



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ
SAPTANAN DİYABETİK OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN VİTAMİN
B12 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE DİYABETİKLERDE
METFORMİN KULLANIMININ VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu Nurdan AVCI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ
SAPTANAN DİYABETİK OLAN VE OLMAYAN HASTALARIN VİTAMİN
B12 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE DİYABETİKLERDE
METFORMİN KULLANIMININ VİTAMİN B12 DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Duygu Nurdan AVCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Canan ERSOY

BURSA-2013

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	16
Bulgular	18
Tartışma ve Sonuç	28
Kaynaklar	36
Teşekkür	41
Özgeçmiş	42

ÖZET

Tip 2 diabetes mellitus (DM) günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tip 2 DM, insülin direnci ve/veya beta hücre fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Kilo verilmesi ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliği ve ilaçlar ile insülin direncinin düzeltilebildiği bilinmektedir. Tip 2 DM tedavisinde günümüzde ilk tercih edilen ilaç metformindir. Metforminin vitamin B12 eksikliği yaptığı bilinmektedir.

Çalışmamızda diyabetik ve nondiyabetik bireylerde vitamin B12 düzeylerinin araştırılması ve DM tedavisinin dünyada ve ülkemizde ilk tercih edilen ilacı konumunda olan metforminin serum vitamin B12 seviyesi üzerine etkisinin değerlendirilmesini amaçladık.

Bu amaçla endokrinoloji polikliniğimize başvuran vitamin B12 düzeyi çalışılmış 11.400 hasta dosyası retrospektif olarak incelendi. Vitamin B12 düzeyi 179 pg/dl'nin altında olan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. 36 hastada diyabet tanısı mevcuttu. Açlık kan glukozu, HbA1c ile diyabet regülasyonları değerlendirildi. Hastalarımızın yandaş hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve beslenme alışkanlıkları incelenerek vitamin B12 düzeyine etkileri değerlendirildi.

Diyabetik hastalar ile non diyabetik hastaların vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldı. Diyabetik hastalarda vitamin B12 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük idi (p:0,049).

Metformin kullanımı olan ve olmayan diyabet hastalarının vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldı. Vitamin B12 düzeyinin metformin kullanımın olmadığı grupta daha düşük olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızda diyabetik hastalarda vitamin B12 düzeyi daha düşük bulunduğu halde, metformin kullanımının vitamin B12 düzeyini düşürdüğüne dair bir bulgu saptamadık.

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, vitamin B12, metformin.

SUMMARY

The Patients Apply to Endocrinology Clinic with Vitamin B12 Deficiency in Diabetic and Non-Diabetic Patients Compare the Levels of Vitamin B12 and Assessing the Impact of the Use of Metformin in Diabetics

Nowadays type 2 diabetes mellitus (DM) has become an epidemic. Type 2 DM is characterised by insulin resistance and/or loss of beta cell function. Insulin resistance is known to improve with weight loss and physical activity. Currently metformin is the first line of medicine preferred for the deficiency.

The aim of our study was to investigate vitamin B12 levels in diabetic and non-diabetic subjects, and the effect of metformin which is the first preferred medicine for treatment of DM both in the world and our country on serum vitamin B12 levels.

Thus we did a retrospective examination of the medical records of 11.400 patients who referred to our endocrinology outpatient clinic and had vitamin B12 levels available. One hundred patients who had vitamin B12 levels of <179 pg/dl were included. Thirty-six patients were diagnosed with diabetes. Fasting blood glucose and HbA1c were used to assess the regulation of diabetes. Co-morbid diseases of our patients, the drugs they used and their nutritional habits were examined to estimate the effect they had on vitamin B12 levels.

Vitamin B12 levels in diabetic patients were compared with those in non-diabetic patients. In diabetic patients vitamin B12 levels were significantly lower ($p:0.049$). Vitamin B12 levels in diabetic patients who received metformin treatment were compared with diabetic patients who did not. Vitamin B12 levels were found to be lower in the non-metformin group.

In conclusion, though we found in our study that vitamin B12 levels were lower in diabetic patients, we couldn't find any evidence whether metformin causes lower vitamin B12 levels.

Key words: Diabetes Mellitus, vitamin B12, metformin.

GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisinde defekt sonucunda oluşan hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalığa verilen addır (1). Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tüm yaş grupları için dünyada 2000 yılında %2.8 olan DM prevalansının, 2030 yılında %4.4 olacağı, diyabetli kişi sayısının ise 2000-2030 yılları arasında 171 milyondan 366 milyona çıkacağı tahmin edilmektedir (2). Tüm diyabetlilerin yaklaşık % 90'ı tip 2 diyabetiktir ve bu olguların pek çoğu obezdir (1).

Tip 2 DM, insülin direnci ve/veya beta hücre fonksiyon kaybı ile karakterizedir (3,4). Kilo kaybı ve fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişikliği ve ilaçlar ile insülin direncinin düzeltilebildiği bilinmektedir. Tip 2 DM tedavisinde günümüzde ilk tercih edilen ilaç metformindir. Metformin hepatik glukoz üretim ve çıkışını azaltır, iskelet kasına ve yağ dokusuna insülin aracılı glukoz alımını ve iskelet kaslarında glikojenezi artırır böylece insülin direncini azaltır. Barsaklardan karbonhidrat emilimi azalttığı da bilinmektedir. Metformin, hastaların %30 kadarında vitamin B12'nin de intestinal absorpsiyonunu azaltır. Hastaların %10'unda serum vitamin B12 düzeyi düşüktür (5).

Vitamin B12 eksikliği makrositik aneminin sık görülen bir nedenidir ve bir grup nöropsikiyatrik hastalıkla ilişkilidir. Vitamin B12 eksikliğinin tanısı tipik olarak serum vitamin B12 seviyelerinin ölçülmesine dayanır.

Bu çalışmanın amacı diyabetik ve nondiyabetik bireylerde vitamin B12 düzeylerinin araştırılması ve DM tedavisinin dünyada ve ülkemizde ilk tercih edilen ilaç konumunda olan metforminin serum vitamin B12 seviyesi üzerine etkisinin değerlendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı ve Sıklığı

DM insülin sekresyonu, etkisi ya da her ikisinde de bozukluk sonucu oluşan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (1). Tip 2 DM günümüzde epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Diyabetin prevalansı tüm dünyada obezite prevalansına paralel olarak artmaktadır. 2030 yılında diyabetik kişi sayısının 366 milyona ulaşacağı ön görülmektedir (2). Türkiye’de Eylül 1997-Mart 1998 tarihleri arasında yürütülen ve 2002’de yayınlanan Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması (TURDEP-1) sonuçlarına göre Türkiye’de DM prevalansı % 7.2 ve bozulmuş glukoz toleransı prevalansı % 6.7 olarak bulunmuştur (6). Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen TURDEP-II çalışmasının ön raporuna göre Türk erişkin toplumunda DM sıklığının %13.7’ye ulaştığı görülmüştür. Son 12 yılda tüm önlemlere rağmen ülkemizde DM prevalansının yaklaşık 2 kat arttığı görülmektedir (7).

