



T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



BİRİNCİ BASAMAĞA BAŞVURAN HASTALARDA B12 VİTAMİN DÜZEYİNİN TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mustafa SAATÇI

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Şenay KOÇAKOĞLU**

ŞANLIURFA

2025

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BİRİNCİ BASAMAĞA BAŞVURAN HASTALARDA B12
VİTAMİN DÜZEYİNİN TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Mustafa SAATÇI

**AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr.Öğr.Üyesi Şenay KOÇAKOĞLU**

ŞANLIURFA

2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana desteğini esirgemeyen, çalışmamın hazırlanmasında bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Dursun Barut’a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tez çalışmamın her aşamasında sabrı ve hoşgörüsüyle bana yol gösterici olan değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Şenay Koçakoğlu’na, ve çok kıymetli görüşleriyle çalışmama katkıda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Fatma Zehra Ağan’a,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Sabır ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim kıymetli eşim Feyza’ya ve hayatımın en değerli armağanları olan sevgili çocuklarıma çok teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	1
ÖNSÖZ	2
SİMGELER VE KISALTMALAR	5
ÖZET	7
ABSTRACT	8
1.GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1.DiabetesMellitus	12
2.1.1. DM Epidemiyolojisi.....	12
2.1.2. DM Tanı Kriterleri	13
2.1.3. DM Sınıflaması	13
2.1.4. DM Komplikasyonları.....	14
2.1.5. DM Tedavisi	16
2.2. İnsülin Direnci.....	18
2.2.1. İnsülin Direnci Mekanizması.....	18
2.2.2. İnsülin Direnci Etyopatogenezi	19
2.2.3. İnsülin Direnci Klinik Özellikleri.....	19
2.2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri.....	19
2.3. Hiperlipidemi	20
2.3.1. Hiperlipidemi Tedavisi	20
2.4. B12 Vitamini.....	22
2.4.1. B12 Vitamin'nin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu	23
2.4.2. B12 Vitamin'nin Yapısı ve Fizyolojisi	23
2.4.3. B12 Vitamini Eksikliği	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28

4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER	59
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	60
TABLolar DİZİNİ.....	61
ETİK BEYAN.....	62
ÖZGÜNLÜK RAPORU.....	64
KABUL ve ONAY SAYFASI.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji

ADA: American Diabetes Association

APG: Açlık Plazma Glukozu

ASM: Aile Sağlığı Merkezleri'ne

CBC: Tam Kan Sayımı

DBK: Demir Bağlama Kapasitesi

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

HCT: Hematokrit

HEC: Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HGB: Hemoglobin

HHd: Hiperozmolar Hiperöglisemik Durum

HOMA-IR: Homeostaz Modeli Değerlendirme-İnsülin Direnci

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IR: İnsülin Direnci

KY: Kalp Yetmezliği

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

MCV: Ortalama Korpüsküler Hacim

MI: Miyokard İnfarktüsü

MMA: Metilmalonik Asit

MS: Metabolik Sendrom

NCCLS: Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAH: Periferik Arter Hastalığı

PKOS: Polikistik Over Sendromu

THF: Tetrahidrofolat

T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

TURDEP: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması

TyG: Trigliserid-Glukoz İndeksi

VKİ-BMI: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Birinci Basamağa Başvuran Hastalarda B12 Vitamin Düzeyinin Triglisericid Glukoz İndeksi ile İlişkisi

Amaç: İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 Diyabetes Mellitus gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Pek çok sistemin işleyişinde kilit rol oynayan B12 vitamini seviyelerindeki yetersizliğin insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir. İnsülin direnci ve B12 eksikliğinin birinci basamakta erkenden tanınması ve ideal şekilde tedavisi, morbidite ve mortalite oranlarının düşürülmesi bakımından önemlidir. Son yıllarda insülin direnci tespitinde, Triglisericid Glukoz (TyG) indeksi ucuz ve pratik bir yöntem olarak kabul görmüştür. Bu çalışmanın amacı, TyG indeksi ile serum vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve elde edilecek bulgularla aile hekimliği klinik pratiğine katkı sağlayacak öneriler geliştirmektir.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel, analitik, vaka-kontrol tipte planlanan bu araştırma, 01.01.2023-31.12.2024 tarihleri arasında Şanlıurfa merkez ilçelerine bağlı 24 No'lu Derviş Hoca, 14 No'lu Nihat Demirelli ve 7 No'lu Yenişehir Aile Sağlığı Merkezleri'ne kayıtlı olup sağlık hizmeti alan 18-65 yaş aralığındaki bireylerin katılımı ile gerçekleştirildi. B12 vitamini düzeyi 189 pg/ml'nin altında olan, diyabeti ve diğer ek hastalıkları olmayan bireyler vaka grubu; yaş ve cinsiyet açısından benzer, B12 düzeyi normal olan, diyabet ve diğer ek hastalıkları bulunmayan bireyler kontrol grubu olarak belirlendi. İnsülin direnci tespitinde TyG indeksi ($TyG = \ln(Açlık\ TG\ (mg/dl) \times Açlık\ Glukoz\ (mg/dl) / 2)$) kullanıldı. Bireylerin rutin kontrollerde yapılmış olan kan tetkiklerinden elde edilen B12 vitamini değerleri, hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) ve TyG indeksleri istatistik analize tabi tutulmuş ve sonuçlar vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır.

Bulgular: TyG indeks değer ortalamasının vaka grubunda kontrol grubuna göre ($p<0,001$) erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Vaka grubunda hesaplanan triglisericid değeri ortancası da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0,001$). TyG indeksi ile yaş ve VKİ arasında pozitif yönlü ($r:0,40$) B12 ile negatif yönlü orta düzeyde ($r:-0,25$) bir ilişki tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Bu çalışmanın bulguları, B12 vitamini eksikliğinin insülin direnci gelişimi için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Birinci basamakta B12 eksikliği olan bireylerde insülin direnci varlığı da akılda tutularak, erken tanıda pratik ve ucuz bir yöntem olan TyG indeksi insülin direnci taramasında kullanılabilir

Anahtar Kelimeler: Trigliserid Glukoz İndeksi, B12 Vitamini, İnsülin Direnci

ABSTRACT

The Relationship of Vitamin B12 Levels with Triglyceride Glucose Index In Patients Referred to Primary Care

Aim: Insulin resistance is a significant risk factor in the development of cardiovascular diseases and Type 2 Diabetes Mellitus. It is known that in sufficient levels of vitamin B12, which plays a key role in the functioning of many systems, is associated with insulin resistance. Early recognition and ideal treatment of insulin resistance and B12 deficiency at the primary care level are important for reducing morbidity and mortality rates. In recent years, the Triglyceride Glucose (TyG) index has been accepted as an inexpensive and practical method for detecting insulin resistance. The aim of this study is to investigate the relationship between the TyG index and serum vitamin B12 levels and to develop recommendations that will contribute to family medicine clinical practice based on the findings.

Material and Method: This cross-sectional, analytical, case-control study was planned to be conducted between January 1, 2023, and December 31, 2024, in the central districts of Şanlıurfa, specifically in the 24th Derviş Hoca, 14th Nihat Demirelli, and 7th Yenisehir Family Health Centers. In 2024, with the participation of individuals aged 18-65 who were registered and receiving health care services at the 24th Derviş Hoca, 14th Nihat Demirelli, and 7th Yenisehir Family Health Center affiliated with the central districts of Şanlıurfa. Individuals with vitamin B12 levels below 189 pg/ml, without diabetes or other

comorbidities, were defined as the case group; individuals with similar age and gender characteristics, normal B12 levels, and without diabetes or other comorbidities were defined as the control group. The TyG index ($TyG = \ln(\text{Fasting TG (mg/dl)} \times \text{Fasting Glucose (mg/dl)} / 2)$) was used to detect insulin resistance. Vitamin B12 values obtained from routine blood tests, calculated Body Mass Index (BMI), and TyG indices were subjected to statistical analysis, and the results were compared between the case and control groups.

Results: The findings of this study indicate that vitamin B12 deficiency is a risk factor for the development of insulin resistance. Considering that insulin resistance is present in individuals with B12 deficiency in the first stage, the TyG index, which is a practical and inexpensive method for early diagnosis, can be used in insulin resistance screening.

Conclusion: These findings confirm the relationship between vitamin B12 deficiency and insulin resistance and the hypothesis that TyG index can be used to screen for insulin resistance in individuals with B12 deficiency.

Key Words: Triglyceride Glucose Index, Vitamin B12, Insulin Resistance

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda ya da etkisinde yetersizlik sonucu gelişen ve hiperglisemi ile seyreden kronik bir metabolizma bozukluğudur. Dünya genelinde ciddi bir halk sağlığı sorunu olan DM, aynı zamanda önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır (1). 2021 yılı itibariyle küresel DM prevalansı %10,5 (536,6 milyon kişi) olarak tahmin edilmekte olup, bu oranın 2045 yılında %12,2'ye (783,2 milyon kişi) ulaşacağı öngörülmektedir (2). Türkiye'de de diyabet sıklığı giderek artmakta ve bu durum, önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmektedir (3). 1997-1998 yılları arasında gerçekleştirilen Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-1 (TURDEP-1)'e göre DM prevalansı %7,3 iken, 2010 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmasında bu oran %16,5'e yükselmiştir (4).

Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM), tüm DM vakalarının %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. T2DM'nin patogenezi karmaşık olup, insülin direnci (IR) ve buna bağlı olarak gelişen pankreas beta hücre disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir (5).

IR, kardiyovasküler hastalıklar ve T2DM gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Klinik pratikte IR, "sendrom X" ya da "metabolik sendrom (MS)" olarak adlandırılan bir tabloyla ilişkili olup, bu sendrom kardiyovasküler hastalık ve T2DM riskini artıran çok boyutlu bir faktörler grubunu temsil eder (6). Küresel ölçekte artan obezite prevalansı ile birlikte MS sıklığı da artmaktadır (7,8).

İnsülin direnci, eksojen veya endojen insülinin glukoz alımı ve kullanımındaki etkinliğinin azalmasıyla tanımlanır (9,10). IR'nin erken dönemde saptanması, olası komplikasyonların önlenmesi ve tedavinin zamanında başlanabilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Hiperinsülinemik öglisemik klemp (HEC) testi, IR değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilse de yönteminin karmaşıklığı nedeniyle bu test yalnızca

sınırlı sayıda araştırmada kullanılabilmektedir. Klinik kullanım açısından daha pratik ve geçerliliği kanıtlanmış bir alternatif ise Homeostaz Modeli Değerlendirme-İnsülin Direnci (HOMA-IR) yöntemidir. HOMA-IR, açlık insülini ($\mu\text{U/mL}$) ve açlık plazma glukozu (mmol/L) değerlerine dayalı olarak şu şekilde hesaplanır: $[\text{açlık insülini} \times \text{açlık glukozu}] / 22,5$ (11,12).

Ancak insülin düzeyi ölçümünü gerektiren bu yöntemler, yaygın toplum taramaları için maliyet ve erişilebilirlik açısından sınırlayıcı olabilir. Bu nedenle, HOMA-IR ile korelasyon gösterdiği bildirilen ve daha basit bir yöntem olan Trigliserid-Glukoz (TyG) indeksi önerilmektedir. TyG indeksi, açlık trigliserid (mg/dL) ve açlık glukoz (mg/dL) düzeyleri kullanılarak şu formülle hesaplanır: $\ln [\text{trigliserid} \times \text{glukoz} / 2]$. Bu yaklaşım, özellikle kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde pratik bir alternatif olarak değerlendirilmektedir (8).

Vitamin B12, DNA sentezi, sağlıklı hematopoez ve nörolojik işlevlerin sürdürülebilmesi için gerekli, suda çözünebilir bir vitamindir. Eksikliğinde genellikle hematolojik ve nörobilişsel bozukluklar ortaya çıkmaktadır (13). Ayrıca B12 vitamini, DNA bazlarının ve bazı nörotransmitterlerin sentezinde görev alır, kas, kemik ve epitel dokuların yenilenmesinde ve yağ asitlerinin enerjiye dönüşümünde rol oynar (14,15). Literatürde B12 eksikliğinin insülin direnci, DM ve obezite ile ilişkili olduğu, ayrıca B12 takviyesinin bu durumlar üzerinde olumlu etkiler sağlayabileceği gösterilmiştir (15). Ayrıca, T2DM hastalarında B12 eksikliğinin periferik nöropati ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir (16). Bu eksikliğin başlıca nedenlerinden biri metformin kullanımı olsa da metformin kullanmayan diyabetik bireylerde de B12 eksikliği görülebilmektedir (17,18).

Bu çalışmanın amacı, birinci basamak sağlık hizmetlerinde insülin direncini tespit etmek için kullanılan ucuz ve pratik bir yöntem olan TyG indeksi ile serum vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

DM, prevalansı giderek artan ve 21. yüzyılın önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelen yaygın ve potansiyel olarak yıkıcı bir metabolik hastalıktır (19). DM'ye bağlı komplikasyonlar arasında koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler; nefropati, retinopati ve nöropati gibi mikrovasküler durumlar yer almaktadır (20,21).

2.1.1. DM Epidemiyolojisi

Dünya genelinde DM prevalansı 1980'den 2014'e kadar dört kat artarak 422 milyona ulaşmıştır. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) verilerine göre, 2019 yılı itibariyle küresel DM prevalansı %9,3 (463 milyon kişi) olup, bu sayının 2030 yılında %10,2'ye (578 milyon), 2045 yılında ise %10,9'a (700 milyon) ulaşacağı öngörülmektedir. Ayrıca, her üç DM hastasından birine tanı konulmamış olduğu tahmin edilmektedir; bu da yaklaşık 232 milyon kişinin hastalığından habersiz olduğu anlamına gelir (22).

2019 yılında küresel bozulmuş glukoz toleransı (IGT) prevalansı %7,5 (374 milyon kişi) olarak saptanmış; bu oranın 2030'da %8,0'a (454 milyon kişi), 2045'te ise %8,6'ya (548 milyon kişi) çıkacağı tahmin edilmektedir (23).

Türkiye'de de benzer şekilde DM prevalansı artmaktadır (3). 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında DM prevalansı %7,3 olarak belirlenmiştir. Kadınlarda ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda sıklığın daha yüksek olduğu, artan vücut kitle indeksi (VKİ) ve bel-kalça oranının diyabet riskini artırdığı saptanmıştır (4). TURDEP-II çalışmasıyla (2010) bu oran %16,5'e yükselmiştir. Bu çalışmada da DM prevalansı kadınlarda daha yüksek bulunmuş, kadınlarda yaş, bel çevresi, hipertansiyon, VKİ, düşük eğitim düzeyi ve yaşam ortamı; erkeklerde ise yaş, VKİ ve hipertansiyon DM ile anlamlı ilişki göstermiştir (24).

2020 yılında Türkiye'de DM tanılı bireylerle yapılan bir çalışmada hastaların %98,5'inde en az bir komorbidite bulunduğu; en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon

(%84,9), hiperlipidemi (%65,6), obezite (%54,4), diyabetik nefropati (%36,6), retinopati (%18,5), koroner arter hastalığı (%22,8) ve inme (%4,8) olduğu belirlenmiştir (3).

2.1.2. DM Tanı Kriterleri

Tanıda temel laboratuvar göstergeleri açlık plazma glukozu (APG), oral glukoz tolerans testi (OGTT), rastgele plazma glukozu ve HbA1c düzeyidir. Tanı kriterleri, 2024 yılı IDF raporuna göre güncellenmiş olup, özellikle OGTT’de 1. saat glukoz düzeyleri de tanı algoritmasına eklenmiştir (25). Tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:

Tablo 2. 1.DMve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri(25).

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG	Ara Hiperglisemi ^A
APG (≥8 sa. açlıkta)	≥126 mg/dL	100-125 mg/dL ^B	<100 mg/dL	100-125 mg/dL	-	
OGTT 2. Sa. PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dL	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL	-	
OGTT 1. Sa. PG (75 g glukoz)	≥209 mg/dL ^A					≥155 mg/dL ^A
Rastgele PG	≥200 mg/dL + Diyabet semptomları	-	-	-	-	
HbA1c ^C	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-47 mmol/mol)	

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dL' olarak ölçülür. 'DM' tanısı için tipik DM semptomlarının varlığında APG, OGTT ile 2. saat PG, HbA1c ve rastgele PG gibi dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. ^A 2024 IDF durum raporunda, 75 g glukoz ile OGTT’de 1. saat PG ≥ 155 mg/dL olması "ara hiperglisemi"; 1. saat PG ≥ 209 mg/dL olması ise ikinci bir test ile doğrulandığı takdirde DM olarak tanımlanmıştır. ^B DSÖ tarafından BAG kesim değerleri 110-125 mg/dL arasında tanımlanmaktadır. ^C Standardize metodlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.sa. PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1c: Glikozillenmiş hemoglobin HbA1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, YRG: Yüksek risk grubu

2.1.3. DM Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2019 yılı sınıflamasına göre DM, aşağıdaki gruplara ayrılmaktadır (25):

-Tip 1 DM

-Tip 2 DM

-Hibrid formlar

-Diğer spesifik tipler (monojenik, ekzokrin pankreas hastalıkları, endokrin bozukluklar vb.)

