişoğulları R. ve Akç ay F. 48 *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* oxidized low-density lipoprotein enhance platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions: distinct mechanisms of thrombogenic modulation. *Thromb Haemostasis* 2000;83:338-344.
51. Harker LA, Slichter SJ, Scott CR, Ross R. Homocystinemia. Vascular injury and arterial thrombosis. *N Engl J Med.* 1974;291:537-543.
52. Ohta A, Sitkovsky M. Role of G-protein-coupled receptors in down regulation of inflammation and protection from tissue damage. *Nature.* 2001;414:916-920.
53. Sajjadi FG, Takabayashi K, Foster AC, Domingo RC, Firestein GS. Inhibition of TNF- α expression by adenosine: role of A3 adenosine receptors. *J Immunol.* 1996;156:3435-3442.
54. Flamand N, Boudreault S, Picard S et al. Adenosine, a potent natural suppressor of arachidonic acid release and leukotriene biosynthesis in human neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2):S88-94.
55. Burnstock G. Purinergic signaling and vascular cell proliferation and death. *Atheroscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:364-373.
56. Tomkin GH, Hadden R, Weaver JA, Montgomery DA: Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J.* 2(5763):685–7, 1971
57. Caspary WF, Zavada I, Reimold W, Deuticke U, Emrich D, Willms B: Alterations of bile acid metabolism and B12 absorption in diabetics on biguanides. *Diabetologia* 13(3):187–93, 1977
58. Schafer G: Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological membranes. *Biochem Pharmacol* 25(18):2015–24, 1976
59. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care.* 2000;23:1227-1231.

60. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B₁₂ deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med.* 2006;166:1975–80.
61. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B₁₂ in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med.* 2003;254:455–63.
62. Pongchaidecha M, Srikusalanukul V, Chattananon A, Tanjariyaporn S. Effect of metformin on plasma homocysteine, vitamin B₁₂ and folic acid: a cross-sectional study in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai.* 2004;87:780–7.