1.2. Diabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetic Association: ADA) DM ile ilgili bir etiyolojik sınıflama oluşturmuştur (1) (Tablo 1).

Tablo-1: Diabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 DM

- A- İmmün aracılı
- B- İdiyopatik

II. Tip 2 DM

(insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterize)

III. Diğer spesifik tipler

- A- Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
- B- İnsülin etkisinde genetik defekt
- C- Egzokrin pankreas hastalıkları
- D- Endokrinopatiler
- E- İlaç veya kimyasal ajanlar
- F- Enfeksiyonlar
- G- İmmün aracılı nadir diyabet formları
- H- DM ile ilişkili diğer genetik bozukluklar

IV. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

1.3. Diabetes Mellitusun Tanısı

ADA 2010 yılında DM için tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu kriterler tablo 2’de belirtilmiştir (1).

Tabl -2: Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

1. En az sekiz saat açlık sonrası plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması*.
 2. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması¹ *
 3. Klasik hiperglisemi semptomları bulunan veya hiperglisemik krizdeki bir hastada rastlantısal plazma glukoz konsantrasyonunun ≥ 200 mg/dl olması.
 4. Hemoglobin A1c (HbA1c) \geq % 6,5 (Test National Glycohemoglobin Standardisation Programme (NGSP) sertifikalı bir laboratuarda Diabetes Control and Complications Trial (DCTT) standardize bir metotla yapılmış olmalı) *
-

¹ Dünya Sağlık Örgütünün tanımına uygun olarak suda çözülmüş 75 gr anhidroz glukoz ihtiva eden şeker yüklemesi ile yapılmalıdır.

*Net hiperglisemi yokluğunda bu kriterler tekrar edilerek doğrulanmalıdır.

Bu kriterlerden bir veya birden fazlasının olması ile DM tanısı konulmaktadır (1). Eğer açlık plazma glukozu (APG) 100-125 mg/dl arasında ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir (8).

1.4. Tip 2 Diabetes Mellitusun Fizyopatolojisi

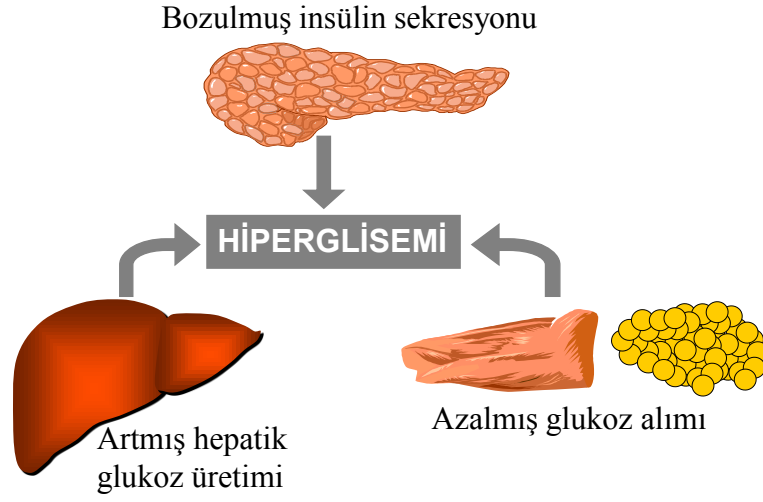
Tip 2 DM, çevresel ve genetik birçok faktörün etkisiyle insülin sekresyonunun bozulması ve insülinin hedef dokulardaki etkilerine karşı direnç gelişmesi sonucu oluşmaktadır (9).

Tip 2 DM gelişiminde tespit edilebilen en erken işlev bozuklukları glukozun hücre içine alınımında azalma veya insülin direncidir. Glukozun hücre içine alınımındaki bu azalma, insülin duyarlılığında azalmaya yol açar (10-11). Yaş, cins, ırk, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığı gibi birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir (11).

Açlık plazma glukoz düzeyi 80 mg/dL'den 140 mg/dL'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artmaktadır. Açlık glukoz düzeyi 140 mg/dL'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılamasını daha fazla artıramamakta ve insülin salınımı azalmaktadır. Bu dönemden sonra hepatik glukoz yapımı artmaya başlamaktadır (12).

Sonuçta anormal insülin salınımı ve hedef dokularda insülin etkisine karşı gelişen direnç Tip 2 DM'li hastalardaki başlıca fizyopatolojik mekanizmaları oluşturmaktadır. Şekil 1' de Tip 2 DM' te hiperglisemi fizyopatolojisi gösterilmiştir.

Tip 2 diyabette hiperglisemi fizyopatolojisi



Şekil-1: Tip 2 DM' te hiperglisemi fizyopatolojisi

1.5. Tip 2 Diabetes Mellitusun Klinik Dönemleri

Hasta hekime, nadiren klasik aşırı yeme - içme, kilo kaybı ve sık idrara çıkma yakınmalarıyla başvurursa da genellikle bitkinlik, göz kararması, baş dönmesi, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, gecikmiş yara iyileşmesi ve cinsel işlev bozukluğu gibi şikayetlerle de gelmektedir.

DM tanısı, belirtilerin genellikle silik olması sebebiyle ne yazık ki insülin direnci ve hiperglisemi gelişiminden yıllar sonra konmaktadır. Bu sebeple, tanı anında vasküler değişikliklere bağlı etkiler sıklıkla görülmektedir (13,14).

Tip 2 DM, üç klinik dönemde takip edilmektedir:

1- Preklinik Diyabet Dönemi (Normoglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Bu dönemde beta hücre fonksiyonu korunmaktadır. Mevcut insülin direnci ise daha fazla insülin salınarak aşılmaya çalışılmaktadır. Açlık ve yemek sonrası kan şekerleri ile OGTT normal sınırlardadır (15).

2- Bozulmuş Glukoz Toleransı (Postprandiyal Hiperglisemik Hiperinsülinemik Dönem):

Hastalarda klinik belirtiler henüz ortaya çıkmamıştır. Üstelik çoğu, günlük yaşamlarında öglisemiktirler. 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'de ikinci saat kan glukozu düzeyi 140-200 mg/dL arasındadır. Açlık plazma glukozu düzeyi 100-126 mg/dL olan hasta grubu bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak tanımlanmaktadır. Prediyabet tanımı, BAG ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) için kullanılmaktadır (16). Unwin ve ark. (17) BAG ve BGT'nin kalp ve damar hastalıkları ile güçlü bir ilişki içerisinde olduğunu göstermişlerdir. BAG ve BGT'nin görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır (12).