-Gebelikte ortaya çıkan hiperglisemi (gestasyonel diyabet) (25).

2.1.3.1. Diyabetes Mellitus Tip-1

Tip 1 DM, insülin eksikliğiyle karakterize bir durumdur. Vakaların yaklaşık %90'ı otoimmün, %10'u ise non-otoimmün etyolojilidir. Genetik yatkınlığı olan bireylerde viral enfeksiyonlar, toksinler ve stres gibi çevresel tetikleyiciler otoimmün süreci başlatabilir. Klinik semptomlar genellikle hızlı başlar ve insülin tedavisi tüm hastalar için gereklidir (25).

2.1.3.2. Tip-2 Diabetes Mellitus

T2DM, DM vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur ve genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkileşimiyle ortaya çıkar. Değiştirilebilir risk faktörleri arasında obezite, sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite ve sigara kullanımı yer alırken; değiştirilemeyen risk faktörleri yaş, genetik ve cinsiyet gibi unsurlardır (26).

T2DM'nin başlıca patofizyolojik mekanizmaları şunlardır:

-İnsülin direnci (özellikle kas ve yağ dokusunda)

-Pankreatik beta hücre disfonksiyonu

-Artmış hepatik glukoz üretimi (şafak fenomeni)

-İnkretin hormon yetersizliği

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının da T2DM ve obezite ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (25-27).

2.1.4. DM Komplikasyonları

Tip 1 ve Tip 2 diyabetin en önemli sonuçlarından biri komplikasyonlardır. T2DM'li bireylerin yaklaşık %25'inde tanı anında en az bir komplikasyon bulunmaktadır. Bu komplikasyonlar, yaşam kalitesinde azalmaya ve mortalite oranlarında artışa neden olmaktadır (28,29). DM'ye bağlı komplikasyonlar, akut ve kronik olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir (25).

2.1.4.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetik Ketoasidoz (DKA): Genellikle Tip 1 DM hastalarında görülen, ancak Tip 2 DM'li bireylerde de stres durumlarında ortaya çıkabilen, hiperglisemi, asidoz ve ketonemi ile karakterize, potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir metabolik bozukluktur (25).

Hiperozmolar Hiperglisemik Durum (HHD): Plazma glukozu ve serum ozmolaritesinin aşırı artışı ile seyreden, ancak ketonemi ve asidozun olmadığı bir tablodur. Genellikle tanı almamış Tip 2 DM hastalarında görülür ve mortalitesi yüksektir (25).

Laktik Asidoz: Dokulara yeterli oksijenin ulaşmaması sonucu gelişen, ağır bir metabolik asidozdur. Genellikle ciddi sistemik hastalıkların seyrinde ortaya çıkar (25).

Hipoglisemi: DM hastalarında en sık görülen akut komplikasyonlardan biridir. Plazma glukoz düzeyinin <70 mg/dL olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Adrenerjik belirtiler (anksiyete, çarpıntı, soğuk terleme) ve nöroglükopenik belirtiler (konfüzyon, baş dönmesi, konuşma bozukluğu) ile seyredebilir. Ciddi hipoglisemi durumları bilinç kaybı ve konvülsiyonlara neden olabilir (25).

2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar

Kronik komplikasyonlar, mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) ve makrovasküler (koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (30).

2.1.4.2.1. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati: Diyabetik bireylerin yaklaşık %25'inde gelişir ve gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir. Klinik olarak ödem, hipertansiyon, proteinüri ve ilerleyici böbrek fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Patolojik bulgular arasında glomerüler bazal membran kalınlaşması ve mezangial matriks artışı yer alır. Mikroalbuminüri'nin erken tanısı, tedaviye yön vermede önemlidir (31-33).

Diyabetik Nöropati: DM'ye bağlı periferik nöropati, diyabetik bireylerin %50'sine kadarında görülür ve dünya genelinde nöropatinin en yaygın nedenidir. Semptomlar genellikle distal simetrik polinöropati şeklindedir ve karıncalanma, yanma, güçsüzlük ve

his kaybı ile karakterizedir. Hiperglisemi, mikrovasküler hasar, oksidatif stres ve otoimmünite nöropatinin gelişiminde rol oynar (34,35).

Diyabetik Retinopati: Körlüğün en yaygın nedenlerinden biridir. Diyabetik maküler ödem ve proliferatif retinopati gibi alt tipleri bulunmaktadır. Kan basıncı ve glisemik kontrolün bozuk olması, retinopati gelişimini ve ilerlemesini hızlandırır (36).

2.1.4.2.2. Makrovasküler Komplikasyonlar

Kardiyovasküler Hastalıklar: DM'li bireylerde en sık ölüm nedenidir. Tip 1 DM'de ölümlerin %44'ü, Tip 2 DM'de ise %52'si kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır. Ateroskleroz, diyabetik kardiyomiyopati ve otonom nöropati gibi birçok mekanizma bu süreçte rol oynamaktadır. Tip 2 DM hastalarının kardiyovasküler ölüm riski, sağlıklı bireylere göre 2–6 kat daha fazladır (37).

Periferik Arter Hastalığı (PAH): Diyabetik bireylerde, özellikle alt ekstremitelerde daha erken yaşta ve hızlı seyirli olarak görülmektedir. Sıklıkla asemptomatiktir ve ilerlediğinde amputasyon riski oluşturur. LDL oksidasyonu, glikasyon ürünleri ve endotel disfonksiyonu patofizyoloji de etkilidir (38).

Serebrovasküler Hastalık: DM, iskemik inme için majör risk faktörüdür. Diyabetik bireylerde laküner infarkt, sessiz inme ve vasküler demans görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca hipoglisemi, amiloid birikimi ve vasküler sertlik Alzheimer riskini de artırabilmektedir (39).

2.1.5. DM Tedavisi

DM tedavisinin temelini, her evrede uygulanan yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır. Bu değişiklikler yalnızca glisemik kontrolü sağlamakla kalmaz; aynı zamanda diyabete eşlik eden hipertansiyon, dislipidemi ve obezite gibi kardiyometabolik risk faktörlerini de olumlu yönde etkiler. Tedavinin ilk aşamasında, 6 ay içerisinde %5–10 oranında kilo kaybı hedeflenmektedir (40).

Beslenme: American Diabetes Association (ADA), günlük kalorisinin %45–65'inin karbonhidratlardan, %25–35'inin yağlardan (bunun en fazla %7'si doymuş yağ) ve %10–35'inin ise proteinden sağlanmasını önermektedir. Özellikle karbonhidrat alımının kısıtlanması, kalori kontrolü ve doymamış yağ tüketiminin artırılması, HDL kolesterol

düzeylerinin yükselmesine ve kilo kontrolüne katkı sağlar. Ayrıca diyabetli bireylerde glisemik indeksi düşük gıdaların tüketilmesi, postprandiyal glukoz artışlarını azaltır. Nefropati gelişen hastalarda protein alımı da sınırlandırılmalıdır (41).

Fiziksel aktivite: Diyabetli bireylere haftada en az 150 dakika orta şiddette aerobik egzersiz (örneğin tempolu yürüyüş) önerilir. Egzersiz günleri ardışık olmamalı, haftanın en az 3 günü egzersiz yapılmalıdır. Egzersiz, insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolü iyileştirir (25).

Farmakolojik tedavi: T2DM tedavisinde ilaçlar iki ana gruba ayrılır: oral antidiyabetikler ve enjeksiyon yoluyla uygulanan ilaçlar (insülin ve GLP-1 analogları). İlk basamakta genellikle metformin tercih edilir. Gerektiğinde diğer oral ajanlarla veya insülinle kombine edilerek tedaviye devam edilir (42).

Ülkemizde kullanımda olan başlıca antihiperglisemik ilaç grupları şunlardır:

- Biguanidler (örneğin metformin)
- İnsülin sekretagogları (sülfonilüreler, meglitinidler)
- Tiazolidindionlar
- İnkretin bazlı tedaviler (GLP-1 agonistleri, DPP-4 inhibitörleri)
- SGLT2 inhibitörleri
- Alfa-glukozidaz inhibitörleri

İnsülin Tedavisi: İnsülin, özellikle beta hücre fonksiyonunun azaldığı ve oral ajanların yeterli olmadığı durumlarda tercih edilir. İnsülin preparatları etki sürelerine göre sınıflandırılır:

- Kısa ve çok hızlı etkili: Regüler, aspart, lispro, glulisin
- Orta etkili: NPH
- Uzun ve çok uzun etkili: Glargin U-100, Glargin U-300, Detemir

İnsülin tedavisinin başlangıcı, bireysel gereksinimlere göre belirlenmeli ve hipoglisemi riski, yaşam tarzı ve tedaviye uyum faktörleri dikkate alınarak düzenlenmelidir (25,40).

2.2. İnsülin Direnci

İnsülin, karaciğerde glukoneogenez ve glikojenoliz süreçlerini inhibe ederek glukoz üretimini azaltır; ayrıca kas ve yağ dokusunda glukozun hücre içine alımını kolaylaştırarak enerji üretimini destekler. İnsülin direnci (İR), bu etkilerin azalması ya da kaybolmasıyla karakterize bir durumdur. Bu durumda plazma glukoz düzeyi artar, insülin salınımı tetiklenir ve genellikle hiperglisemiyle birlikte hiperinsülinemi görülür. Bu tablo, İR'nin en önemli göstergelerindendir (43).

İR, abdominal obezite ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Genetik yatkınlık, sedanter yaşam tarzı ve yüksek kalorili diyet gibi çevresel faktörler İR gelişimini tetikleyebilir (44,45). İR, obezite, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi durumlarla güçlü bir ilişki içerisindedir. Sağlıklı bireylerde %25 oranında görülürken, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda %60, T2DM hastalarında ise %60–75 oranında İR tespit edilmektedir (46).

2.2.1. İnsülin Direnci Mekanizması

İR, hücre düzeyinde insülinin etkisine karşı duyarlılığın azalmasıyla gelişir. Başlıca üç düzeyde mekanizma tanımlanmıştır (47):

2.2.1.1. Pre-reseptör nedenler

Anormal insülin molekülleri, insülin antikorumları veya insülinin reseptöre ulaşmasını engelleyen dolaşım faktörler bu gruba girer. Örneğin, büyüme hormonu, glukagon, kortizol ve serbest yağ asitleri insülinin etkisini antagonize edebilir. Ayrıca iskelet kası perfüzyonundaki bozukluklar da insülinin etkisini azaltabilir (43,48).

2.2.1.2. Reseptöre ait nedenler

İnsülin reseptörü iki alt birimden oluşur: α (dış) ve β (iç). İnsülin α birime bağlanarak β birimi üzerinden sinyal iletimini başlatır. Reseptör sayısında azalma, yapısal bozukluklar veya reseptöre karşı antikorumların varlığı, insülinin etkisini engelleyebilir (49).

2.2.1.3. Post-reseptör nedenler

Günümüzde İR'nin gelişiminde en büyük etkenin post-reseptör düzeydeki bozukluklar olduğu düşünülmektedir. Bu bozukluklar arasında sinyal iletim kusurları, glikoz taşıyıcılarının (özellikle GLUT-4) ekspresyonundaki azalma, glikojen sentetaz enzimi aktivitesindeki defektler ve fosforilasyon bozuklukları yer alır(50,51).

2.2.2. İnsülin Direnci Etyopatogenezi

İR'nin gelişiminde hem kalıtsal hem de edinilmiş faktörler rol oynar. Obezite, yaşlanma, fiziksel inaktivite, sağlıksız beslenme, yüksek sodyum alımı, bazı ilaçlar (glukokortikoidler, proteaz inhibitörleri, antipsikotikler) edinilmiş nedenler arasında yer alırken; kalıtsal nedenler arasında miyotonik distrofi, Alström sendromu, Rabson-Mendenhall sendromu ve lipodistrofiler bulunmaktadır (52).

2.2.3. İnsülin Direnci Klinik Özellikleri

İR genellikle asemptomatik seyreder. Ancak ilişkili olduğu hastalıklar sayesinde dolaylı olarak saptanabilir. T2DM ve metabolik sendrom en sık eşlik eden durumlardır. Bunun yanında: Hipertansiyon, Polikistik over sendromu (PKOS), Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Dislipidemi, Ürik asit metabolizmasında bozukluk, İnflamasyon (CRP artışı, lökositoz), Endotel disfonksiyonu, Prokoagülan durumlar (fibrinojen artışı, PAI-1 artışı) gibi metabolik anomalilerle de ilişkili olduğu bilinmektedir (53,54).

2.2.4. İnsülin Direnci Ölçüm Yöntemleri

Altın standart yöntem hiperinsülinemiköglisemikklemp (HEC) testidir(55). Ancak bu yöntem pahalı, zaman alıcı ve klinik uygulamada sınırlı kullanılabilirliğe sahiptir. Bu nedenle pratikte aşağıdaki yöntemler tercih edilmektedir:

-HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment):

$\text{Açlık insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{Açlık glukozu (mmol/L)} / 22,5$

-QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)

-TyG indeksi (Triglyceride-Glucose Index)

-Trigliserid / HDL oranı (56,57).

2.2.4.1. Trigliserid Glukoz İndeksi (TyG)

TyG indeksi, 2008 yılında insülin direncini tahmin etmek amacıyla geliştirilmiş bir parametredir ve açlık trigliserid ile glukoz düzeylerine dayalı $\ln [\text{Trigliserid (mg/dL)} \times \text{Glukoz (mg/dL)}] / 2$ formülü ile hesaplanır (58-60).

HOMA-IR ile yüksek korelasyon göstermesi, insülin düzeyine gerek duyulmaması ve pratik olması nedeniyle özellikle kaynak kısıtlı ortamlarda tercih edilen bir parametredir. TyG indeksinin T2DM, metabolik sendrom, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve arteriyel sertlik gibi durumlarla pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (58-60).

2.3. Hiperlipidemi

Hiperlipidemi, vücutta lipid seviyelerinin normal sınırların üzerine çıkmasıyla karakterize edilen bir metabolik bozukluktur. Genetik ve çevresel etkenlerin rol oynadığı bu durum, global ölçekte özellikle Batı toplumlarında yaygın olarak görülmektedir. Hiperlipidemi; LDL kolesterol, toplam kolesterol, trigliserid seviyeleri veya lipoprotein seviyelerinin genel popülasyonun %90 persentilinin üzerinde; HDL kolesterol seviyesinin ise %10 persentilin altında olması ile tanımlanabilir (61,62).

Lipitler, hücre zarlarının yapısında görev almakla birlikte enerji üretimi ve hormonal sinyalizasyon gibi birçok fizyolojik süreçte de rol oynar. Kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL ve apolipoproteinler gibi farklı lipid alt grupları, kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde önemli biyobelirteçlerdir (63).

Son yıllarda azalan fiziksel aktivite, yüksek enerjili ve yağ içeriği yüksek diyetler ile hiperlipidemi prevalansı artış göstermektedir (64). LDL kolesterol seviyesinin yüksek olması, aterosklerotik plak oluşumuna ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin hazırlar. Buna karşılık, HDL kolesterol düzeyinin yüksek olması aterosklerotik riskin azalmasına katkıda bulunur (61).

2.3.1. Hiperlipidemi Tedavisi

Tedavi, yaşam tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde farmakolojik yaklaşımları kapsar. Risk düzeyine göre bireyselleştirilmiş bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Amerikan

Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) kılavuzları, ≥ 20 yaş bireylerde 5 yılda bir lipid profilinin değerlendirilmesini önermektedir (65).

Lipid ölçümleri yapılmadan önce 9–12 saatlik açlık gereklidir; bu süre zarfında sadece su tüketimi serbesttir (66).

Tablo 2. 2. Plazma Lipidlerinin Hedef Değerleri (66)

Plazma Lipidleri	İdeal Aralık (mg/dL)
Toplam Kolesterol	<200
Düşük Yoğunluklu lipoprotein (LDL)	<100
Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL)	40-60
Trigliserid	<150

2.3.1.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Beslenme tedavisinin iki aşamalı yaklaşımı önerilmektedir:

1. Aşama: Günlük kolesterol alımı ≤ 300 mg, doymuş yağlar toplam enerjinin %10'u, toplam yağ tüketimi ise %30 ile sınırlandırılır.
2. Aşama: Hedefe ulaşılamazsa kolesterol ≤ 200 mg, doymuş yağlar ise toplam enerjinin %7'sinin altına indirilir.

Fiziksel aktivite, trigliserit düzeyini anlamlı şekilde düşürürken, LDL kolesterol ve total kolesterolü de ılımlı düzeyde azaltır. Diyet ve egzersiz kombinasyonu, obez bireylerde kan basıncı, glukoz regülasyonu ve lipid profilini iyileştirir. Alkol tüketiminin sınırlandırılması da trigliserid düzeylerinin kontrolü açısından önemlidir (64,67,68).

Eğer yaşam tarzı değişiklikleri ile hedef düzeylere ulaşılamazsa, farmakolojik tedavi gündeme gelir. Özellikle diyabetli ve obez bireylerde kombine yaklaşım önerilmektedir (64).

2.3.1.2. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi; primer hiperlipidemilerde doğrudan lipid düşürücü ilaçlarla, sekonder hiperlipidemilerde ise altta yatan hastalığın tedavisi ile gerçekleştirilir.