Prediyabeti olan hastaların aşikâr diyabete ilerlemesini önlemek için birçok çalışma yapılmaktadır. Bunlardan en geniş ve kapsamlı olanı Amerika Birleşik Devletleri Diyabet Önleme Programıdır (DPP) (18,19). 3234 aşırı kilolu, çoğunluğu orta yaş grubu, BGT ve BAG olan hasta grubunda vücut ağırlığının %7 kaybı ve düzenli egzersiz ile plasebo grubuna göre %58 aşikâr diyabet gelişiminde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışmada DM'de ilk tercih edilen ajan olan metformin tedavisi ile yine plasebo grubuna göre DM gelişim riskinin %31 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Ayrıca metformin tedavisi alan hasta grubunda insülin direnci ve pro-insülin salınımında anlamlı değişiklikler bulunmuştur (20). Uzun süreli kullanım deneyimi, düşük maliyeti ve mükemmel güvenilirlik raporları metformini, tip 2 DM'yi önlemede uygun bir seçenek haline getirmektedir (21).

3-Aşikâr Diyabet (Hiperglisemik Hipoinsülinemik Dönem):

Hastada mevcut olan ve giderek artan insülin direncine karşın insülin salgısı artmış olsa da karaciğer glukoz yapımı sonucunda kan şekeri artmaya devam etmektedir. Sonuçta glukoz toksisitesi nedeniyle beta hücreleri insülini daha az salgılamaya başlamaktadır.

Bu dönemde hepatik glukoz yapımının baskılanamaması ve periferik glukoz kullanımının azalması sonucunda açlık ve tokluk kan şekerlerinde artış görülmektedir.

1.6. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

GDM gebelerde en sık ortaya çıkan metabolik bozukluk olup yaklaşık tüm gebeliklerin %4'ünde saptanmaktadır. GDM hem anne hem de bebekte önemli bir sakatlık ve ölüm nedenidir. Fetüs kaybı oranı GDM'li kadınlarda diyabeti olmayan kadınlara göre 4 kat artış göstermektedir (22). GDM denilebilmesi için diyabetin gebeliğin 2. trimestirinde başlaması ve gebelik bittikten sonra ortadan kalkması gerekir. Ancak gebelik sonrası devam ediyorsa, bu durum genellikle gebelik öncesi tanı almamış tip 2 DM ile açıklanır.

1.7. Tip 2 Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Tip 2 DM; hızla tanı konup tedavi edilmesi gereken, aksi halde mortaliteye yol açabilen, akut komplikasyonlara ve birçok organ ve sistemi etkileyebilen kronik komplikasyonlara neden olan bir hastalıktır (23,24). Kronik komplikasyonlar diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğundan sorumludur. DM, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 20-74 yaş arası körlüğün en sık nedenidir. Diyabetik nefropati ise ABD'de son dönem böbrek yetmezliğinin en sık nedenidir (24). DM, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetli hastaların %65'inde ölüm kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle meydana gelmektedir (25). Kronik komplikasyonlar vasküler ve nonvasküler komplikasyonlar olarak ayrılabilir. Vasküler komplikasyonlar da ayrıca mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ayrılır. Kronik komplikasyon riski hiperglisemi süresine bağlı olarak artar ve genellikle hipergliseminin ikinci dekadında ortaya çıkar. Tip 2 DM'da uzun bir asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden hastaların bir çoğunda tanı anında kronik komplikasyonlar

olabilir. Ülkemizin de dahil olduğu gelişmekte olan ülkelerde DM sıklığı giderek artmaktadır. Kaynakları zaten kısıtlı olan bu toplumlarda, DM ve komplikasyonlarının tedavi maliyetleri nedeniyle sağlık harcamalarının artacağı, üretkenliğin azalacağı ve ülke ekonomilerinin olumsuz etkileneceği açıktır (5). Tip 2 DM'un komplikasyonları iki ana başlıkta incelenmektedir (23,24).

I. Akut (metabolik) Komplikasyonlar

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

II. Kronik (dejeneratif) Komplikasyonlar

A. Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

B. Makrovasküler Komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı
- Periferik vasküler hastalık
- Serebrovasküler hastalık

C. Diğer Kronik Komplikasyonlar

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

1.7.1. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati terimi, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Bulgular, hem periferik hem de otonom sinir sistemi ile ilgili olarak ortaya çıkabilmektedir. Nöropati, DM'nin en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir (26). DM tanısı konduğunda hastaların yaklaşık %10'unda nöropati bulunurken DM süresinin artmasıyla, örneğin 20 yılın sonunda bu oran %50'ye ulaşmaktadır. Bir başka deyişle

diyabetik nöropati, DM süresi ile birlikte görülme sıklığı artan bir komplikasyondur. En yaygın tipi distal simetrik polinöropatidir (27). Tip 2 DM tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren güçlü deliller vardır. Cinsiyet, bölge, ırk farklılığı göstermekle beraber, bazılarında kötü kontrole karşın daha geç görülmesi ya da görülmemesi, genetik katkıyı telkin etmektedir (28). Diyabetik periferik nöropatiler; simetrik polinöropatiler, fokal ve multifokal nöropatiler ile mikst formlar olarak gruplandırılmaktadır (Tablo-3).

Tablo - 3: Diyabetik nöropati sınıflandırması

1. Simetrik polinöropatiler

- _ Duyusal veya sensorimotor polinöropati
- _ Simetrik proksimal alt ekstremitte motor nöropatisi
- _ Otonomik nöropati

2. Fokal ve multifokal nöropatiler

- _ Kranial nöropati
- _ Gövde ve ekstremitte mononöropatisi
- _ Asimetrik alt ekstremitte motor nöropatisi

3. Mikst formlar

Diyabetik nöropati tanısının konmasında anamnez ile birlikte fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanı sıra; morfolojik, biyokimik ve elektrofizyolojik incelemelerin yapılması büyük önem taşımaktadır. Özellikle elektromiyografi (EMG) ile sinir iletimi değerlendirmeleri önemlidir. EMG ile üst ve alt ekstremitte motor ve sensoriyel sinir iletimi ölçülür. Subklinik polinöropati tanısında elektrodiagnostik değişiklikler anlamlıdır. Ancak belirgin iletim yavaşlaması, söz konusu kişide diyabetik polinöropatiyi düşündürmektedir. Sinir ileti hızı azalması, diyabetik polinöropati tanısında yüksek sensitiviteye ve düşük spesifiteye sahiptir. Özellikle sural sinirin sensoriyel aksiyon potansiyelinin değerlendirilmesinin spesifitesi yüksek olmakla beraber sensitivitesi düşüktür.

Diyabetiklerde vitamin B12 eksikliği gibi diğer nöropati nedenlerinin diyabetik polinöropati ile ayırıcı tanısının yapılması takip ve tedavi yönünden önemlidir.

1.8. Tip 2 Diabetes Mellitus Tedavisi

ADA ve Avrupa Diyabet Çalıştay Birliği, tip 2 DM'li hastalarda hiperglisemi kontrol altına almak için daha ilk tanı anında yaşam tarzı değişikliği (beslenme, egzersiz) ile birlikte metformin başlanmasını önermektedir (29). İstenilen glisemik kontrolün ($HbA1c < 7\%$) sağlanması için erken dönemde insülin tedavisi de dahil olmak üzere ek ajanlarla kombinasyonlar önerilmektedir.

I) Beslenme: Prediyabetli veya DM'li hastaların belirlenen tedavi hedeflerine ulaşabilmeleri için, tercihen konu hakkında uzman bir diyetisyen tarafından hazırlanan bireyselleştirilmiş bir tıbbi beslenme terapisine ihtiyaç duyulmaktadır (14). Şişmanlığın insülin direnci üzerine olan etkilerinden dolayı, aşırı kilolu veya şişman hastalarda kilo kaybı önemli bir tedavi aracı olmaktadır (30). Tip 2 DM'li hastalarda vücut ağırlığının %5 kaybı sonucunda, insülin direncinin azaldığı, glisemi ve lipid profilinin iyileştiği ve kan basıncının düştüğü gösterilmiştir (31).

II) Egzersiz: Egzersizin insülin direncini ve vücut ağırlığını azaltarak glisemik kontrolü düzenlediği, lipid profilini düzelttiği ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerini azalttığı gösterilmiştir. En az sekiz haftalık orta düzey bir egzersiz programının tip 2 DM'li hastalarda beden kitle indeksinde (BKİ) anlamlı düşüş olmadan HbA1c'yi %0.66 azalttığı gösterilmiştir (32). Bu nedenle hastaların maksimum kalp atım hızının %50-70'ine ulaşmalarını sağlayacak haftada en az 150 dakikalık orta yoğunlukta aerobik egzersiz önerilmektedir (14).

III) İlaç Tedavisi: Tip 2 DM tedavisinde kullanılan antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmalarına göre dört ana sınıfta incelenmektedir.

A) İnsülin Salgılatıcı İlaçlar (Sekretagoglar): Sülfonilüreler ile meglitinidler bu grupta yer almaktadır. Bu iki grup ilaç başlıca etkilerini pankreas beta hücrelerinden insülin salgılatarak gösterirler.

B) İnsülin Duyarlılığını Artıran İlaçlar: Biguanidler ve thiazolidinedion

türevleri bu grupta yer almaktadır. Günümüzde kullanımda olan tek biguanid metformindir. Metformin günümüzde özellikle obez tip 2 DM'li hastalarda tedavide ilk seçenek olarak yerini korumaktadır (33). Metforminin normal kişilerde kan glukoz düzeyini etkilemediği gösterilmiştir. DM'lilerde hipoglisemiye yol açmadan normoglisemi sağlamaktadır. Metforminin etki mekanizması tam olarak açığa kavuşmamakla birlikte multifaktöriyel etki gösterdiği ve özellikle insülin direnci ön planda olan DM'lilerde kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Metforminin muhtemel etki mekanizmaları şöyle özetlenebilir (34):

1. Gastrointestinal sistemde:

- Glukozun absorpsiyonunu geciktirir veya azaltır.
- Barsak hücrelerinde glukozun laktata dönüşümünü artırır.
- İştahı baskılar.

2. Karaciğerde:

- Glukoneogenezi azaltarak hepatik glukoz çıkışını baskılar. Bazal hepatik glukoz yapımındaki azalma, açlık glukoz düzeyindeki azalma ile korelasyon gösterir, ancak totalde glisemideki azalma ile orantılı değildir.

3. Kas ve yağ hücrelerinde:

- Glukoz tüketimini artırır. Bu işlevin sellüler düzeydeki mekanizması kompleks olup, insülin tirozin reseptör kinaz aktivitesinde, GLUT-4 taşıyıcı sayı ve aktivitesinde, glikojen sentezinde artış olarak özetlenebilir.

Metformin, beslenme düzeni ve egzersize rağmen metabolik kontrolün sağlanamadığı hallerde ilk seçenek olarak monoterapi biçiminde ya da maksimal doz sülfonilüre kullanıldığı halde kontrol altına alınamayan diyabetiklerde kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilir. Oral alımı takiben metforminin %60'ı ince barsaktan hızla emilir. İki saatte maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve vücutta metabolize edilmez. Yarılanma ömrü 1.5-4.9 saattir. Metformin sadece böbrekler yolu ile atıldığından böbrek yetmezliği olanlarda, özellikle serum kreatinin değeri 1.5 mg/dl'den yüksek ise

kullanılmamalıdır (35). Başlıca yan etkileri gastrointestinal sistemde olup hastaların %20'sinde iştahsızlık, ağızda metalik tat, bulantı, kusma, ishal gibi belirtilerden en az birine yol açabilir. Bu yan etkiler geçici olup ilacın tok karnına alınması, küçük dozlarda başlanması ve doz artımının tedrici olarak yapılması ile azaltılabilir (36). Laktik asidoz riski %0.03-0.08, mortalite riski ise 0.017-0.024 vaka/1000 hasta/yıl gibi düşük oranlardadır. Renal yetmezlikte, karaciğer yetersizliğinde, alkol bağımlılığında, akut-kronik asidozda, hamilelikte, vitamin B12 eksikliğinde kullanımı kontrendikedir. Metformin, hastaların %30 kadarında vitamin B12'nin intestinal emilimini azaltır. Bu azalma, vitamin B12'nin ileumda kalsiyum bağımlı emilimine antagonizmi nedeniyle ve oral kalsiyum verilmesi ile düzelebileceği bildirilmektedir (37).

Metformin, tip 2 DM tedavisinde iyi bilinen bir oral antidiyabetik ilaç olup, lipoprotein profilini iyileştirdiği, vücut ağırlığında artışa neden olmadığı ve obez DM'lilerde vücut ağırlığında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (38). Metforminin insülin duyarlılaştırıcı özellikleri de çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)'de makrovasküler komplikasyon riskini belirgin olarak azaltan tek oral ajan olmuş ve bunu kısmen insülin duyarlılaştırıcı etki ile sağladığı düşünülmüştür (39).

C) Glukoz Emilimini Yavaşlatan İlaçlar: Bu ilaçlar başlıca etkilerini polisakkaritleri monosakkaritlere parçalayan alfa glukozidaz enzimini reversible olarak inhibe edip barsaktan glukoz emilimini yavaşlatarak gösterirler.