Statinler, LDL kolesterol düşürmede birincil tercih olarak öne çıkmaktadır. İlaç seçiminde hastanın kardiyovasküler risk düzeyi, lipid profili ve komorbid durumları göz önünde bulundurulmalıdır (64).

Başlıca ilaç grupları:

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler): LDL düşürücü etkileri kanıtlanmış, mortaliteyi azaltan birincil ilaç grubudur. Örnekler: atorvastatin, simvastatin, pravastatin (69,70).

Fibratlar: Trigliseridi düşürür, HDL'yi hafif yükseltir. Fenofibrat, gemfibrozil ve bezafibrat bu gruptadır (71,72).

Safra asidi bağlayıcı reçineler: Kolestiramin ve kolestipol, safra asitlerini bağlayarak kolesterolün geri emilimini engeller (73).

Niasin (Nikotinik Asit): VLDL ve LDL'yi düşürürken HDL'yi artırır; ancak yan etkileri nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır (70,74).

Ezetimib: Kolesterol emilimini inhibe ederek LDL'yi azaltır; genellikle statinlerle kombine kullanılır (70).

2.4. B12 Vitamini

Vitamin B12, insan vücudunda sentezlenemeyip dışarıdan alınması elzem olan bir vitamindir. B12 vitamini ve folat, DNA sentezi ve metil transferinde görev yapan önemli mikronutrientlerdir (75). Bu vitaminlerin eksikliği durumunda, özellikle hızlı hücre bölünmesi ve yenilenme gösteren dokular olumsuz etkilenir. Bu nedenle, büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu çocukluk ve ergenlik dönemlerinde bu vitaminlerin eksikliğine bağlı sağlık sorunları daha yaygın görülmektedir (76).

Önemli B12 vitamini kaynakları et, süt ürünleri, yumurta, karaciğer ve istiridyedir. Birçok kahvaltılık gevrek, B12 vitamini ile güçlendirilmiştir. Hayvansal ürünler veya ilave B12 vitamini içeren bitkisel ürünler hariç, bitkiler B12 vitamini kaynağı değildir (75).

'National enstitutes of Health' tarafından önerilen B12 vitamini ihtiyacı, küçük bebeklerde günde 0,4 mcg, yetişkinlerde günde 2,4 mcg'ye kadar değişmektedir. Ayrıca hamilelik ve emzirme döneminde ihtiyaç artmaktadır. Genel bir diyet, genellikle yeterli

miktarda B12 vitamini sağlar; ancak vegan ya da sıkı vejetaryen beslenen kişilerde B12 vitamini alımı yetersiz olabilir, bu yüzden takviye yapılması önerilir (75).

2.4.1. B12 Vitamini'nin Emilimi, Depolanması ve Eliminasyonu

Midenin asidik ortamı, besine bağlı olan B12 vitamininin parçalanmasını kolaylaştırır. Serbest bırakıldıktan sonra, B12 vitamini hemen haptokorrin (transkobalamin I) tarafından bağlanır ve duodenumdaki kompleksin proteolitik bölünmesine kadar bağlı kalır (77). Midedeki paryetal hücreler tarafından salgılanan intrinsik faktör, duodenumda B12 vitaminine bağlanarak bir kompleks oluşturur. Bu B12-intrinsik faktör kompleksi, terminal ileumda B12 vitamininin emilimini destekler. Emilim gerçekleştikten sonra, B12 vitamini transkobalaminII'ye bağlanarak vücutta taşınır. Vitamin B12-transkobalamin II kompleksine holotranskobalamin adı verilir. Bu form, vitamin B12'nin dokularca alınıp kullanılabilen aktif formudur. Bu adımlardan birinin veya herhangi bir kombinasyonunun kesintiye uğraması, kişide vitamin B12 eksikliğinin gelişme riskini beraberinde getirir (78).

Günlük B12 vitamini ihtiyacı yaklaşık 2,5 mikrogram kadardır. Vitamin B12'nin yaklaşık olarak yarısı karaciğerde depolanmaktadır. Böbrek dokusunda da konsantrasyonu yüksektir. Günlük B12 ihtiyacı, karaciğerden ve diğer dokularda saklanan B12 vitamini depolarından karşılanır. Başlıca safra yoluyla elimine edilir. Az miktarda idrar ile atılımı da mevcuttur. Safra yolu ile bağırsaklara atılan ve geri emilmeyen B12 vitamini gaita ile dışarıya atılır (79).

2.4.2. B12 Vitamin'inin Yapısı ve Fizyolojisi

B12 vitamininin; hidroskobalamin, siyanokobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin olmak üzere başlıca dört metaboliti mevcuttur. Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin, B12 vitamininin dokulardaki aktif metabolitleridir ve vücutta iki ana enzim yolunda kofaktör görevi üstlenirler (79).

B12 vitamini, fizyolojik etkilerinin büyük kısmını homosistein-metiyonin döngüsüne katkısı yoluyla gösterir; homosisteini metiyonine çeviren metiyoninsentaz enziminin işlevi için bir kofaktör olarak görev yapar. Bu reaksiyonun bir yan ürünü olarak metil-tetrahidrofolat, DNA'nın pirimidin bazlarının sentezinde kullanılan tetrahidrofolata (THF) dönüştürülür. B12 eksikliğinde homosistein metiyonine dönüştürülemez ve bu nedenle metil-THF, THF'ye dönüştürülemez. Sonuç olarak, homosistein seviyeleri yükselir

ve pirimidin bazlarının sentezi aksar; bu da DNA sentezinde yavaşlamaya ve megaloblastik anemiye yol açar. Anemi, B12 eksikliği olan hastalarda sıklıkla yorgunluk ve solgunluk gibi belirtilere neden olur. Megaloblastik anemiye ayrıca düşük lökosit ve trombosit sayıları eşlik edebilir, retikülosit sayısı normal veya düşük düzeyde olabilir ve makroovalositler ile hipersegmente nötrofiller görülebilir (79).

Ayrıca, B12 vitamini, metilmalonil-CoA'yı süksinil-CoA'ya çeviren metilmalonil-CoA mutaz enziminin de kofaktörüdür. B12 eksikliği durumunda bu dönüşüm gerçekleşemediği için metilmalonik asit (MMA) düzeyleri artar. Yüksek homosistein ve MMA seviyelerinin, bu hastalarda görülen nöropati ve ataksi gibi nörolojik sorunlara ve miyelin hasarına yol açtığı düşünülmektedir. Miyelin hasarı sonucunda derin duyu kaybı, ataksi, periferik nöropati ve bunama gelişebilir (80).

2.4.3. B12 Vitamini Eksikliği

Epidemiyolojik araştırmalar, kobalamin eksikliğinin %5 ile %60 arasında değişen oranlarda görülebildiğini ve yaşla birlikte artış gösterdiğini vurgulamaktadır (81,82). Ülkemizde, Ankara'da aile hekimliği polikliniklerine başvuru nedenlerinin incelendiği bir çalışmada, B12 vitamini eksikliği sekizinci sırada yer almış ve bu durum, B12 eksikliğinin yaygın bir sağlık sorunu olmaya devam ettiğini göstermektedir (79,83).

Sebzelerde çok az miktarda bulunduğu için özellikle vejetaryen diyetle beslenenlerde B12 vitamini eksikliği sık görülür. Ayrıca, mide fonksiyonlarındaki bozukluklar, intrinsik faktör eksikliği, mide asidini azaltan ilaçların kullanımı (proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri) ve ileumdaki emilimi etkileyen durumlar (örneğin metformin, kolestiramin ve kolşisin gibi ilaçlar veya paraziter hastalıklar) da B12 emiliminde sorunlara yol açarak eksikliğe sebep olabilir (84,85).

B12 vitamini eksikliği, DNA sentezindeki bozukluk nedeniyle megaloblastik anemiye yol açar. Bu anemi, makrositoz, bilirubin ve laktat dehidrogenaz düzeylerinde artış, düşük lökosit ve trombosit sayıları, düşük veya normal retikülosit sayıları, makroovalositler ve hipersegmentli nötrofiller ile kendini gösterebilir (85). Eritrosit hacmindeki artış, beraberinde demir eksikliği anemisi veya talasemi olduğunda sınırlanabilir (86).

B12 eksikliği, miyelin sentez kusuruna bağlı olarak dorsal ve laterale kortikospinal yollarda dejenerasyona neden olabilir; bu da kollar ve bacaklarda simetrik ataksi, kuvvet

kaybı, spastisite, klonusun yanı sıra kişilik değışiklikleri, huzursuzluk, demans, hafıza kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı ile tat, koku ve görme duyularında bozukluklara yol açabilir (87).

B12 vitamini eksikliği; depresyon ve psikoz gibi ciddi psikiyatrik tablolara yol açabileceğı gibi miyokard enfarktüsü ve kardiyak şok gibi ölüm riski yüksek durumların gelişme riskini de artırabilir (78). Ortostatik hipotansiyon, impotans, idrar retansiyonu, kabızlık, ishal, atrofik glossit ve ağrılı, düz, kırmızı bir dil de eksiklik belirtileri arasında yer alabilir (86).

B12 eksikliğinin DNA sentezindeki bozulma nedeniyle infertilite ile ilişkili olabileceğı öne sürülmüştür. Ayrıca, bazı çalışmalar B12 eksikliğinin nöral tüp defektleri, yarı damak ve yarı dudak gibi kalıtsal anomalilerle bağlantılı olabileceğini göstermiştir. Son dönemdeki araştırmalarda B12 eksikliği ile obezite sıklığı arasında bir ilişki olduğu ve B12 vitamini ile HDL düzeyi arasında pozitif, trigliserid düzeyi ile ise negatif bir korelasyon bulunduğu, B12 takviyesi alan bireylerde trigliserid seviyelerinin düştüğü belirtilmiştir (79).

Periferik sinir sistemi için gerekli olan B12 vitamini eksikliği, T2DM hastalarında periferik nöropati ile ilişkilendirilebilir. Çeşitli çalışmalarda, T2DM'li hastalarda B12 eksikliği prevalansının arttığı görülmüş, bu eksikliğin metformin kullanımı ile ilişkilendirilebileceğı öne sürülmüştür; ancak metformin kullanmayan DM'li bireylerde de B12 eksikliğine rastlanmıştır (16-18,88).

2.4.3.1. Tanısı

B12 eksikliğinden şüphelenilen hastalarda, ilk laboratuvar testleri periferik yayma, serum B12 ve folat düzeyleri ile tam kan sayımı (CBC) içermelidir. İlk testlerden sonra tanı hala belirsizse, MMA ve homosistein düzeyleri gibi diğer laboratuvar testleri mevcuttur. B12 eksikliği olan hastalarda, CBC genellikle hem hemoglobin hem de hematokritte azalma olarak kendini gösteren anemi ile kendini gösterir. Ek olarak, kırmızı kan hücrelerinin boyutunu ölçen ortalama korpusküler hacim (MCV) 100'den büyük bir seviyeye yükselir. Bu, makrositer anemi tanısıyla tutarlıdır. Periferik kan yaymasında, nötrofillerin bir kısmının 5 veya daha fazla loba sahip olduğu hipersegmentli nötrofiller gözlemlenir (89).

Serum B12 ve folat düzeyleri de alınmalıdır. Folik asit eksikliği de makrositer anemi olarak ortaya çıkar ve sıklıkla B12 eksikliği ile karıştırılır. Hem B12 hem de folatın serum düzeylerinin istenmesi, iki hastalık süreci arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilir. 300 pg/mL'nin üzerindeki bir serum B12 normal olarak yorumlanır. B12 düzeyleri 200 ila 300 pg/mL arasında olan hastalar sınırda kabul edilir ve daha fazla enzimatik test tanı koymada yardımcı olabilir. B12 düzeyleri 200 pg/mL'nin altında olan hastalar eksik kabul edilir. Ancak düşük bir serum B12 düzeyi, eksikliğin etyolojisini belirlemez. Etiyoloji belirsizse, araştırmak için daha fazla test yapılmalıdır. Sınırda B12 düzeyleri (200 ila 300 pg/mL) olan hastalarda daha fazla enzimatik test yapılmalıdır. Açıklandığı gibi, B12 eksikliği MMA ve homosistein birikimine neden olur. Bu nedenle, B12 eksikliği vakalarında serum MMA ve homosistein düzeyleri yüksek olmalıdır. Bu laboratuvar değerleri, ayrıca B12 eksikliğini, homosistein düzeylerinin yüksek ancak MMA düzeylerinin normal olduğu folat eksikliğinden ayırt etmeye yardımcı olabilir (89).

B12 eksikliği doğrulandıktan sonra etiyoloji ele alınmalıdır. Genellikle, gastrektomi, terminal ileum rezeksiyonu veya gastrik bypass gibi cerrahi bir geçmiş, nedeni gösterebilir. İlgili bir cerrahi geçmiş yoksa, crohn veya çölyak hastalığı gibi malabsorpsiyon nedenleri için uygun bir GI çalışması yapılmalıdır. Diğer durumlarda, sıkı bir vegan diyetle uyum öyküsü kaynak olabilir. Hem GI hem de diyet çalışması negatifle, neden muhtemelen otoimmündür. Anti-intrinsik faktör antikorlarının serum seviyeleri için kan testleri, pernisiyöz anemi tanısına yol açabilir. Klasik olarak, pernisiyöz anemiyi teşhis etmek için Schilling testi olarak bilinen bir test kullanılırdı; ancak, bu test artık yapılmamaktadır. Hastanın radyoaktif olarak etiketlenmiş B12'yi oral yoldan alması isteniyordu. Hasta radyoaktif olarak etiketlenmiş B12'yi idrarla atarsa, bu normal B12 emilimini gösterirdi. B12 emilimindeki bir sorun, radyoaktif olarak etiketlenmiş B12'nin idrarla atılmasını engeller ve bu da malabsorpsiyon veya pernisiyöz anemiye neden olduğunu gösterir (90-92).

2.4.3.2. Tedavisi

B12 vitamini eksikliği olan hastaların tedavisinde B12 takviyesi yer alır. Ancak, eksikliğin nedenine bağlı olarak tedavi süresi ve yöntemi değişiklik gösterebilir. Örneğin, sıkı bir vegan diyet nedeniyle B12 eksikliği yaşayan bireylerde, oral B12 takviyesi genellikle yeterlidir. Bu tür hastalar için diyetlerine B12 açısından zengin gıdalar eklemek ve gerektiğinde takviye almak önemli bir tedavi seçeneğidir. Pernisiyöz anemi veya gastrik

bypass ameliyatı nedeniyle içsel faktörlerde eksiklik olan hastalarda, içsel faktörlerin eksikliği nedeniyle oral B12 tam olarak emilemeyeceğinden parenteral dozda B12 önerilir. Ayda bir kez intramüsküler yoldan 1000 mcg B12 dozu önerilir. Yeni teşhis konan hastalarda, ayda bir doza geçmeden önce depoları yenilemek için haftada bir kez 1000 mcg B12, dört hafta boyunca intramüsküler olarak verilir. Araştırmalar, intestinal B12 reseptörlerini tamamen doyuracak kadar yüksek dozlarda, içsel faktörlerin eksik olduğu durumlarda bile oral B12 takviyesinin etkili olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular, B12 eksikliği tedavisinde oral takviyenin potansiyelini vurgulamaktadır. Crohn ve çölyak hastalığı gibi B12 eksikliği riski taşıyan bireylerde düzenli B12 seviyelerinin izlenmesi önemlidir. Eğer hastalığın şiddeti artarsa ve B12 seviyeleri düşmeye başlarsa, takviye seçenekleri değerlendirilerek uygun bir tedavi planı oluşturulmalıdır. Ancak, B12 seviyeleri düşmeden önce profilaktik tedavi endike değildir (89,93-95).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Etik Kurul Onayı

Araştırma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.10.2024 tarihli HRÜ/24.15.24 numaralı oturumundan etik onay, Şanlıurfa İl Sağlık Müdürlüğü'nden 21.01.2025 tarihinde kurum izni alınmıştır.

Bu araştırma retrospektif, kesitsel, vaka- kontrol tipte planlanmıştır. Araştırmanın evrenini Şanlıurfa merkez ilçelerine bağlı 24 No'lu Derviş Hoca, 14 No'lu Nihat Demirelli ve 7 No'lu Yenişehir Aile Sağlığı Merkezleri'ne (ASM) kayıtlı 18-65 yaş aralığındaki bireyler oluşturmaktadır. Bu yaş aralığında belirtilen ASM'lerde toplam 32,380 birey kayıtlıydı. Çalışmaya alınan ASM'ler hem veri kayıtlarının düzenli olması hem de farklı sosyodemografik grupları temsil etmesi nedeniyle tercih edilmiştir.

Araştırmanın örnek büyüklüğünü belirlemek amacıyla her bir gruba 30'ar kişi alınarak pilot çalışma yapılmıştır. Örnek büyüklüğü, %95 güven düzeyi ve %5 hata payı ile hem vaka hem de kontrol grubunda en az 183 kişi olacak şekilde hesaplanmıştır.

Araştırma verileri, belirlenen ASM'lere 01.01.2023-31.12.2024 tarihleri arasında herhangi bir sebeple başvuru yapmış bireylerin daha önceki kayıtlı verilerinden alınmıştır. Bu tarihler arasındaki kayıtlarında B12 vitamini, trigliserid ve glukoz düzeyi sonuçları eksik, başta DM olmak üzere ek hastalığı bulunan, obez bireyler, gebeler ve emziren anneler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Vaka Grubu:

B12 vitamini düzeyi 189 pg/ml'nin altında olan ve ek hastalığı bulunmayan 18 ile 65 yaş aralığındaki bireyler vaka grubunu oluşturmaktadır. Şanlıurfa İli Halk Sağlığı Laboratuvarı'nda yapılan testlerde, Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi (NCCLS) referans alınarak B12 vitamini normal aralığı 189-883 pg/ml olarak kabul edilmektedir (96).

Kontrol Grubu:

Aynı ASM'lere kayıtlı nüfus içinden vaka grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer olacak şekilde, B12 düzeyi normal olan ve ek hastalığı bulunmayan bireyler sistemik rastgele örnekleme yöntemiyle seçilmiştir.

Başvuru sebebinden bağımsız olarak herhangi bir sebeple bu ASM'lerden hizmet alan toplam 366 hastanın rutin takipleri gereği sistemde kayıtlı olan yaş, cinsiyet, VKI, B12 vitamini, glukoz, Hba1c düzeyleri ile lipid, anemi ve hemogram parametreleri kullanılmıştır. TyG indeksi, aşağıdaki formül ile hesaplanmıştır:

$$\text{TyG} = \ln(\text{Açlık TG (mg/dl)} \times \text{Açlık Glukoz (mg/dl)} / 2).$$

TyG indeksi ile ilgili çalışmalarda popülasyon farklılıklarına bağlı olarak değişken cut-off (eşik) değerleri kullanıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada TyG ile B12 vitamini arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflendiği için cut-off değeri belirlenmemiş ve TyG sürekli değişken olarak analiz edilmiştir.

İstatistik Analizler

Veri analizi SPSS 27.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin (sayısal veriler) normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, histogram grafikleri ve skewness-kurtosis yöntemi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Independent Sample T-Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki korelasyonu tespit etmek amacıyla Spearman's rho testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ortanca (min-max) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde şeklinde özetlenmiştir. P değeri 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

B12 düzeyi düşük olan vaka grubu ve B12 düzeyi normal olan kontrol gruplarının her birinde 49 (%26,8) erkek ve 134 (%73,2) kadın olmak üzere toplamda 183 kişi bulunmaktadır (Tablo 1).

Vaka grubunun yaş ortancası 44 (18-64), kontrol grubunun yaş ortancası ise 38 (18-64) olarak bulunmuştur. Vaka grubunun Vücut Kitle İndeksi (VKI) ortancası 27,4 (17,3-29,9), kontrol grubunun VKI ortancası ise 23,9 (16,4-29,9) olarak bulunmuştur (Tablo 1).

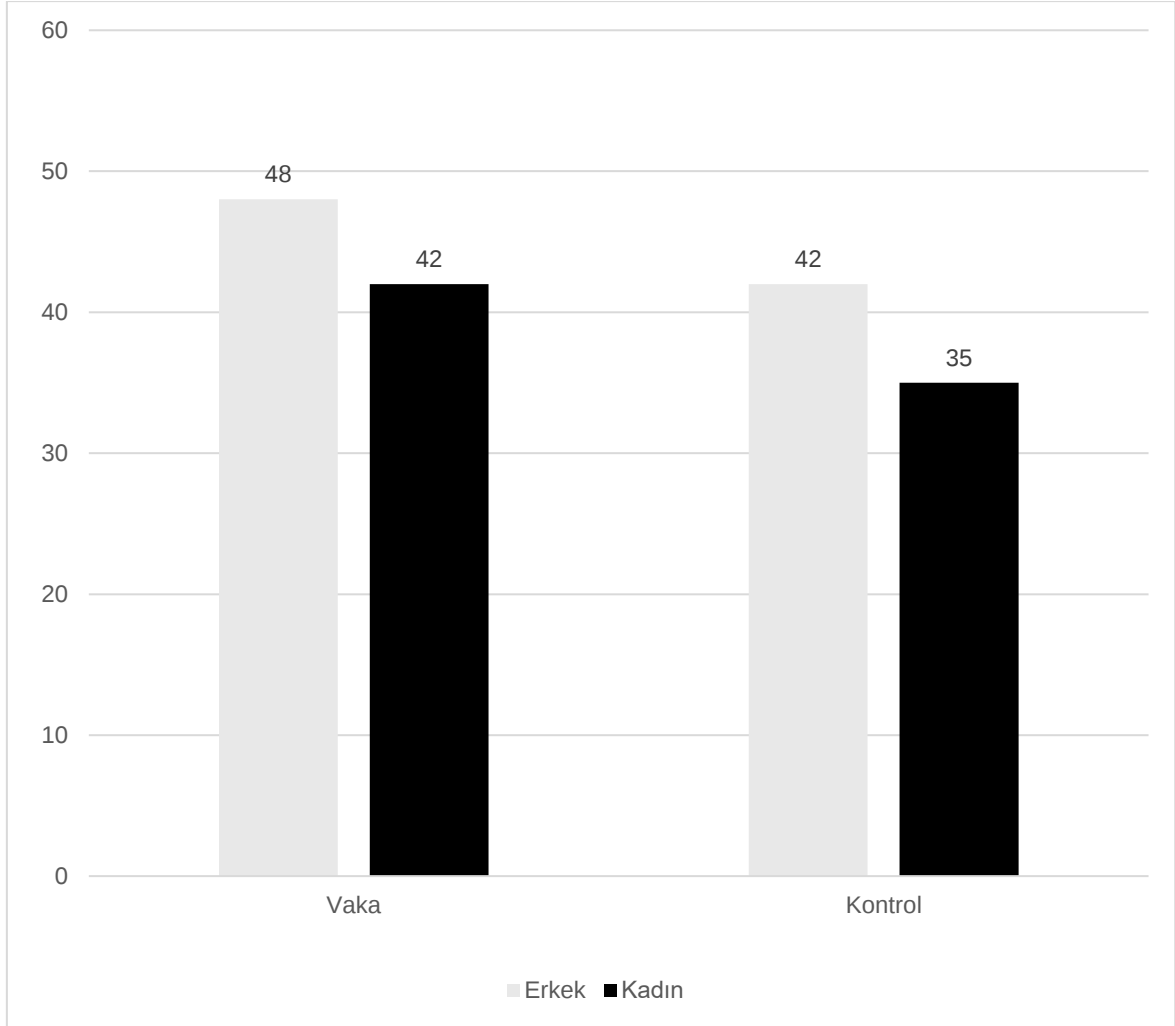
Tablo 4. 1. Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri, VKI'ne göre dağılımı

Özellikler (Kategorik Değişken)	Vaka, n (%)	Kontrol, n (%)
Erkek	49 (26,8)	49 (26,8)
Kadın	134 (73,2)	134 (73,2)
Toplam	183 (100,0)	183 (100,0)

Özellikler (Sürekli Değişken)	Vaka, Ortanca (min-max)	Kontrol, Ortanca (min-max)
Yaş	44 (18-64)	38 (18-64)
VKI	27,4 (17,3-29,9)	23,9 (16,4-29,9)

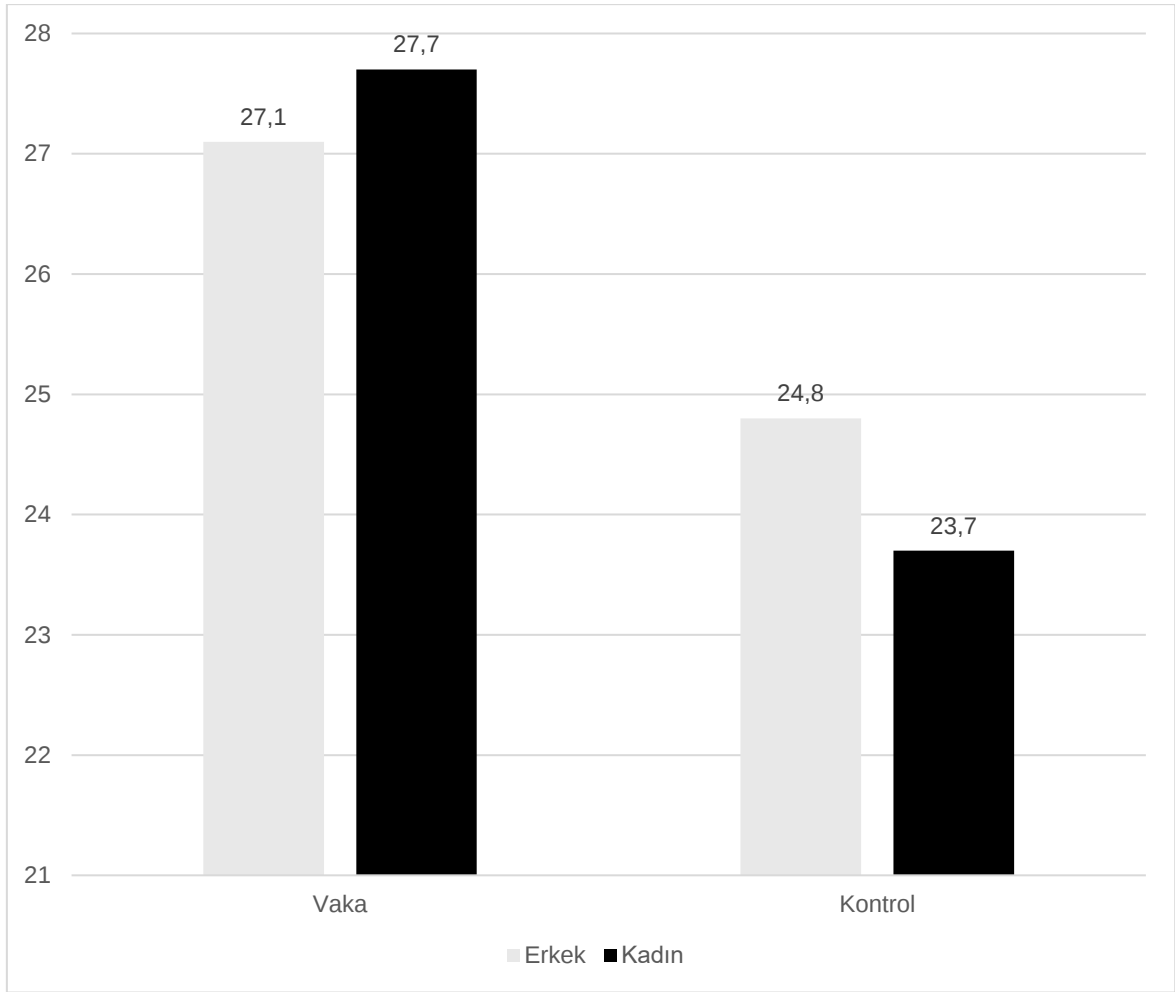
VKI: Vücut Kitle İndeksi(kg/m²)

Vaka grubundaki erkeklerin yaş ortancası 48, kontrol grubundaki erkeklerin yaş ortancası 42 olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki kadınların yaş ortancası 42, kontrol grubundaki kadınların yaş ortancası 35 olarak bulunmuştur (Şekil 1).



Şekil 4. 1.Vaka ve kontrol gruplarında yaşa göre cinsiyete dağılımı

Vaka grubundaki erkeklerin VKI ortancası 27,1 kg/m², kontrol grubundaki erkeklerin VKI ortancası 24,8 kg/m² olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki kadınların VKI ortancası 27,7 kg/m², kontrol grubundaki kadınların VKI ortancası 23,7 kg/m² olarak bulunmuştur (Şekil 2).



Şekil 4. 2.Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyete göre vücut kitle indekslerinin dağılımı

Vaka grubunun TyG ortalaması $8,7 \pm 0,6$, kontrol grubunun TyG ortalaması ise $8,3 \pm 0,6$ olarak bulunmuştur. İki grup TyG ortalamaları karşılaştırıldığında; vaka grubunun TyG ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 2, Şekil 3).

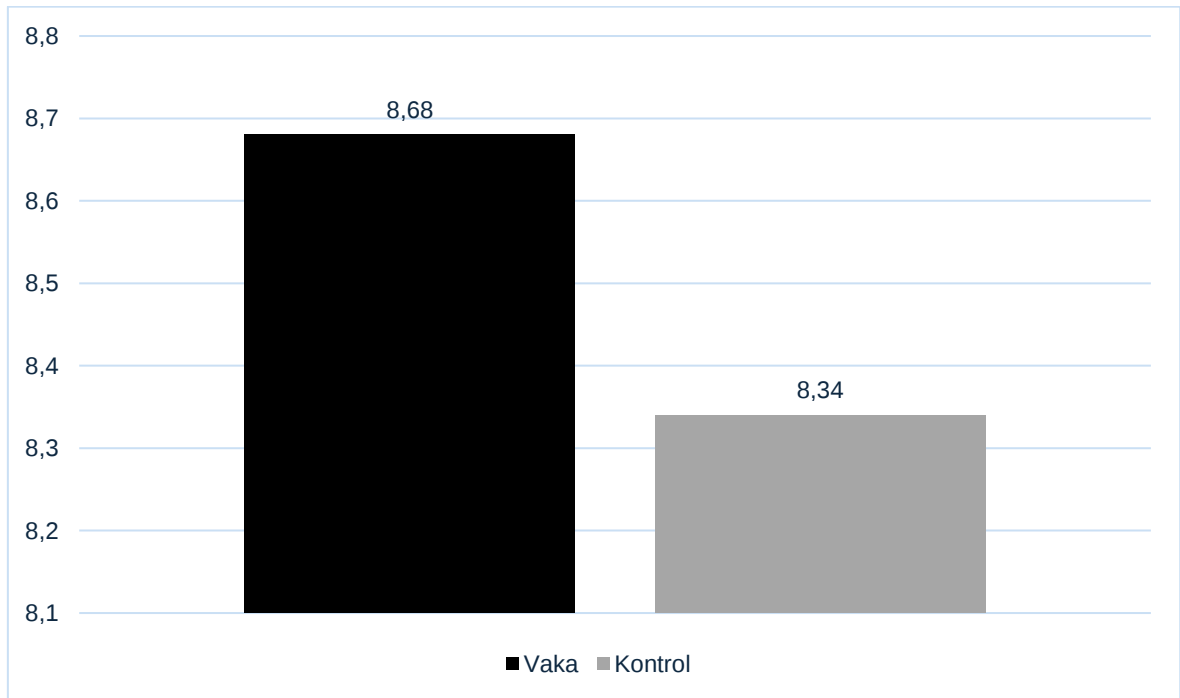
Vaka grubunun VKI ortancası $27,4 \text{ kg/m}^2$ ($17,3-29,9$), kontrol grubunun VKI ortancası ise $23,9 \text{ kg/m}^2$ ($16,4-29,9$) olarak bulunmuştur. İki grup VKI ortancaları karşılaştırıldığında; vaka grubunun VKI ortancasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Vaka grubunun B12 ortancası 148 pg/ml ($83-189$), kontrol grubunun B12 ortancası ise 303 pg/ml ($192-858$) olarak bulunmuştur. İki grup B12 ortancaları karşılaştırıldığında; vaka grubunun B12 ortancasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Tablo 4. 2.Grupların TyG, VKI ve B12 Değerlerinin Karşılaştırılması

Özellikler	Vaka	Kontrol	p
	Ortalama±Ss	Ortalama±Ss	
TyG	8,7±0,6	8,3±0,6	<0,001*
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	
VKI	27,4 (17,3-29,9)	23,9(16,4-29,9)	<0,001**
B12	148(83-189)	303(192-858)	<0,001**

*T-Testi Kullanılmıştır, ** MWU Testi Kullanılmıştır, TyG: Trigliserit glukoz indeksi, VKI: Vücut Kitle İndeksi (kg/m2), B12: Vitamin B12 düzeyi (pg/ml)



Şekil 4. 3. Vaka ve kontrol gruplarında Trigliserid- Glukoz İndeksi Değerlerinin Dağılımı

Erkeklerin TyG ortalaması $8,8 \pm 0,7$, kadınların TyG ortalaması ise $8,4 \pm 0,6$ olarak bulunmuştur. Cinsiyetler arasında TyG ortalamaları karşılaştırıldığında; erkeklerin TyG ortalamasının kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 3, Şekil 4).