D) Inkretin mimetikler : Bu yeni grup içinde amilin agonistleri, inkretin mimetik ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ajanlar yer alır. Tip 2 diyabette önemli defektlerden birisi de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalması ve glukagon sekresyonunun inhibe edilememesidir. Bu grupta yer alan inkretin mimetikler ya da glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) inkretin hormonları taklit etmek ya da

inkretinlerin degradesyonunu inhibe etmek üzere geliştirilmiştir. Glukoz bağımlı etki gösterdikleri için hipoglisemiye neden olmazlar (40).

Tip 2 DM'li hastalarda glisemik kontrolün diğer tedavilerle sağlanamadığı durumlar (ağır enfeksiyon, travma, cerrahi girişim, akut miyokart infarktüsü, diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, vb.) ile oral antidiyabetiklerin kontrendike olduğu durumlarda (gebelik, kronik karaciğer hastalığı, orta ve ağır böbrek yetmezliği, yüksek doz steroid ve sitotoksik ilaç alımı vb.) insülin tedavisine geçilmektedir.

1.9 Vitamin B12 Eksikliği

Toplumda vitamin B12 (kobalamin) eksikliğinin % 3 ile % 40 arasında olduğunun anlaşılmasıyla, son zamanlarda vitamin B12 eksikliğinin erken tanı ve tedavisine olan ilgi artmıştır (41,42).

Dünya çapında tüm yaş gruplarında kobalamin eksikliğinin en sık nedeni besinsel eksikliklerdir. Varlıklı ülkelerde ise diyetteki yeterli kobalaminin yetersiz emilimi en sık nedendir.

1.9.1. Vitamin B12 (Kobalamin)

İlk olarak 1948'de tanımlanan vitamin B12, korin halkası içine yerleşmiş bir kobalt atomundan oluşan karmaşık bir organometalik bileşiktir. Bu yapı porfirine benzerdir ancak insan vücudunda sentezlenemez ve diyetle alınmalıdır. Vücudun günlük minimum vitamin B12 ihtiyacı 2,5 µg'dır (43). Bu miktar gebe kadınlarda 6 µg'a kadar çıkmaktadır (44). Hayvanlarda mikroorganizmalar tarafından üretilen vitamin B12 suda çözünmektedir. Böbrek, karaciğer ve kalp vitamin B12 yönünden çok zengin olup et, deniz ürünleri, yumurta, peynir ve süt daha az vitamin B12 ihtiva etmektedir. Sebzelerde ise çok daha az bulunmaktadır (45).

Vitamin B12'nin, DNA sentezinde ve nörolojik işlevlerde önemli rol üstlenmesi nedeni ile eksikliğinde hematolojik ve nöropsikiyatrik hastalıklar görülür. Erken tanı ve tedavi ile bu komplikasyonlar genellikle geri döndürülebilir (46,47).

Vitamin B12 eksikliğinin tüm populasyon içinde gerçek yaygınlığının ne olduğu belirsizdir. Görölme sıklığının yaş artışı ile artığı bilinmektedir. Vitamin B12 yetmezliği 60 yaşın üzerinde yaklaşık %10-15 sıklıkla görülür (48-50). Bu yaşlarda görülen bazı zihinsel bozukluklar ve depresyonun bu nedenle oluşabileceği düşünölmektedir.

1.9.2. Vitamin B12 Metabolizması

Yiyeceklerle beraber alınan vitamin B12, sindirim sırasında pepsin ve gastrik asit aracılığı ile serbestleşmektedir. Daha sonra gastrik R proteini (haptokorin) ile birlikte sabit bir kompleks oluşturmaktadır. Vitamin B12, duodenumda pH bağımlı bir süreç ile bu kompleksten intrinsek faktöre (IF) aktarılır. İntrensek faktör, 50 kDa ağırlığında ve midenin parietal hücrelerinden hidroklorür (HCl) ile birlikte salınan bir glikoproteindir. IF-B12 kompleksi proteolitik sindirime dirençlidir.

Terminal ileumda, IF-B12 kompleksi enterositlerin membran yüzeyindeki IF reseptörlerine tutunmakta ve hücre içine geçmektedir. Enterosit içerisinde serbestleşen vitamin B12, diğer bir taşıyıcı protein olan transkobalamin II'ye (TC) aktarılmaktadır. Holotranskobalamin (holoTC) olarak bilinen B12-TC kompleksi kan dolaşımına ulaşmakta ve hücreler tarafından emilene kadar dolaşımda kalmaktadır. Dolaşımdaki vitamin B12'nin en fazla %30'u TC'ye bağlanmakta ve metabolik olarak aktif kabul edilmektedir (51). Dolaşımda bulunan vitamin B12'nin %90'ı taşıyıcı proteinlere bağlı olmasına rağmen yalnız holoTC hücre içine alınmaktadır (52).

Vitamin B12, vücuttan başlıca safra ile atılmaktadır. Safradaki vitamin B12, bağırsaklardan emilmekte ve böylece enterohepatik dolaşıma girmektedir. Emilemeyen ve kalın bağırsaklarda sentez edilen vitamin B12 feçes ile, az bir kısmı da idrar ile atılmaktadır (45).

1.9.3. Vitamin B12 Eksikliğinde Görölen Klinik Bulgular

Normalde 2 mg kobalamin karaciğerde, diğer 2 mg kobalamin ise vücudun diğer yerlerinde depolanmaktadır. Kobalamin eksikliği geliştiginde vücudun ihtiyacı olan vitamin B12 3-6 yıl depolardan karşılanabilir (43). Vitamin B12, eritropoezis ve nörotransmitter sentezi ile deoksiribonökleik asit

(DNA) sentezi ve miyelin kılıfın yapımı ve devamlılığı için çok önemlidir. Vitamin B12 eksikliği sonucu oluşan klinik tablolar, hematolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklar şeklinde iki ana grupta toplanmaktadır.

Kan ve kemik iliğindeki morfolojik değişiklikler Vitamin B12 eksikliğinin ana bulgularını oluşturmaktadır. Hematopoezis, yüksek hücre devinim hızı sebebi ile nükleik asit metabolizmasındaki engellemeye hızlı ve duyarlılıkla yanıt vermektedir. Vitamin B12 eksikliği sonucunda DNA sentezinin bozulması ile hücre nükleusunun olgunlaşmasının aksamasına rağmen hücre sitoplazmasının gelişimi normal seyretmektedir. Bunun sonucunda makrositik anemi gelişmekte, periferde makrositik eritrositler ve hipersegmente nötrofiller görülmektedir. Bunun yanı sıra artmış bilirubin ve laktat dehidrogenaz (LDH) seviyesi, düşük ya da normal retikülosit sayısı, düşük beyaz küre ve trombosit sayıları ile makroovalositler görülebilmektedir.