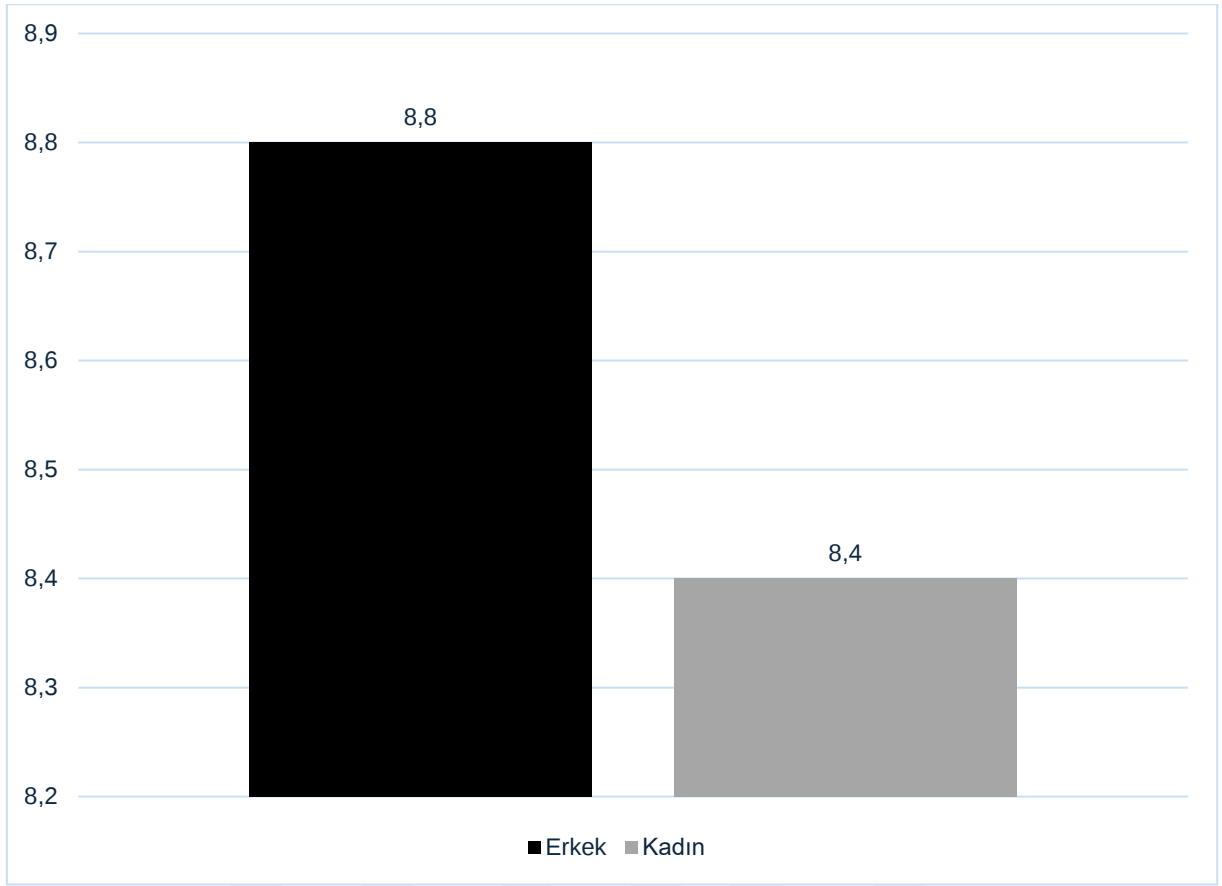
Erkeklerin B12 değeri ortancası 195 pg/ml (83-785), kadınların B12 değeri ortancası ise 191 pg/ml (83-858) olarak tespit edilmiştir. B12 ortancaları karşılaştırıldığında; cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Erkeklerin VKI ortancası $26,3 \text{ kg/m}^2$ (16,9-29,9), kadınların VKI ortancası ise $25,7 \text{ kg/m}^2$ (16,4-29,9) olarak tespit edilmiştir. VKI ortancaları karşılaştırıldığında; cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 3).

Tablo 4. 3.Cinsiyetler Arasında TyG, VKI ve B12 Değerlerinin Karşılaştırılması

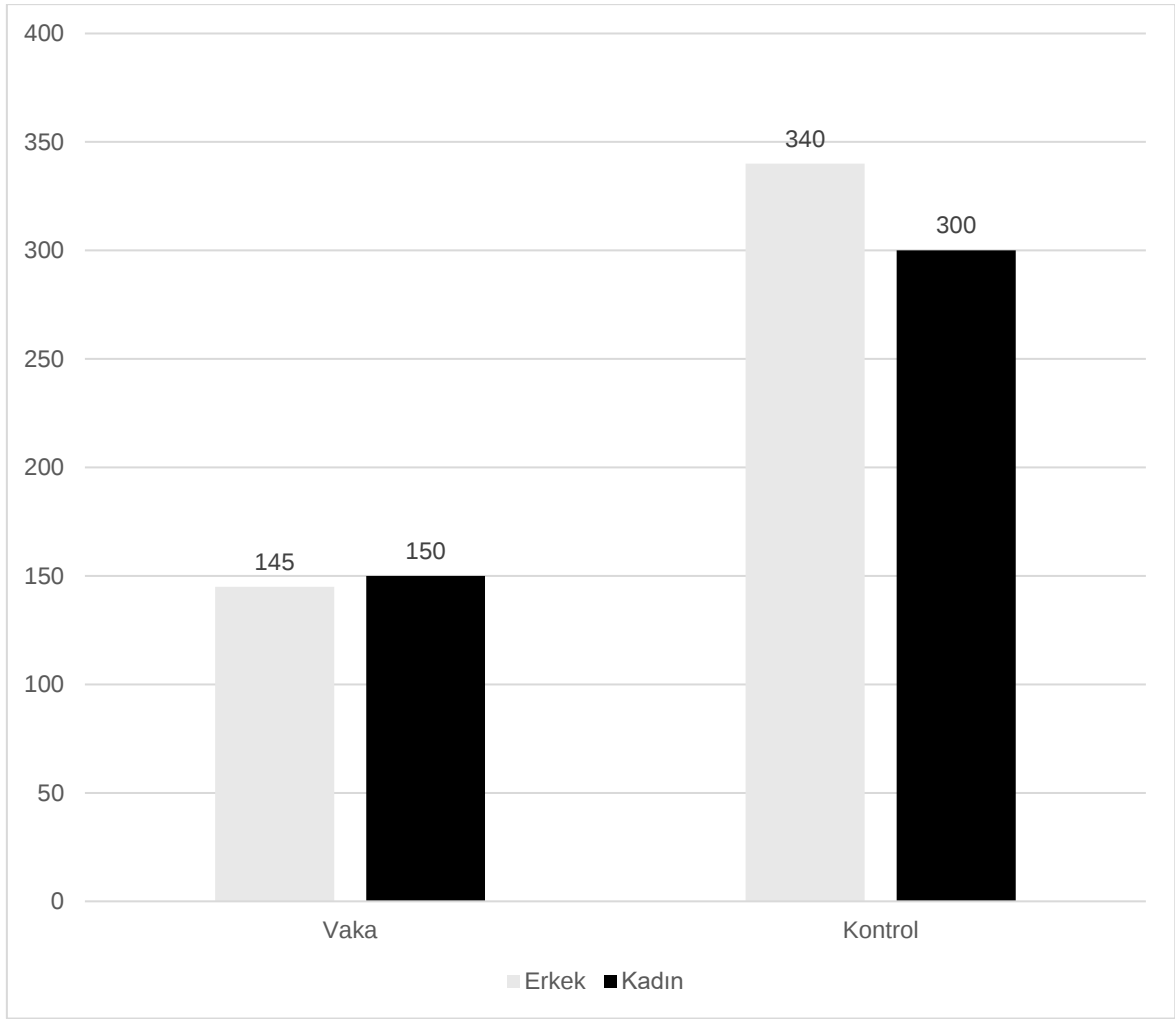
Özellikler	Erkek	Kadın	p
TyG , Ortalama $\pm$ Ss	$8,8 \pm 0,7$	$8,4 \pm 0,6$	$< 0,001^*$
VKI , Ortanca (min-max)	26,3 (16,9-29,9)	25,7 (16,4-29,9)	0,965**
B12 , Ortanca (min-max)	195 (83-785)	191 (83-858)	0,762**

*T-Testi Kullanılmıştır, ** MWU Testi Kullanılmıştır, TyG: Trigliserit glukoz indeksi, VKI: Vücut Kitle İndeksi(kg/m^2), B12: Vitamin B12 düzeyi (pg/ml)



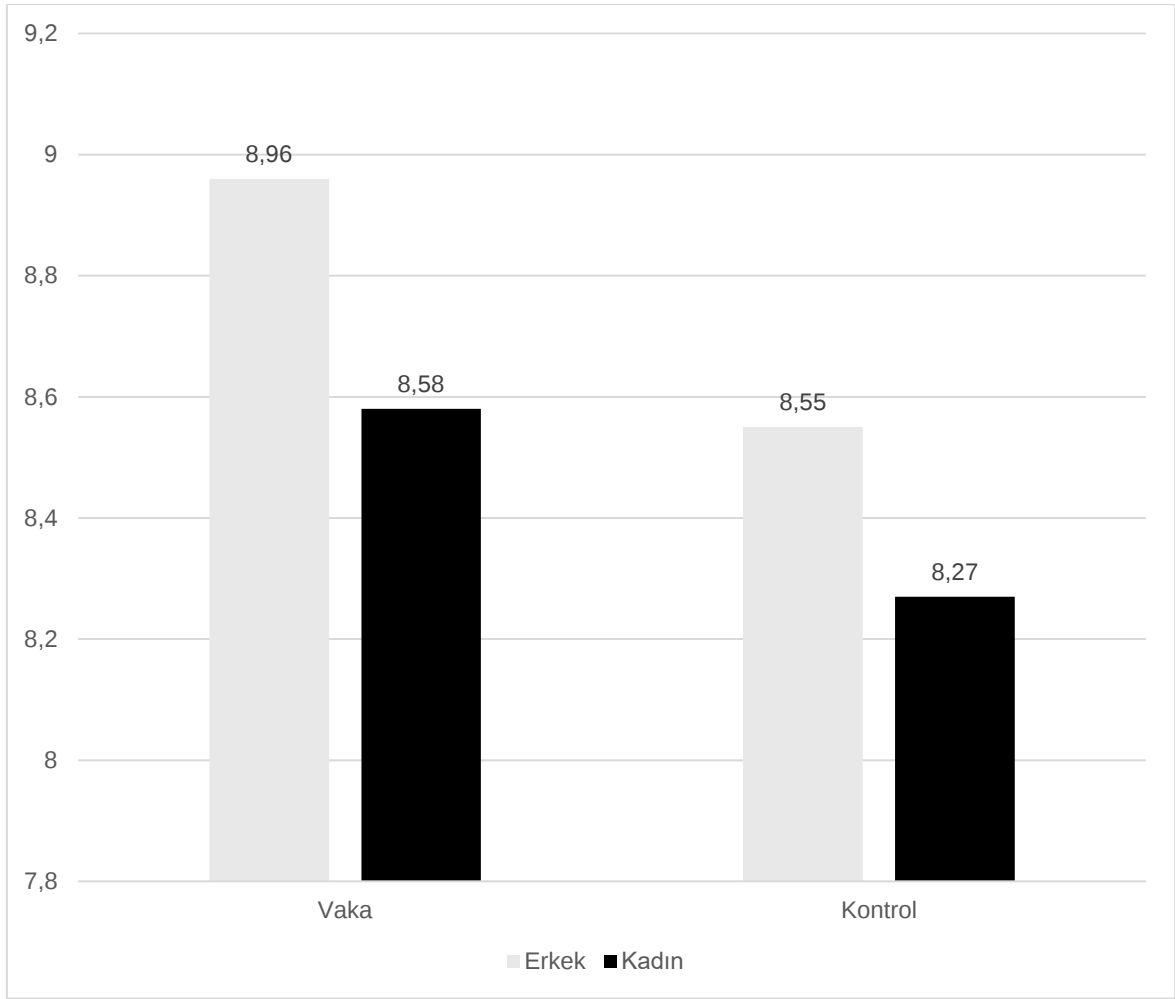
Şekil 4. 4. Cinsiyetler Arasında Trigliserid- Glukoz İndeksi Değerlerinin Dağılımı

Vaka grubundaki erkeklerin B12 ortancası 145 pg/ml, kontrol grubundaki erkeklerin B12 ortancası 340 pg/ml olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki kadınların B12 ortancası 150 pg/ml, kontrol grubundaki kadınların B12 ortancası 300 pg/ml olarak bulunmuştur (Şekil 5).



Şekil 4. 5. Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyete göre B12 vitamini değerlerinin dağılımı

Vaka grubundaki erkeklerin TyG ortalaması 8,96, kontrol grubundaki erkeklerin TyG ortalaması 8,55 olarak bulunmuştur. Vaka grubundaki kadınların TyG ortalaması 8,58, kontrol grubundaki kadınların TyG ortalaması 8,27 olarak bulunmuştur (Şekil 6).



Şekil 4. 6. Vaka ve kontrol gruplarında cinsiyete göre TyG indeksi değerlerinin dağılımı

Vaka grubunun trigliserid ortancası 135 mg/dl (34-683), kontrol grubunun trigliserid ortancası ise 92 mg/dl (32-436) olarak bulunmuştur. İki grup trigliserid ortancaları karşılaştırıldığında; vaka grubu trigliserid ortancasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 4).

Vaka grubunun total kolesterol ortancası 179 mg/dl (89-321), kontrol grubunun total kolesterol ortancası ise 177 mg/dl (105-307) olarak bulunmuştur. İki grup total kolesterol ortancaları karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Vaka grubunun HDL ortancası 45 mg/dl (22-91), kontrol grubunun HDL ortancası ise 46 mg/dl (25-124) olarak bulunmuştur. İki grup HDL ortancaları karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 4).

Vaka grubunun LDL ortancası 103 mg/dl (101-233), kontrol grubunun LDL ortancası ise 101 mg/dl (39-220) olarak bulunmuştur. İki grup LDL ortancaları karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. 4. Grupların Lipit Parametrelerine göre Karşılaştırılması

Özellikler	Vaka	Kontrol	
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)	p
Trigliserit	135 (34-683)	92(32-436)	<0,001
Total Kolesterol	179(89-321)	177(105-307)	0,305
HDL	45 (22-91)	46(25-124)	0,434
LDL	103(101-233)	101(39-220)	0,785

MWU Testi Kullanılmıştır, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein (mg/dl)

Vaka grubunun glukoz ortancası 86 mg/dl (54-200) ve HbA1c ortancası 5,4% (4,2-6,4)'tür. Kontrol grubunun glukoz ortancası 82 mg/dl (49-139) ve HbA1c ortancası 5,3% (3,3-6,4)'tür (Tablo 5).

Vaka grubunun ferritin ortancası 37 mg/ml (1-397), demir ortancası 78 ug/dl (12-210), Demir bağlama kapasitesi (DBK) ortancası 256 ug/dl (113-547), hemoglobin (HGB) ortancası 13 g/dl (6,5-17,3), ortalama eritrosit hacmi (MCV) ortancası 85 fl (61-101) ve hematokrit (HCT) ortancası 40 % (25-53)'tür. Kontrol grubunun ferritin ortancası 29 mg/dl (1-408), demir ortancası 82 ug/dl (19-202), DBK ortancası 264 ug/dl (107-550), HGB ortancası 13,1 g/dl (6,5-18,3), MCV ortancası 85 fl (61-105) ve HCT ortancası 41 % (25-76)'dir (Tablo 5).

Tablo 4. 5. Grupların Kan Şekeri ve Anemi Parametrelerinin dağılımı

Özellikler	Vaka	Kontrol
	Ortanca (min-max)	Ortanca (min-max)
Glukoz	86 (54-200)	82 (49-139)
HbA1c	5,4 (4,2-6,4)	5,3 (3,3-6,4)
Ferritin	37 (1-397)	29 (1-408)
Demir	78 (12-210)	82 (19-202)
DBK	256 (113-547)	264 (107-550)
HGB	13,0 (6,5-17,3)	13,1 (6,5-18,3)
MCV	85 (61-100)	85 (61-105)
HCT	40 (25-53)	41 (25-76)

MWU Testi Kullanılmıştır, Glukoz (mg/dl), HbA1c: Glikozile Hemoglobin (%), ferritin (mg/ml) DBK: Demir bağlama kapasitesi (ug/dl), HGB: Hemoglobin(g/dl), MCV: Ortalama eritrosit hacmi(fl), HCT:Hemotokrit(%)

Yaş ile B12 değişkenleri arasında negatif yönlü, zayıf düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 6).

Yaş ile TyG değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 6).

Yaş ile VKI değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 6).

B12 ile TyG değişkenleri arasında negatif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 6).

B12 ile VKI değişkenleri arasında negatif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,001$) (Tablo 6).

TyG ile VKI değişkenleri arasında pozitif yönlü, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmiştir ($p<0,001$) (Tablo 6).

Tablo 4. 6.Yaş, B12, TyG, VKI Değişkenlerinin Birbirleriyle Korelasyonu

		Yaş	B12	TyG	VKI
Yaş	r		-0,24	0,40	0,41
	p		<0,001	<0,001	<0,001
B12	r	-0,24		-0,25	-0,27
	p	<0,001		<0,001	<0,001
TyG	r	0,40	-0,25		0,40
	p	<0,001	<0,001		<0,001
VKI	r	0,41	-0,27	0,40	
	p	<0,001	<0,001	<0,001	

Spearman Testi Kullanılmıştır. VKI: Vücut Kitle İndeksi, TyG: Trigliserit Glukoz İndeksi, B12: Vitamin B12

5. TARTIŞMA

Birinci basamakta entegre sağlık hizmetlerinin başarıyla yürütülebilmesi için erken teşhis ve müdahalenin büyük önem arz ettiği ve bu noktada aile hekimlerinin ucuz ve pratik yöntemlere ihtiyaç duyduğu görülmektedir. İnsülin direncinin aile hekimleri tarafından erkenden tespiti, koruyucu ve tedavi edici müdahalelerin derhal planlanmasına olanak sağlayacaktır. Bu bağlamda güvenilir ve pratik bir belirteç olan TyG indeksi, birinci basamağa başvuran bireylerde insülin direncini ve T2DM gelişimini öngörmede aile hekimleri için kullanışlı bir tanı aracı olabilir (58,59).

B12 vitamini düşüklüğü de birinci basamakta sık karşılaşılan sorunlardandır. Metabolik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rolü olan B12 vitamininin ideal değerlerin altında olması (81-83) serum lipid parametrelerini olumsuz etkilemektedir (97,98). Bu çalışmada B12 vitamini düzeyleri düşük olan bireylerde bozulmuş lipid metabolizmasının insülin direncine yol açabileceği öngörüsüyle B12 düzeyi düşük bireylerde TyG indeksi kullanılarak insülin direnci retrospektif araştırılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Ek olarak Hba1c, lipid, anemi paneli ve hemogram gibi biyokimyasal ve hematolojik göstergelerde değerlendirilmiştir.

Çalışma bulgularımız literatürdeki diğer büyük ölçekli çalışmalarla uyumlu olarak VKI ile B12 vitamini arasında negatif yönlü bir ilişki olduğunu, daha yüksek VKI'ye sahip olanlarda B12 vitamini seviyelerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (98-101). B12 vitamini eksikliğinin obezite ve metabolik hastalıklarla ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle B12 vitamini, yağ asidi katabolizmasında rol oynayan bir enzimin kofaktörü olup, eksikliğinde miyokard enfarktüsü riskini artırabilir ve serum lipid parametreleri üzerinde etkili olabilir (97,98). Çalışmamızda da B12 vitamini düzeyi düşük olan bireylerin trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Pinhas-Hamiel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, obez çocuklarda serum B12 düzeylerinin normal kilolu çocuklara göre daha düşük olduğu ve B12 konsantrasyonlarının obeziteyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (98).

Sezgin ve ark. ise, B12 vitamini tedavisi gören hastalarda serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde anlamlı bir düşüş kaydedildiğini belirtmişlerdir (99). Ayrıca, Aureli ve ark. serum B12 seviyelerindeki düşüşün vücut ağırlığı ve şişmanlıkla ilişkilendirildiğini ve bunun metabolik sağlıkla doğrudan bağlantılı olduğunu ortaya koymuşlardır (100).

Knight ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, daha yüksek VKI ile daha düşük B12 seviyelerinin ilişkili olduğu bulunmuş ve VKI'deki her %1'lik artışın, dolaşımdaki B12 düzeylerinde %0,6'lık bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Bu çalışmalar, B12 vitamini eksikliğinin vücut ağırlığı, metabolik sağlık ve insülin direnci üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermektedir. B12 vitamini düzeyinin düşük olması, metabolik hastalıkların gelişimini destekleyen faktörlerden biri olabilir. Bu bulgular, B12 vitamini eksikliğini ve insülin direncini erken dönemde tespit edebilmek için ucuz ve pratik yöntemlerin kullanılması gerektiğini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bu bilgiler ışığında B12 vitamin düzeyi düşük olanlarda, insülin direncinin birinci basamakta erkenden teşhisinin son derece önemli olduğu söylenebilir.

Baltacı ve ark. yaptıkları çalışmada düşük B12 vitamini düzeyinin obezite ve kilo fazlalığı ile ilişkili olduğunu, ancak insülin direnci, metabolik sendrom ve cinsiyet ile herhangi bir ilişki bulunmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada B12 vitamininin yalnızca VKI ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise B12 vitamini ile insülin direnci arasında ilişki saptanmış olup, bu bulgular Baltacı ve arkadaşlarının bulgularıyla farklılık göstermektedir. Bu farklılığın olası nedenleri arasında; çalışma popülasyonlarının yaş grupları, obezite oranları, genetik ve çevresel faktörler, kullanılan tanı kriterleri ve insülin direncinin değerlendirilme yöntemlerindeki farklılıklar sayılabilir. Ayrıca kesitsel çalışmaların heterojen örneklemeleri de sonuçlarda tutarsızlık yaratabilmektedir (102)

Buna karşın Setola ve ark. metabolik sendromlu hastalarda folat ve B12 vitamini tedavisinin homosistein düzeylerini düşürmenin yanı sıra insülin direncini ve endotel disfonksiyonunu iyileştirdiğini belirtmişlerdir (103). Bu bulgu, çalışmamızda B12 vitamini ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Yine benzer şekilde Ho ve ark., obez ergenlerde yaptıkları araştırmada düşük serum B12 düzeylerinin daha yüksek VKI ile ilişkili olduğunu, ancak bu ilişkinin cinsiyetten bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (104).

Ruiz ve ark. ise sağlıklı ve obez olmayan yetişkinlerde düşük B12 düzeylerinin artmış vücut yağı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (105). Bu çalışmalar, B12

vitamini düzeylerinin özellikle obezite ve vücut yağ dağılımı ile ilişkisini güçlü biçimde desteklemekte, ancak insülin direnci ile ilişkisi konusunda literatürde farklı sonuçlar bulunduğunu göstermektedir.

TyG indeksi üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde, bulguların daha homojen ve tutarlı olduğu görülmektedir. Luo ve ark. (2025), Çin’de geniş katılımlı retrospektif bir çalışmada TyG indeksinin hem vücut kompozisyon parametreleri hem de HOMA-IR ile ilişkili olduğunu, dolayısıyla metabolik riskin belirlenmesinde kullanışlı bir parametre olabileceğini göstermiştir (106). El-Sehrawy ve ark. (2025) da benzer şekilde obez bireylerde TyG indeksinin metabolik fenotipin değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç olduğunu ortaya koymuşlardır (107).

Shan ve ark. (2025), 5886 kişi üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada, 9 yıllık takip süresince TyG indeksinin diyabet gelişimi ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (108). Wan ve ark. (2024) ise Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) verileri üzerinden yaptıkları analizde TyG indeksinin metabolik sendromu öngörmede HOMA’ya kıyasla biraz daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (109).

Bu bulgular, TyG indeksinin yalnızca insülin direncini göstermekle kalmayıp aynı zamanda metabolik sendrom, obezite ve T2DM gelişimini öngörmede güçlü bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

Daha geniş kapsamlı çalışmalardan biri olan PURE çalışmasında Lopez-Jaramillo ve ark. (2023), beş kıtadan 22 ülkede yürüttükleri prospektif kohort çalışmasında TyG indeksinin kardiyovasküler hastalıklar, kardiyovasküler mortalite ve T2DM ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (110).

Selvi ve ark. yaptıkları çalışmada TyG indeksinin T2DM hastalarında HbA_{1c} ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiğini dolayısıyla diyabetli hastalarda glisemik kontrolün değerlendirilmesinde basit ve uygun maliyetli bir alternatif olarak kullanılabileceğini tespit etmiştir (111). Toro-Huamanchuma ve ark.’nın Peru’da diyabet tanısı olmayan normal kilolu bireylerde yaptıkları çalışmada TyG indeksinin hiperinsülinemik-öglisemik klemp ve HOMA-IR testleri uyumlu sonuçlar verdiğini tespit etmişlerdir (112). Katar ve ark. glisemik kontrolü zayıf olan T2DM hastalarında yaptıkları çalışmada TyG indeksinin insülin direncini belirleme ve yeni T2DM gelişimini öngörmede güçlü öngörü yeteneğine sahip basit ve kullanışlı bir belirteç olarak belirlemişlerdir (113). Park ve ark. Kore’de 40-69 yaş arası 9730 kişiden oluşan diyabeti olmayan bireyleri 9

yıllık bir süreçte takip ettikleri çalışmada, TyG indeksinin T2DM gelişimini öngörmede HOMO-IR' den daha üstün olduğunu tespit etmişlerdir (114).

Kim ve ark. (2024), TyG indeksinin metabolik olarak obez-normal kilolu bireylerin (MONW) ayırt edilmesinde kullanılabileceğini göstermişlerdir (115). Weyman-Vela ve ark. (2024) ise TyG indeksinin lipid ve obezite indekslerine kıyasla metabolik olarak sağlıklı obez bireylerin (MHO) belirlenmesinde daha güçlü bir gösterge olduğunu vurgulamışlardır (116).

TyG indeksi ile yaş, VKI ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi araştıran diğer literatür araştırmaları da, çalışmamızın bulgularıyla uyumlu sonuçlar ortaya koymaktadır. Örneğin, Dang ve ark.'nın 11,937 kişi üzerinde yaptığı çalışmada, yüksek VKI, ileri yaş ve erkek cinsiyetin TyG düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (117). Benzer şekilde, Shi ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada, TyG ile yaş, VKI ve erkek cinsiyet arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (118). Ayrıca, Yin ve ark. tarafından yapılan çalışmada da VKI'si yüksek olan kişilerde TyG ortalamalarının anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir (119). Elde edilen bulgular TyG indeksinin yaş, VKI ve cinsiyet ile ilişkili olabileceğini ortaya koymakta ve bu ilişkinin literatürde de vurgulandığını göstermektedir.

Chen ve ark. 2019'da gerçekleştirdikleri çalışmada, yüksek TyG indeksi olan grupta erkek cinsiyet, ileri yaş ve yüksek VKI değerleriyle anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir (120). Zhang ve ark. ise, TyG indeksi ile yaş, cinsiyet ve VKI arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, yaş, erkek cinsiyet ve yüksek VKI'nin yüksek TyG düzeyleriyle istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğunu ortaya koymuştur (121). Bu literatür bulguları, çalışmamızda elde edilen sonuçlarla uyumlu olup, TyG indeksinin bu parametrelerle ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Aktaş ve ark. yaptığı çalışmada insülin direnci olan obez ve kilolu kişilerde B12 vitamininin anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve obezitesi olan kişilerde B12 vitamini seviyeleri ile yeni insülin direnci belirteçleri olan TG/HDL-K, TyG arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır (122). Mahalle ve ark. Hindistan'da koroner anjiyografide KAH tespit edilen ve B12 vitamin eksikliği olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada serum B12 vitaminin, trigliserid ile ters, HDL ile pozitif ilişkili olduğunu bulmuşlardır (123). Bu çalışmalar da bizim çalışmamızla uyumlu sonuçlar elde etmiştir.

Kurniawan'nın yaptığı çalışmada, TyG indeksinin hem pediatrik hem de yetişkin popülasyonlarda insülin direncinin tahmininde kullanılabilir olduğu vurgulanmıştır. TyG indeksi ayrıca, diyabet gelişimini öngörmeye, diyabette zayıf glisemik kontrolü değerlendirmeye, diyabet komplikasyonlarını izlemeye ve pankreas β hücrelerinin fonksiyonlarını değerlendirmeye de yararlı bir araç olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, dünya çapında çeşitli popülasyonlarda metabolik sendromun varlığını değerlendirmek için de uygulanabilir. TyG indeksi, kardiyometabolik risk faktörleri, vasküler bozukluklar, kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile de önemli bir ilişkiye sahip olup, kardiyovasküler hastalıkların tahmin edilmesinde kullanılabilecek değerli bir gösterge olarak kabul edilmektedir (124).

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde, literatür de B12 vitamini ile obezite ve vücut yağ dağılımı arasındaki ilişkinin güçlü biçimde desteklendiği, ancak insülin direnci ile olan ilişkinin çalışmadan çalışmaya farklılık gösterdiği görülmektedir. Bu farklılıkların temel nedenleri; çalışma dizaynı (kesitsel, kohort, müdahale çalışmaları), örneklem büyüklüğü, kullanılan biyokimyasal yöntemler, farklı insülin direnci ölçütleri ve popülasyonların etnik/genetik farklılıkları olabilir. Öte yandan TyG indeksinin insülin direnci, metabolik sendrom, obezite, T2DM ve kardiyovasküler hastalıklarla güçlü ve tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu, bu nedenle klinik pratikte güvenilir bir belirteç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmaktadır.

Li ve ark. 6524 kişinin dahil edildiği çalışmada yüksek ferritin düzeylerinin TyG ile pozitif ilişki içinde olduğunu tespit etmişlerdir (125). Yu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise yüksek T2DM hastalarında yüksek ferritin seviyelerine neden olan demir yüklenmesinin, kadınlarda insülin direncini artırabildiğini ancak erkeklerde ise herhangi bir artış yönünde etki etmediğini tespit etmişler (126). Zhao ve ark. T2DM'li hastalarda TyG indeksi ile hiperferritinemi ilişkisini araştırdıkları çalışmada serum ferritin düzeyiyle TyG indeksi arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (127). Sudhakar ve ark. yaptığı çalışmada hiperferritineminin, insülin direnci ve T2DM gelişiminde bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğunu, cinsiyet ve menopoz durumunun bu ilişkiyi şekillendirdiğini göstermişlerdir (128). Bu çalışmalardan nispeten farklı olarak bizim çalışmamızda ferritin düzeyleri ile TyG indeksi arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Bu farklılığın birkaç olası nedeni olabilir. Öncelikle, ferritin yalnızca demir depolarını yansıtan bir biyobelirteç değil, aynı zamanda akut faz reaktanı olarak inflamatuvar süreçlerden de etkilenmektedir.

Dolayısıyla popülasyonumuzdaki inflamatuvar durumlar, ferritin ile insülin direnci arasındaki ilişkinin maskelenmesine yol açmış olabilir. İkinci olarak, çalışmamızın örneklem büyüklüğü ve popülasyon özellikleri literatürdeki çalışmalardan farklılık göstermektedir; özellikle birinci basamağa başvuran hastalardan oluşan heterojen bir grupta değerlendirme yapılmış olması, ilişkiyi zayıflatmış olabilir. Ayrıca cinsiyet dağılımı, yaş aralıkları ve metabolik komorbiditeler (obezite, hipertansiyon, dislipidemi) gibi faktörler ferritin düzeylerinin insülin direnci ve TyG indeksi ile olan bağlantısını değiştirebilir. Son olarak, ferritin ve TyG arasındaki ilişkinin kültürel, genetik veya çevresel faktörlerden etkilenebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bağlamda, ferritin düzeyleri ile TyG indeksi arasındaki ilişkinin her popülasyonda aynı şekilde gözlenmediği, daha geniş örneklemlemlerle, prospektif ve cinsiyete göre alt grup analizleri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

TyG indeksinin diğer sağlık parametreleriyle olan ilişkileri de geniş bir literatürle desteklenmektedir. Örneğin, Katipoğlu ve ark. TyG ile retinal ven tıkanıklığı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (129), Ayrıca, Li ve ark. 49,579 katılımcı ile yaptıkları kohort çalışmasında, yüksek TyG indeksinin kardiyovasküler hastalıklar (KVH) riskinin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu göstermiştir (130), TyG indeksi ile miyokard infarktüsü (MI) riski arasındaki ilişkiyi araştıran Tian ve ark. ise, bu ilişkiyi destekler sonuçlar bildirmiştir (131).

Xu ve ark. 138,620 katılımcıyla yaptıkları bir çalışmada, TyG indeksi ile kalp yetmezliği riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (132). Benzer şekilde, Şanlıalp ve ark., TyG ile kalp yetmezliği (KY) arasındaki ilişkiyi inceleyerek, TyG'nin KY tanısı koymada yararlı bir belirteç olabileceğini, ancak KY ciddiyeti ile ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir (133).

TyG'nin inme ve böbrek taşları gibi diğer sağlık sorunlarıyla ilişkisini inceleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Öztürk ve ark. hemodiyaliz hastalarında TyG'nin inme ile ilişkisini araştırmış ve TyG indeksinin inme için yararlı bir gösterge olduğunu bulmuşlardır (134). Qin ve ark. ise, böbrek taşı oluşumu ile TyG indeksi arasındaki ilişkiyi araştırarak, yüksek TyG indeksi değerlerinin nefrolitiazis ve tekrarlama olasılığını artırdığını ortaya koymuşlardır (135).

Meta-analiz çalışmalarında da TyG indeksi önemli bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yan ve ark. 19 kohort çalışması ve 10 vaka-kontrol/kesitsel çalışma ile yaptıkları meta-analizlerinde, daha yüksek TyG indeksinin serebrovasküler hastalık riskini artırdığını bulmuşlardır (136). Yang ve ark. ise, TyG indeksi ile yeni başlayan hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırarak, en yüksek TyG indeksine sahip bireylerin hipertansiyon riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (137). Yıldız ve ark. Hipertansiyon tanılı hastalarda yaptıkları kesitsel çalışmada, TyG indeksinin HOMA-IR ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğunu ve insülin direncini öngörmeye kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır (138). Aksoy ve ark. Kolorektal kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada Tyg indeksinin hastalık riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu ve yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır (139).

Görüldüğü üzere TyG indeksi, yalnızca insülin direncini değerlendiren bir araç olmanın ötesinde, çok çeşitli sağlık parametreleri ve hastalıklarla da ilişkilidir. Bu çalışmalar TyG indeksinin birinci basamakta tarama amaçlı kullanılabileceği düşüncemizi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda savunduğumuz gibi TyG indeksi pekâlâ birinci basamakta da B12 eksikliği olan bireylerde insülin direnci olasılığını araştırmada düşük maliyetli ve etkili bir gösterge olarak kullanılabilir.