Vitamin B12 eksikliğinde görülen nöropsikiyatrik değişiklikler dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonunu içermektedir. Bu bulgu vitamin B12 eksikliğine özgüdür ve miyelin oluşumundaki kusura ve bunun neticesinde oluşan aksonal dejenerasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu kolonların tutulumu simetrik olup bacaklar kollardan daha sık tutulmaktadır. Vitamin B12 eksikliğinde parestezi, ataksi, kuvvet kaybı, vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalması, spastisite, klonus, depresyon, hafıza kaybı, huzursuzluk, demans, kişilik değişiklikleri ile tat, koku veya görme duyularında anormallikler görülebilmektedir (53). Yaşlarına ve önceki sağlık durumuna bakılmaksızın psikiyatrik hastaların ilk başvurularında serum vitamin B12 ve folik asit seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir (54). Parestezi, vitamin B12 eksikliğinde sık karşılaşılan bir yakınmadır ve erken tedavi ile kısmen geri dönüşümlüdür (55).

Vitamin B12 eksikliğinde hematolojik bozukluklar ve nöropsikiyatrik hastalıkların dışında nadiren ortostatik hipotansiyon, impotans, kabızlık ve idrar retansiyonu gibi otonomik sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı bozukluklar ile anoreksi, atrofik glossit ve ishal gibi gastrointestinal sistem bozuklukları da görülebilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza fakültemiz Etik Kurulu'nun 28 Şubat 2012 tarih ve 2012-5/7 nolu etik kurul kararı ile başlanmıştır. Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniği'ne Ocak 2011-Ocak 2012 tarihleri arasında başvuran vitamin B12 düzeyi 179 pg/dl ve altında olduğu tesbit edilen diyabetik ve nondiyabetik hastalar dahil edildi. Çalışmamızda vitamin B12 düzeyi çalışılan 11.400 dosya retrospektif olarak tarandı. Hasta seçimi düşük vitamin B12 düzeyine (179 mg/dl ve altı) dayanılarak yapıldı. Çalışmamızın her hangi bir hariç edilme kriteri bulunmamaktadır.

Çalışmamıza 77 kadın 23 erkek olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Hastalara ait gerekli veriler retrospektif olarak hasta dosyaları taranarak elde edildi ve önceden hazırlanmış formlara kayıt edildi. Özgeçmiş sorgulamasında diyabet varlığı, diyabet tipi, diyabet komplikasyonu, otoimmün hastalık durumu ve eşlik eden diğer hastalıklar yer aldı. Aldıkları tedaviler incelendi. Metformin kullanımı, süresi ve vitamin B12 desteği alıp almadıkları değerlendirildi. Laboratuvar verileri olarak açlık kan glukozu, HbA1c, vitamin B12 düzeyleri kayıt edildi.

Tüm hastaların Vitamin B12 düzeyi kemülimünesans yöntemi ile Abbott Architech cihazında çalışılmıştı. Vitamin B12 için normal aralık 179-1162 pg/ml idi. Açlık kan glukozu fotometrik yöntem ile Abbott 16.000 cihazında, HbA1c yüksek performans kromotografisi prensibi ile Adams A1c HA 8160 cihazında çalışılmıştı. Açlık kan glukozu için normal aralık 70-110 mg/dl, HbA1c için normal aralık %4-6,1 idi.

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için SPSS versiyon 13.0 istatistiksel analiz paket programı kullanıldı. İki den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı farklılıklar bulunması durumunda grupların ikili olarak karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için verilerin dağılım yapısına göre ortalama (+/-standart sapma) ya da median (min-max), kategorik değişkenler içinse sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi.

Anlamlık düzeyi olarak $\alpha=0.05$ kabul edildi. p değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

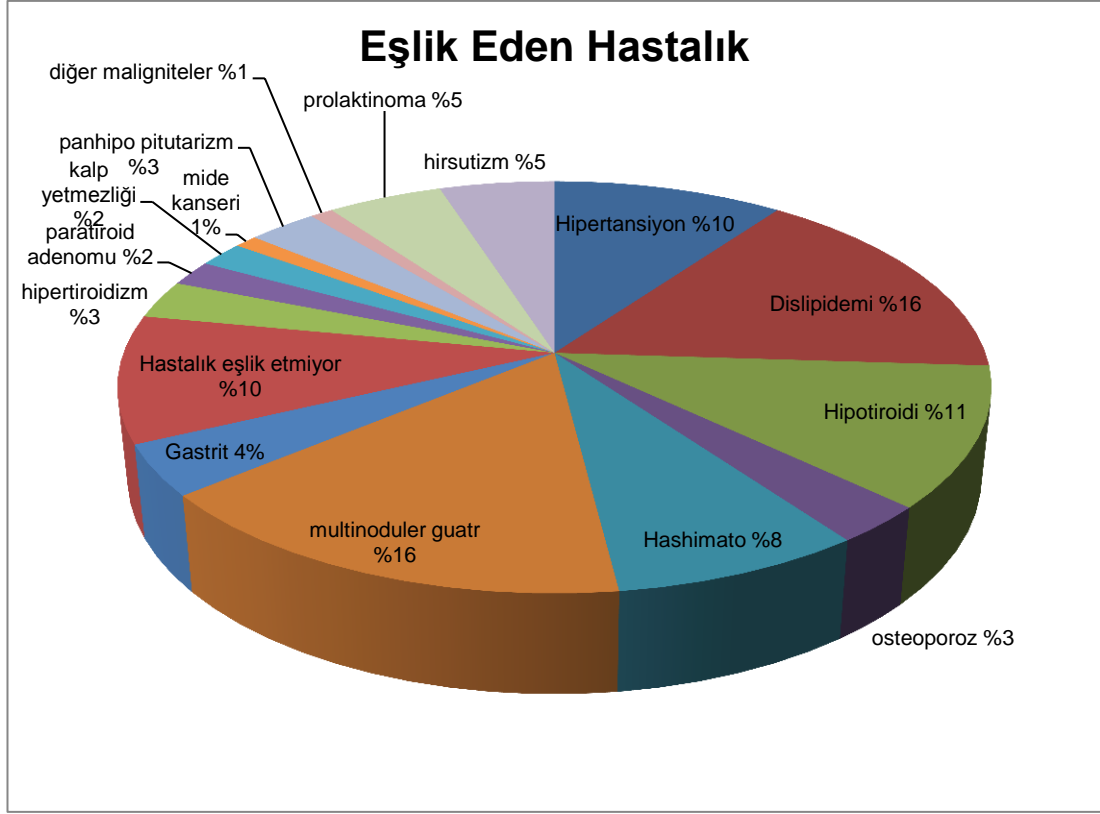
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen vakaların 77'si (%77) kadın, 23'ü (%23) erkekti. Tüm hastaların yaş ortalaması 51 yıl, kadınların yaş ortalaması 50.3 yıl erkeklerin yaş ortalaması 51.7 yıl idi. Vitamin B12 düzeyinin ortalama değeri 144 pg/ml (min:83 - maks:179) olarak saptandı. Çalışmaya aldığımız hastaların 36'sında DM tanısı mevcuttu. Bunların 2'si (%5.55) tip 1 DM, 34'ü (%94.45) tip 2 DM hastasıydı. Tüm hastaların 36'sında (%36) anemi, 18'inde (%18) otoimmün hastalık varlığı saptandı. Birden fazla hastalığı olan vaka sayısı 58 (%58) olarak saptandı. Hastalarla ilgili demografik veriler Tablo-4'de verilmiştir.