Çalışmamızda, vaka grubunun ortanca glukoz değeri 86 mg/dl ve HbA1c ortancası 5,4, kontrol grubunun ise glukoz ortancası 82 mg/dl ve HbA1c ortancası 5,3 olarak bulunmuştur. Bu değerler, Türkiye Diyabet Vakfı'nın tanı kriterlerine göre normal aralıkta yer almaktadır ve her iki grubun da diyabet dışı bireyler olduğu sonucuna varılmaktadır. Bu, çalışmamızın dışlama kriterlerinden biri olan “diyabet hastalığı olmayan bireyler” koşulunun yerine getirildiğini doğrulamaktadır.

Ferritin, demir, DBK, HGB, MCV ve HCT gibi hemogram parametrelerinin ortanca değerleri de her iki grubun normal aralıklarda olduğu gösterilmektedir. Şanlıurfa ili halk sağlığı laboratuvarında referans alınan NCCLS (Ulusal Klinik Laboratuvar Standartları Komitesi) normal aralıklarına göre, her iki grubun da ferritin, demir, DBK, HGB, MCV ve HCT parametrelerinin değerleri, normal sınırlar içerisinde kalmaktadır. Hastaların geçmiş tıbbi kayıtları incelenerek herhangi bir ek hastalıkları bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu da dışlama kriteri olarak belirlediğimiz "ek hastalığı olmayan bireyler" şartının sağlandığını desteklemektedir.

Sonuç olarak, bu bulgular, TyG indeksinin, bireylerin metabolik sağlık durumlarını izleme ve insülin direnci ile ilişkili parametreleri değerlendirme açısından önemli bir araç olabileceğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda kullanılan TyG indeksi, diyabet hastalığı olmayan, hemogram parametreleri normal aralıkta olan bireyler arasında bile insülin direnci ve kardiyometabolik sağlık durumunu belirlemek için pratik ve güvenilir bir gösterge olarak öne çıkmaktadır. Bu sonuç, TyG indeksinin birinci basamak sağlık hizmetlerinde yaygın olarak kullanılabilirliğini ve klinik önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Çalışmanın Güçlü Yönleri:

Çalışmamızın güçlü yönlerinden biri, komorbiditelerin sonuçları etkileme potansiyeli göz önünde bulundurularak diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, obezite ve kronik hastalıkları olan bireylerin verilerinin dışarda tutulmuş olmasıdır. Bu yaklaşım, yalnızca vitamin B12 düzeyi düşük bireyler üzerinden TyG indeksi ile ölçülen insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmemize olanak sağlamıştır. Böylece, vitamin B12 eksikliği ile insülin direnci arasındaki salt ilişkiyi ölçebilmiş olmamız, çalışmamızın literatürde ki diğer benzer çalışmalardan farklı olmasını ve özgünlüğünü sağlamaktadır.

Bununla birlikte, çalışmamızın güçlü yönlerinden biri de yalnızca obez ve diyabetik hastalar gibi yüksek risk grubundaki bireyler değil, tüm bireylerde TyG indeksi ile insülin direncinin hesaplanabileceği ve B12 düzeyi düşük olan bireylerde insülin direnci ile ilişki olasılığının göz önünde bulundurulması gerektiğine dair önemli bir katkı sağlamış olmasıdır. Bu yönüyle, çalışmamızın hem literatüre hem de klinik pratiğe değerli bir katkı sunduğu kanaatindeyiz.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Veriler, Aile Sağlığı Merkezleri (ASM) kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir. Bu nedenle, vaka grubundaki bireylerin vitamin B12 düşüklüğünün ne zaman başladığı, tanı konana kadar geçen süre ve tedavi alıp almadıkları gibi bilgiler mevcut değildir. Bu durum, B12 eksikliğinin TyG indeksi ile ölçülen insülin direnci üzerindeki yalın etkisini belirlemek konusunda sınırlamalar yaratmaktadır. Çalışmaya dahil edilenlerin sayısı kanıt değeri için istatistiksel gereksinimi karşılamış ve biraz aşmış olsa da, daha büyük bir örneklem büyüklüğü bulguların temsil edilebilirliğini daha da güçlendirebilir.

6. SONUÇ

366 vakanın analiz edildiği çalışmamıza göre B12 düzeyi düşük olan hastaların TyG ortalaması, kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca, erkek cinsiyette TyG ortalamasının kadınlara göre daha yüksek olduğu, TyG ile yaş ve VKI arasında pozitif yönlü, B12 ile negatif yönlü orta düzeyde bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, literatürde B12 vitamini eksikliğinin metabolik süreçlerdeki rolü ve insülin direnciyle olan ilişkisini destekler nitelikte olup B12 vitamini eksikliği ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi ve B12 eksikliği olan bireylerde TyG indeksinin insülin direnci taramasında kullanılabilir olduğu hipotezini doğrular niteliktedir.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde, özellikle metabolik risk faktörleri taşıyan bireylerde, vitamin B12 düzeyinin ve TyG indeksinin rutin taramalarda daha sistematik ve yaygın biçimde değerlendirilmesi, erken tanı ve risk yönetimi açısından önemli katkılar sağlayabilir.

TyG indeksinde yükseklik ve B12 eksikliği saptanan hastalarda erken dönemde beslenme, fiziksel aktivite, yaşam standartlarının düzenlenmesi ve B12 vitamini takviye tedavisi ile metabolik risklerin azaltılması hedeflenmelidir.

Literatürde B12 vitamini ile TyG indeksi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlı olup, araştırmamız bu boşluğu doldurmayı amaçlamaktadır. B12 eksikliğinin insülin direnci ile anlamlı ilişkili olduğunu ortaya koyması bakımından çalışma bulgularımızın hem literatüre hem de klinik pratiğe katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022;183:109119.
3. Akın S, Bölük C. Prevalence of comorbidities in patients with type-2 diabetes mellitus. *Primary care diabetes*. 2020;14(5):431-4.
4. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002;25(9):1551-6.
5. Xiang Q, Xu H, Zhan J, Lu S, Li S, Wang Y, et al. Association between the Triglyceride-Glucose Index and Vitamin D Status in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023;15(3).
6. Soewondo, Pradana, et al. "Prevalence of metabolic syndrome using NCEP/ATP III criteria in Jakarta, Indonesia: the Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillance 2006." *Acta Med Indones* 42.4 (2010): 199-203.
7. Herningtyas EH, Ng TS. Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. *BMC public health*. 2019;19:1-12.
8. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2022;16(8):102581.
9. Cornier M-A, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The metabolic syndrome. *Endocrine reviews*. 2008;29(7):777-822.
10. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2001;109(Suppl 2):S135-S48.
11. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes care*. 2004;27(6):1487-95.
12. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta KK, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2015;19(1):160-4.
13. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *Journal of diabetes and metabolic disorders*. 2013;12(1):17.
14. Kamrul Hasan ABM, Islam A, Islam M, Selim S. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diabetol*. 2017;4(1): 3-9.
15. Aktaş HŞ, Pençe HH. The Relationship Between Insulin Resistance Markers and Vitamin B12 Level in Obese People. *Hamidiye Med J*. 2023 Apr;4(1):9-14.

16. Badedi M, Darraj H, Hummadi A, Solan Y, Zakri I, Khawaji A, et al. Vitamin B(12) Deficiency and Foot Ulcers in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2019;12:2589-96.
17. Raizada N, Jyotsna VP, Sreenivas V, Tandon N. Serum Vitamin B12 Levels in Type 2 Diabetes Patients on Metformin Compared to those Never on Metformin: A Cross-sectional Study. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2017;21(3):424-8.
18. Tekin Karacaer N, Tuncer SÇ. Tip 2 Diyabetik Hastalarda Glisemik Kontrolün D Vitamini, B12 Vitamini ve Lipid Profili Üzerini Etkilerinin Araştırılması: Bir Retrospektif çalışma. *asujms*. 2023;3(3):10-4.
19. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782-7.
20. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical diabetes*. 2008;26(2):77-82.
21. Tomic D, Shaw JE, Magliano DJ. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nature reviews Endocrinology*. 2022;18(9):525-39.
22. Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Physiology (Bethesda, Md)*. 2018;33(2):138-50.
23. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebara S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(17).
24. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
25. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2024. (İnternet) (Alıntı Tarihi: 17/10/2024) (Erişim Adresi: <https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/diabetesmellitus2024.pdf>.)
26. Awad SF, Al-Mawali A, Al-Lawati JA, Morsi M, Critchley JA, Abu-Raddad LJ. Forecasting the type 2 diabetes mellitus epidemic and the role of key risk factors in Oman up to 2050: Mathematical modeling analyses. *J Diabetes Investig*. 2021;12(7):1162-1174.
27. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2003;348(5):383-93.
28. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews Nephrology*. 2020;16(7):377-90.
29. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *Journal of diabetes research*. 2018;2018:3086167.
30. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*. 2013;93(1):137-88.
31. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*. 2020;18(2):117-24.
32. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *Journal of diabetes research*. 2017;2017:8637138.

33. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *ACC Current Journal Review*. 2002;11(1):26.
34. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Seminars in neurology*. 2019;39(5):560-9.
35. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2013;42(4):747-87.
36. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current vascular pharmacology*. 2020;18(2):117-24.
37. Hekimoğlu Ustabaş, S. Yeni Tanı Almış Tip 2 Diyabetik Bireylerde Trigliserid Glukoz İndeksinin Subklinik Ateroskleroz ve Miyokardiyal Fonksiyonlar ile İlişkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. SBÜ İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, 2022.
38. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *Journal of diabetes*. 2017;9(2):133-40.
39. Hatzitolios AI, Didangelos TP, Zantidis AT, Tziomalos K, Giannakoulas GA, Karamitsos DT. Diabetes mellitus and cerebrovascular disease: which are the actual data? *Journal of diabetes and its complications*. 2009;23(4):283-96.
40. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu Türkiye Diyabet Vakfı. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2023.(İnternet) (Alıntı Tarihi: 18/10/2024) (Erişim Adresi: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/webfiles/2023_diyabet_tani_ve_tedavi_rehberi.pdf.)
41. Aktaş, Ezin. Bir Üniversite Hastanesi Polikliniklerine Başvuran Tip 2 Diyabetes Mellitus Hastalarında 25-Oh Vitamin D3 ve Vitamin B12 Düzeyinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2019.
42. Padhi S, Nayak AK, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 2020;131:110708.
43. Ulu MS, Yüksel Ş. İnsülin Direnci. *KTD*. 2015;16(3):238-43.
44. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, DeFronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose-tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes*. 1992;41(12):1575-86.
45. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Charles MA, Bennett PH. A two-step model for development of non-insulin-dependent diabetes. *The American journal of medicine*. 1991;90(2):229-35.
46. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1987;64(6):1169-73.
47. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological reviews*. 2018;98(4):2133-223.
48. Özer EM. İnsülin direnci. *Maltepe tıp derg*. 2015;7(2):1-5.
49. Hall C, Yu H, Choi E. Insulin receptor endocytosis in the pathophysiology of insulin resistance. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020;52(6):911-20.
50. Ohta Y, Tanizawa Y. [Insulin secretion and insulin resistance]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2013;71(11):1936-40.

51. Deyev IE, Sohet F, Vassilenko KP, Serova OV, Popova NV, Zozulya SA, et al. Insulin receptor-related receptor as an extracellular alkali sensor. *Cell metabolism*. 2011;13(6):679-89.
52. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin Resistance. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 17, 2023.
53. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(12):5189-98.
54. Yılmaz Kurt, Esra. Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında İnsülin Direncinin Kas Kütlesi ve Kas Gücü ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. SBÜ Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi Kartal Dr. Lutfi Kırdar Şehir Hastanesi, 2022.
55. Sharma VR, Matta ST, Haymond MW, Chung ST. Measuring Insulin Resistance in Humans. *Hormone research in paediatrics*. 2020;93(11-12):577-88.
56. Gastaldelli A. Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2022;30(8):1549-63.
57. Cazzo E, Pareja JC, Chaim ÉA, editors. Weight Loss Surgery and the Surrogate Insulin Resistance Markers HOMA, TyG, and TG/HDL-c in Relation to Metabolic Syndrome 2017.
58. Wang L, Cong HL, Zhang JX, Hu YC, Wei A, Zhang YY, et al. Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovascular diabetology*. 2020;19(1):80.
59. da Silva A, Caldas APS, Rocha D, Bressan J. Triglyceride-glucose index predicts independently type 2 diabetes mellitus risk: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Primary care diabetes*. 2020;14(6):584-93.
60. Simões CF, Locatelli JC, de Oliveira GH, Lopes WA. It is time to standardize the TyG index. *Endocrine*. 2021;71(2):522-3.
61. Fredrickson DS. An international classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Annals of internal medicine*. 1971;75(3):471-2.
62. Hill MF, Bordon B. Hyperlipidemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 8, 2023.
63. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(6):2089-112.
64. Rağbetli C. Hiperlipidemia. 2009;16(1):43-7.
65. İltar, A., et al., Adult Treatment Panel (ATP) IV Eşliğinde Güncel Hiperlipidemi Tedavisi. *Eur J Health Sci*, 2016. 2(1): p. 15-19.
66. Giles LA. Hyperlipidemia Prevention and Management Utilizing Lifestyle Changes. *Journal of midwifery & women's health*. 2024;69(3):361-9.
67. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
68. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-39.
69. Grundy SM. Statin Trials and Goals of Cholesterol-Lowering Therapy. 1998;97(15):1436-9.

70. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Dislipidemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Temd Dislipidemi Tanı Ve Tedavi Kılavuzu, 2021.(İnternet) (Alıntı Tarihi: 21/10/2024) (Erişim Adresi: https://file.temd.org.tr/Uploads/publications/guides/documents/20211026164301-2021tbl_kilavuzb66456ad2f.pdf).
71. Katsiki N, Nikolic D, Montalto G, Banach M, Mikhailidis DP, Rizzo M. The role of fibrate treatment in dyslipidemia: an overview. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(17):3124-31.
72. Hacanlı Y. Kardiyovasküler Hastalıklarda ve Diyabette Fenofibratların ve Statinlerin Önemi: Derleme Makale. *Acta Medica Ruha*. 2024;2(2):130-5.
73. Ersanlı, Murat. "Importance of statins in the treatment of dyslipidemia." *Archives of the Turkish Society of Cardiology* 35.Supp: 1 (2007): 1-7.
74. Rodenburg J, Vissers MN, Daniels SR, Wiegman A, Kastelein JJ. Lipid-lowering medications. *Pediatric endocrinology reviews* : PER. 2004;2 Suppl 1:171-80.
75. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(5):541-8.
76. Shils M. Vitamin B12 'Cobalamin' . In: Shils M, Olson J, Shike M, Ross A, editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 1999. p. 44–71.
77. Shipton MJ, Thachil J. Vitamin B12 deficiency - A 21st century perspective *Clinical medicine* (London, England). 2015;15(2):145-50.
78. Oh R, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *American family physician*. 2003;67(5):979-86.
79. Sezgin Y. Vitamin B12 Yetersizliğine Yaklaşım. *Konuralp Medical Journal*. 2019;11(3):482-8.
80. Pavlov CS, Damulin IV, Shulpekova YO, Andreev EA. Neurological disorders in vitamin B12 deficiency. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(4):122-9.
81. Dali-Youcef N, Andrès E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2009;102(1):17-28.
82. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *The American journal of clinical nutrition*. 2009;89(2):693s-6s.
83. Fidancı İ, Eren ŞÜ, Arslan İ, et al. Aile hekimliği poliklinik hastalarının son 3 yıl retrospektif değerlendirilmesi. *Konuralp Tıp Dergisi* 2016; 8(3): 151-7.
84. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World journal of gastroenterology*. 2010;16(19):2323-30.
85. Pierce SA, Chung AH, Black KK. Evaluation of vitamin B12 monitoring in a veteran population on long-term, high-dose metformin therapy. *The Annals of pharmacotherapy*. 2012;46(11):1470-6.
86. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004; 8(3): 199-204.
87. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency. Early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate medicine*. 2001;110(1):99-105; quiz 6.
88. Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, Benítez-Arciniega AD. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2015;15(1):54-63.
89. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 10, 2024.

90. Coskun M, Sevencan NO. The Evaluation of Ophthalmic Findings in Women Patients With Iron and Vitamin B12 Deficiency Anemia. *Translational vision science & technology*. 2018;7(4):16.
91. Bhat DS, Gruca LL, Bennett CD, Katre P, Kurpad AV, Yajnik CS, et al. Evaluation of tracer labelled methionine load test in vitamin B-12 deficient adolescent women. *PloS one*. 2018;13(5):e0196970.
92. Guan B, Yang J, Chen Y, Yang W, Wang C. Nutritional Deficiencies in Chinese Patients Undergoing Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: Prevalence and Predictors. *Obesity surgery*. 2018;28(9):2727-36.
93. Bromage S, Ganmaa D, Rich-Edwards JW, Rosner B, Bater J, Fawzi WW. Projected effectiveness of mandatory industrial fortification of wheat flour, milk, and edible oil with multiple micronutrients among Mongolian adults. *PloS one*. 2018;13(8):e0201230.
94. Homan J, Schijns W, Aarts EO, Janssen IMC, Berends FJ, de Boer H. Treatment of Vitamin and Mineral Deficiencies After Biliopancreatic Diversion With or Without Duodenal Switch: a Major Challenge. *Obesity surgery*. 2018;28(1):234-41.
95. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice From the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology*. 2017;152(4):706-15.
96. National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS Document C28-A2. Wayne, PA: NCCLS; 2000.
97. Sezgin Y, Becel S. Comparison of serum lipid parameters and serum vitamin B12 levels. *J Clin Anal Med*. 2018;10(2):198-201.
98. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese Children and Adolescents: A Risk Group for Low Vitamin B12 Concentration. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2006;160(9):933-6.
99. Sezgin Y, Becel S. B12 Vitamini Tedavisi Alan Hastalarda Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi. *İstanbul Med J*. 2019 Mayıs;20(3):214-217.
100. Aureli A, Recupero R, Mariani M, Manco M, Carlomagno F, Bocchini S, et al. Low Levels of Serum Total Vitamin B12 Are Associated with Worse Metabolic Phenotype in a Large Population of Children, Adolescents and Young Adults, from Underweight to Severe Obesity. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(23).
101. Knight BA, Shields BM, Brook A, Hill A, Bhat DS, Hattersley AT, et al. Lower Circulating B12 Is Associated with Higher Obesity and Insulin Resistance during Pregnancy in a Non-Diabetic White British Population. *PloS one*. 2015;10(8):e0135268.
102. Baltaci D, Kutlucan A, Turker Y, Yilmaz A, Karacam S, Deler H, Kara IH. Association of vitamin B12 with obesity, overweight, insulin resistance and metabolic syndrome, and body fat composition: primary care-based study. *Med Glas (Zenica)*. 2013;10(2):203-10.
103. Setola E, Monti LD, Galluccio E, Palloschi A, Fragasso G, Paroni R, Piatti P. Insulin resistance and endothelial function are improved after folate and vitamin B12 therapy in patients with metabolic syndrome: relationship between homocysteine levels and hyperinsulinemia. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(4):483-9.
104. Ho M, Halim JH, Gow ML, El-Haddad N, Marzulli T, Baur LA, Garnett SP. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients*. 2014;6(12):5611-8.

105. Alarcon-Ruiz CA, Pantoja-Torres B, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, Moscoso-Porras MG, Benites-Zapata V. Vitamin B12 associated to total body fat in healthy non-obese adults according to insulin resistance status. *Metabolism*. 2021;116.
106. Luo Y, Liu L, Liu M, Tang C, Liu H, Wang M, et al. Relationship between body composition and insulin resistance evaluated by the TyG index: a retrospective study among Chinese population. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2025;102(3):264-72.
107. El-Sehrawy AAMA, Khachatryan LG, Kubaev A, Rekha MM, Rab SO, Kaur M, et al. Triglyceride-glucose index: a potent predictor of metabolic risk factors and eating behavior patterns among obese individuals. *BMC Endocr Disord*. 2025;25(1):71
108. Shan Y, Liu Q, Gao T. Triglyceride-glucose index in predicting the risk of new-onset diabetes in the general population aged 45 years and older: a national prospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2025;25(1):25.
109. Wan H, Cao H, Ning P. Superiority of the triglyceride-glucose index over the homeostasis model in predicting metabolic syndrome based on NHANES data analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):15499.
110. Lopez-Jaramillo P, Gomez-Arbelaiz D, Martinez-Bello D, Abat MEM, Alhabib KF, Avezum Á, et al. Association of the triglyceride-glucose index as a measure of insulin resistance with mortality and cardiovascular disease in populations from five continents (PURE study): a prospective cohort study. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4(1):e23-e33.
111. Selvi NMK, Nandhini S, Sakthivadivel V, Lokesh S, Srinivasan AR, Sumathi S. Tip 2 diabetes mellitus'ta triglycerid-glikoz indeksi (TyG indeksi) ile HbA1c ve insülin direnci arasındaki ilişki. *Maedica (Buchar)*. 2021;16(3):375.
112. Toro-Huamanchumo CJ, Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, Pantoja-Torres B, Metabolic Syndrome Research Group. Triglycerides and glucose index as an insulin resistance marker in a sample of healthy adults. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):272-7.
113. Katar M, Demir O. Triglyceride Glucose Index: as a glycemic control indicator. *Harran Univ Med Fac J*. 2025;22(2):357-63.
114. Park HM, Lee HS, Lee YJ, Lee JH. The triglyceride-glucose index is a more powerful surrogate marker for predicting the prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus than the homeostatic model assessment of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;180:109042.
115. Kim B, Taniguchi K, Isobe T, Oh S. Triglyceride-glucose index is capable of identifying metabolically obese, normal-weight older individuals. *J Physiol Anthropol*. 2024;43(1):8.
116. Weyman-Vela Y, Guerrero-Romero F, Simental-Mendia LE. The triglycerides and glucose index is more strongly associated with metabolically healthy obesity phenotype than the lipid and obesity indices. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(4):865-71.
117. Dang K, Wang X, Hu J, Zhang Y, Cheng L, Qi X, et al. The association between triglyceride-glucose index and its combination with obesity indicators and cardiovascular disease: NHANES 2003-2018. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):8.
118. Shi YY, Zheng R, Cai JJ, Qian SZ. The association between triglyceride glucose index and depression: data from NHANES 2005-2018. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):267.

119. Yin H, Guo L, Zhu W, Li W, Zhou Y, Wei W, et al. Association of the triglyceride-glucose index and its related parameters with frailty. *Lipids Health Dis.* 2024;23(1):150.
120. Chen J, Wu K, Lin Y, Huang M, Xie S. Association of triglyceride glucose index with all-cause and cardiovascular mortality in the general population. *Cardiovascular diabetology.* 2023;22(1):320.
121. Zhang S, Liu W, Xu B, Wang S, Du Z, Cheng W. Association of triglyceride glucose index and triglyceride glucose-body mass index with sudden cardiac arrest in the general population. *Cardiovascular diabetology.* 2024;23(1):173.
122. Aktaş HŞ, Pençe HH. The relationship between insulin resistance markers and vitamin B12 level in obese people. *Hamidiye Med J.* 2023.
123. Mahalle N, Kulkarni MV, Garg MK, Naik SS. Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease. *J Cardiol.* 2013;61(4):289-94.
124. Kurniawan LB. Triglyceride-Glucose Index As A Biomarker Of Insulin Resistance, Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, And Cardiovascular Disease: A Review. *Ejifcc.* 2024;35(1):44-51.
125. Li Y, Dang Y, Zhou Y, Wang H, Zheng L, Ba Y. Association between iron metabolism markers and triglyceride-glucose index: a cross-sectional study in China Health and Nutrition Survey. *Medicine.* 2024;103(32):e39256.
126. Yu FJ, Huang MC, Chang WT, Chung HF, Wu CY, Shin SJ, Hsu CC. Increased ferritin concentrations correlate with insulin resistance in female type 2 diabetic patients. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(1):32-40.
127. Zhao Y, Lv X, Chen C, Li K, Wang Y, Liu J. The association between triglyceride-glucose index and hyperferritinemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens).* 2023;22(3):403-12.
128. Sudhakar B, Rita MS, Yadav YC. Correlation of serum ferritin with components of metabolic syndrome and its relationship with the insulin resistance in men and women. *Clin Med Biochem.* 2016;2:951-4.
129. Katipoğlu Z, Turan M. Aterosklerozun Belirleyicisi Olan Trigliserit-Glikoz İndeksi Retinal Ven Tıkanıklığı ile İlişkili Olabilir mi?. *Turk J Ophthalmol.* 2024 Jun;54(3):149-152.
130. Li H, Zuo Y, Qian F, Chen S, Tian X, Wang P, et al. Triglyceride-glucose index variability and incident cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Cardiovascular diabetology.* 2022;21(1):105.
131. Tian X, Zuo Y, Chen S, Liu Q, Tao B, Wu S, et al. Triglyceride-glucose index is associated with the risk of myocardial infarction: an 11-year prospective study in the Kailuan cohort. *Cardiovascular diabetology.* 2021;20(1):19.
132. Xu L, Wu M, Chen S, Yang Y, Wang Y, Wu S, et al. Triglyceride-glucose index associates with incident heart failure: A cohort study. *Diabetes & metabolism.* 2022;48(6):101365.
133. Çetin Şanlıalp S, Nar G, Günver M G. Yüksek Trigliserid Glukoz İndeksi Kalp Yetmezliği Varlığıyla İlişkilidir. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi.* 2021;85(1):51-58.

134. Ozturk Y, Baloglu I, Ozer H, Yonet F, Altaş M, Selcuk NY, Tonbul HZ, Turkmen K. Triglycerides-Glucose Index as a Predictor of Stroke Risk in Hemodialysis Patients. *Mev Med Sci.* 2024;4(1):7-12.
135. Qin Z, Zhao J, Geng J, Chang K, Liao R, Su B. Higher Triglyceride-Glucose Index Is Associated With Increased Likelihood of Kidney Stones. *Frontiers in endocrinology.* 2021;12:774567.
136. Yan F, Yan S, Wang J, Cui Y, Chen F, Fang F, et al. Association between triglyceride glucose index and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular diabetology.* 2022;21(1):226.
137. Yang C, Song Y, Wang P. Relationship between triglyceride-glucose index and new-onset hypertension in general population-a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993).* 2024;46(1):234163.
138. Yıldız M, İnci H, Korkut B, Kalem P, et al. Hipertansiyon tanılı hastalarda trigliserit/glukoz indeksinin insülin direncini belirlemede rolü. *Unika Sağlık Bilimleri Derg.* 2024;4(1):652-60.
139. Aksoy E, Ergenç Z, Ergenç H, Gökosmanoğlu F. Trigliserit-Glikoz İndeksi kolorektal kanserin yeni bir belirleyicisidir. *J Biyoteknoloji ve Stratejik Sağlık Arş.* Nisan 2024;8(1):44-49.

8. EKLER

Ek-1. Şekiller Dizini

Ek-2. Tablolar Dizini

Ek-3. Etik Beyan

Ek-4. Özgünlük Raporu

Ek-5. Kabul ve Onay Sayfası



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4. 1. Grupların Cinsiyete Göre Yaşlarının Dağılımı.....	31
Şekil 4. 2. Grupların Cinsiyete Göre Vücut Kitle İndekslerinin Dağılımı	32
Şekil 4. 3. Grupların Triglicerid- Glukoz İndeksi Değerlerinin Dağılımı	33
Şekil 4. 4. Grupların Cinsiyete Göre B12 Değerlerinin Dağılımı	36
Şekil 4. 5. Cinsiyetler Arasında Trigliseri- Glukoz İndeksi Değerlerinin Dağılımı	35
Şekil 4. 6. Grupların Cinsiyete Göre TyG Değerlerinin Dağılımı.....	37

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2. 1. DM ve Glukoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri	13
Tablo 2. 2. Plazma Lipidlerinin Hedef Değerleri	21
Tablo 4. 1. Grupların Tanımlayıcı Özellikleri.....	30
Tablo 4. 2. Grupların TyG, VKI ve B12 Değerlerinin Karşılaştırılması	33
Tablo 4. 3. Cinsiyetler Arasında TyG, VKI ve B12 Değerlerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 4. 4. Grupların Lipit Parametrelerinin Karşılaştırılması	38
Tablo 4. 5. Grupların Kan Şekeri ve Anemi Parametrelerinin dağılımı	39
Tablo 4. 6. Yaş, B12, TyG, VKI Değişkenlerinin Birbirleriyle Korelasyonu	40

ETİK BEYAN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Birinci Basamağa Başvuran Hastalarda B12 Vitamin Düzeyinin Trigliserid Glukoz İndeksi İle İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tez de yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 07.10.2024 tarihinde, HRÜ/24.15.24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

ÖZGÜNLÜK RAPORU

BİRİNCİ BASAMAĞA BAŞVURAN HASTALARDA B12 VİTAMİN DÜZEYİNİN TRİGLİSERİD GLUKOZ İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 15	% 11	% 10	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr	%3
İnternet Kaynağı		
2	Submitted to Suleyman Demirel University	%2
Öğrenci Ödevi		
3	Beşkardeş, Yahya. "Psöriazis hastalarında vitamin B12 düzeyleri", Bezmialem Vakıf University (Turkey)	%1
Yayın		
4	acikerisim.medipol.edu.tr	%1
İnternet Kaynağı		
5	docplayer.biz.tr	%1
İnternet Kaynağı		
6	acikerisim.pau.edu.tr:8080	%1
İnternet Kaynağı		
7	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi	<%1
Öğrenci Ödevi		
8	dergipark.org.tr	<%1
İnternet Kaynağı		
9	search.trdizin.gov.tr	<%1
İnternet Kaynağı		
10	Submitted to Dicle University	<%1
Öğrenci Ödevi		
11	Submitted to Ankara University	<%1
Öğrenci Ödevi		

12	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
13	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
14	Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
15	Sezgin, Yılmaz. "İntramüsküler Vitamin B12 Tedavisi Alan Hastalarda Serum Alfa-1-Antitripsin Seviyelerinin Değerlendirilmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
16	Yavuz, Melike Hazal. "Akut pankreatit ilişkili postpankreatit diyabetes mellitus gelişen hastalarda atak şiddetinin diyabetes mellitus gelişimi riski ile ilişkisinin değerlendirilmesi", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Yayın	<% 1
17	dspace.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
18	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<% 1
19	EMEN, Bahar, EREN, Mehmet Ali, ÖZDEMİR, Emrah, ÖZTÜRK, Faruk, DÜZENLİ, Erhan, SARIASLAN, Deniz and ÖZTÜRK KILIÇ, Yasemin. "B12 vitamin eksikliği bulunan hastalarda etiyolojik faktörler ile laboratuvar verileri arasındaki ilişkinin geriye dönük değerlendirilmesi", İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi, 2013. Yayın	<% 1
20	9lib.net	

	İnternet Kaynağı	<% 1
21	Karagöz, Yüksel. "Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Anksiyete Bozukluğu Olan Çocukların Nitrik Oksit ve Adrenomedüllin Düzeylerinin Karşılaştırılması", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
22	www.cocukergen2023.com İnternet Kaynağı	<% 1
23	Çetin, Ramazan. "Migren Tanısı Alan Kadınlarda Varsayılan mod ağı (Default Mode Network=DMN) Yapılarının Hacmi ile 2D:4D Parmak Oranı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi", Balıkesir University (Turkey) Yayın	<% 1
24	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
25	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<% 1
26	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
27	Submitted to Selçuk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
28	androlojibulten.org İnternet Kaynağı	<% 1
29	Öztürk, Ayşegül. "Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda mikroalbuminüri ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki ilişki", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Yayın	<% 1

30	tr.medic-life.com İnternet Kaynağı	<% 1
31	tez.sdu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
32	Kiyak Kırmacı, Hümeysa. "Sodyum Glukoz Ortak Taşıyıcı İnhibitörlerinin tip 2 Diyabetes Mellitus Oluşturulmuş Sıçanların Kalp Dokusundaki Microrna'Lar Üzerine Etkilerinin İncelenmesi", Marmara Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
33	Tunçer, Esra. "Fazla Kilolu ve Obez Çocuklarda İnsülin Direnci İle D Vitamini Düzeyi ve Akdeniz Diyeti Kalite İndeksi Arasındaki İlişki", Ankara Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
34	atuder.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
35	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
36	www.diyetakademi.com İnternet Kaynağı	<% 1
37	www.sozcu.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
38	Akkol, Ceren. "Birinci Basamağa Başvuran Tip 2 DM Hastalarında Görülen Anksiyete ve Depresyonun Hastalık Algısı ile İlişkisi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
39	Kocaer, Sinem Burcu. "Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda HDL (Yüksek Molekül Ağırlıklı Lipoprotein) Aktivitesinin	<% 1

Değerlendirilmesi", Dokuz Eylül Üniversitesi
(Turkey), 2024

Yayın

40	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
41	demo3.pleksus.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
42	sbk2019.org İnternet Kaynağı	<% 1
43	toad.halileksi.net İnternet Kaynağı	<% 1
44	www.utsakcongress.com İnternet Kaynağı	<% 1
45	Öztürk, İbrahim. "Preferred Level of Vehicle Automation in Turkey and Sweden : In Association With Traffic Climate, Traffic Locus of Control and Driving Skills", Middle East Technical University (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
46	Gümüş, Tuğba Arkan. "Gestasyonel Diyabetli Hastalarda Irisinin İnsülin Direnci ile Olan İlişkisi", Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	<% 1
47	Serdar, Esra. "İleri glikasyon son ürünlerinin öncüllerinin farklı ekmek çeşitlerinde in vitro gastrointestinal sistem ile incelenmesi", İstanbul Sabahattin Zaim University (Turkey) Yayın	<% 1
48	Çetintaş, İrem Elif. "Obezite indekslerinin insülin direnci ile olan ilişkisinin incelenmesi", Bezmialem Vakıf University (Turkey) Yayın	<% 1