Tablo-4: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri

Yaş ortalaması (yıl)	Kadın: 50.3 ± 15,77	Erkek: 51.7 ± 16,08
Cinsiyet	Kadın: 77 (%77)	Erkek: 23 (%23)
Eşlik eden diyabet ve tipi	Tip 1 DM: 2 (%2)	Tip 2 DM: 34 (%34)
Eşlik eden diğer hastalıklar	Anemi: 36 (%36) Otoimmün hastalık: 18 (%18) Birden fazla hastalık: 58 (%58)	

Çalışmaya alınan tüm hastaların 10'unda (%10) hipertansiyon, 16'sında (%16) dislipidemi, 38'inde (%38) tiroid hastalıkları (%16'sında multi nodüler guatr, %11'inde hipotiroidi, %8'inde Hashimoto tiroiditi, %3'ünde hipertiroidizm, 4'ünde (%4) gastrit, 9'unda (%9) osteoporoz, 2'sinde (%2) kalp yetmezliği, 2'sinde (%2) paratiroid adenomu, 1'inde (%1) mide kanseri, 3'ünde (%3) panhipopituitarizm, 1'inde (%1) mide dışı malignite (akciğer kanseri), 5'inde (%5) hirsutizm, 5'inde (%5) hiperprolaktinemi saptandı. Hastaların eşlik eden hastalık dağılımı şekil-2'de gösterilmiştir.



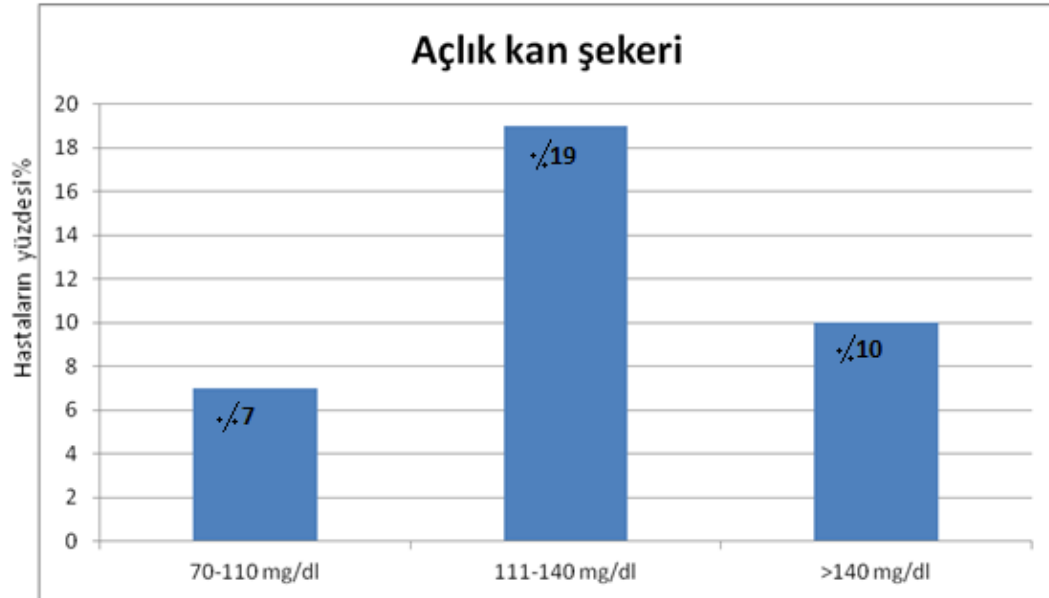
Şekil-2 : Çalışmaya katılan hastalarda eşlik eden hastalıkların dağılımı.

Tüm hastaların 2'si (%2) tip 1 DM, 34'ü (%34) tip 2 DM idi. DM tanılı hastaların diyabet süresi 5 yıldan az, 5-10 yıl arası (5 yıl dahil) ve 10 yıldan fazla olanlar diye 3 gruba ayrıldı. Diyabet süresi 5 yıldan az olan hasta sayısı 14 (%38.8), 5-10 yıl arası olan hasta sayısı 16 (%44.4), 10 yıldan uzun olan hasta sayısı 6 (%16.6) olarak saptandı. Hastaların diyabet durumu, tipi ve süresi tablo-5'de belirtilmiştir.

Tablo 5 : Çalışmaya katılan hastaların diyabet durumu, tipi ve süresi

Diyabet (n,%)	Var: 36 hasta (%36) Yok: 64 hasta (%64)
Tip 1 DM (n,%)	2 hasta (%2)
Tip 2 DM (n,%)	34 hasta (%34)
Diyabet süresi 5 yıldan az (n,%)	14 (%38,8)
Diyabet süresi 5-10 yıl arası (n,%)	16 hasta (%44,4)
Diyabet süresi 10 yıldan fazla (n,%)	6 hasta (%16,6)

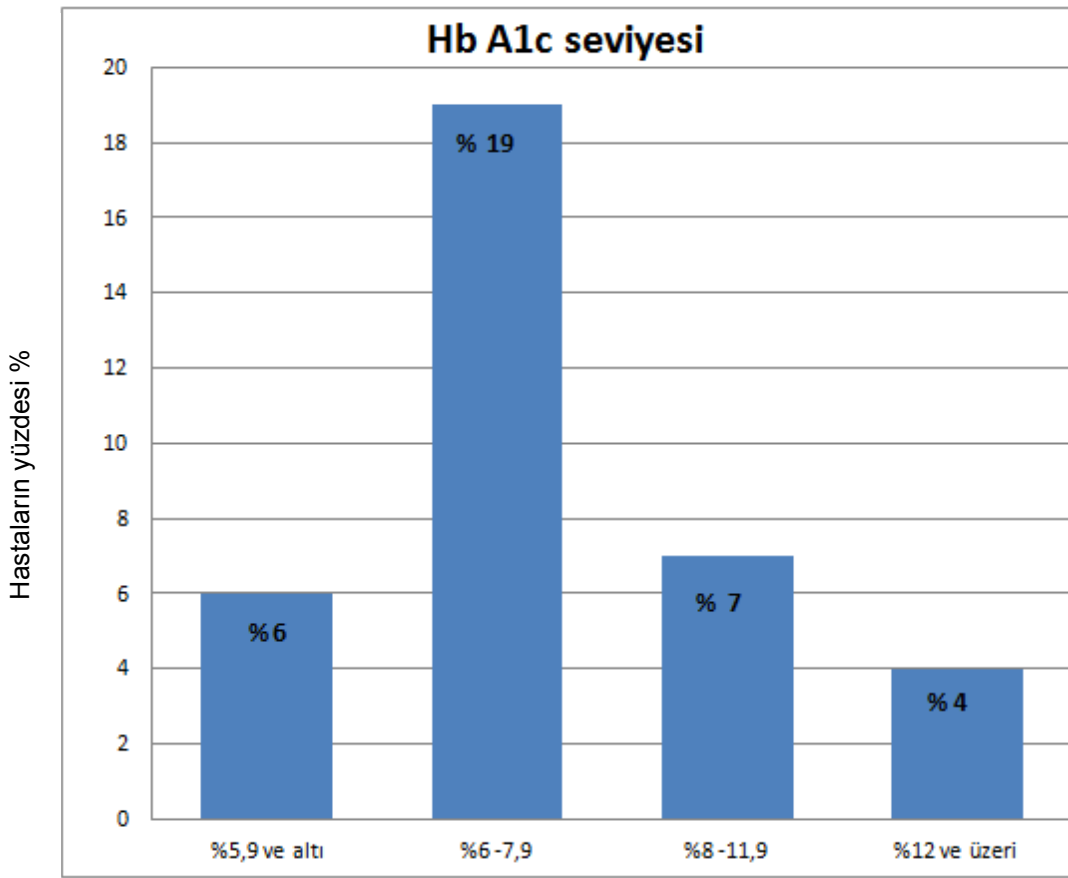
DM tanılı hastalar açlık kan şekeri ve hemoglobin A1c düzeylerine göre değerlendirildi. Diyabet regülasyonu bu parametreler ile belirlendi. Açlık kan şekeri düzeyleri glisemik kontrol hedefleri baz alınarak sınıflandırıldı. Açlık kan şekeri 70-110 mg/dl arası olanlar iyi, 111-140 mg/dl olanlar sınırda, 140 mg/dl üzeri olanlar yetersiz diyabet regülasyonu olarak değerlendirildi. Açlık kan şekeri seviyesi oranları şekil-3 de verilmiştir.



Şekil-3 : Açlık kan şekeri seviyesinin oranları

Çalışmaya dahil olan 36 diyabetik hastanın açlık kan şekeri düzeyleri ortalaması 128 mg/dl olarak hesaplandı. Hastaların çoğu (%19) sınırdan regüle grupta yer aldı.

Hastalar Hb A1c düzeylerine göre gruplara ayrıldı. Toplamda 4 grup oluşturuldu. Birinci grupta Hb A1c düzeyi %5.9 ve altı, ikinci grupta Hb A1c düzeyi %6-7.9, üçüncü grupta Hb A1c düzeyi %8-11.9, dördüncü grupta Hb A1c düzeyi %12 ve üstündeki değerler yer aldı. Şekil 4' de diyabetik hastalardaki Hb A1c seviyelerinin oranı verilmiştir.

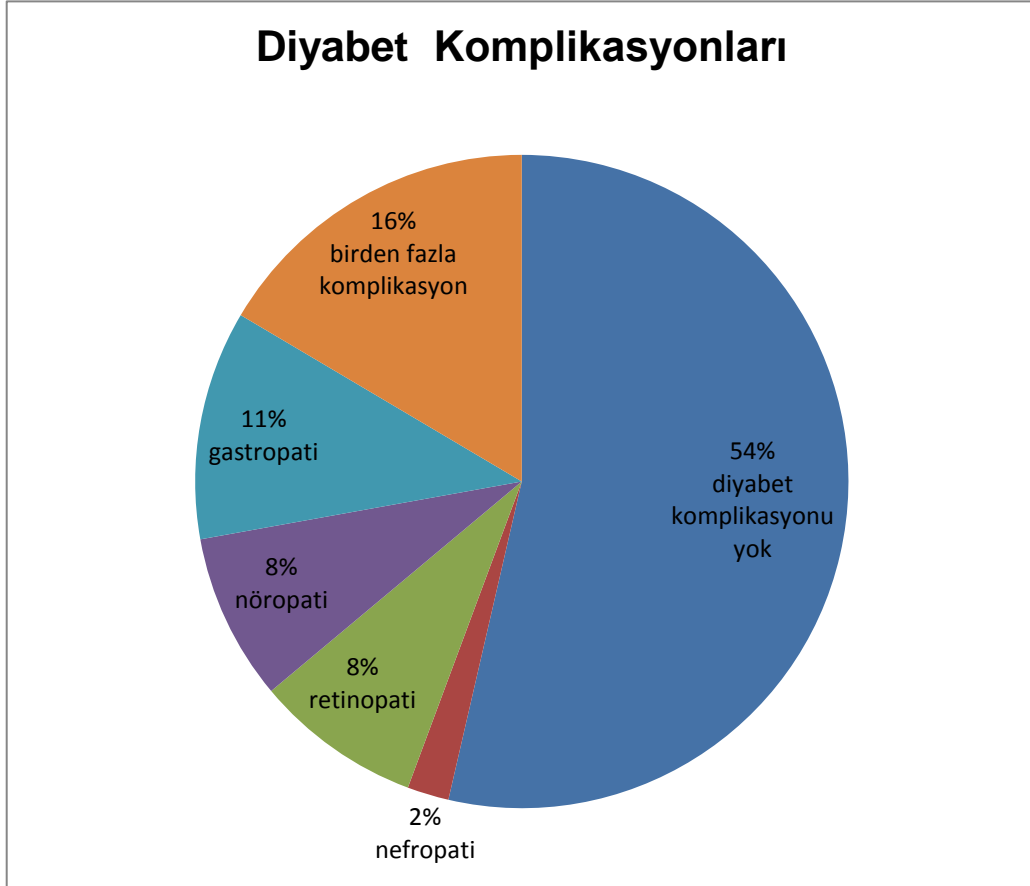


Şekil-4 : Diyabetik hastalarda Hb A1c düzeylerinin değerlendirilmesi

DM tanılı hastaların diyabet komplikasyonları da incelendi. 36 diyabet hastasının 10 (%27) tanesinde herhangi bir komplikasyon yoktu. Geriye kalan 26 hastanın 1'inde (%2) nefropati, 3'ünde (%8) retinopati, 3'ünde (%8) nöropati, 4'ünde (%11) gastropati, 6'sında (%16) da birden fazla diyabet

komplkasyonu mevcuttu. Hastalarımızda herhangi bir makrovaskuler diyabet komplkasyonu tesbit edilmedi.

Birden fazla komplkasyonu olan hastalar incelendiğinde; bunların yetersiz diyabetik regülasyonu olan hastalar olduğu belirlendi. Diyabet komplkasyonları şekil-5’de gösterilmiştir.

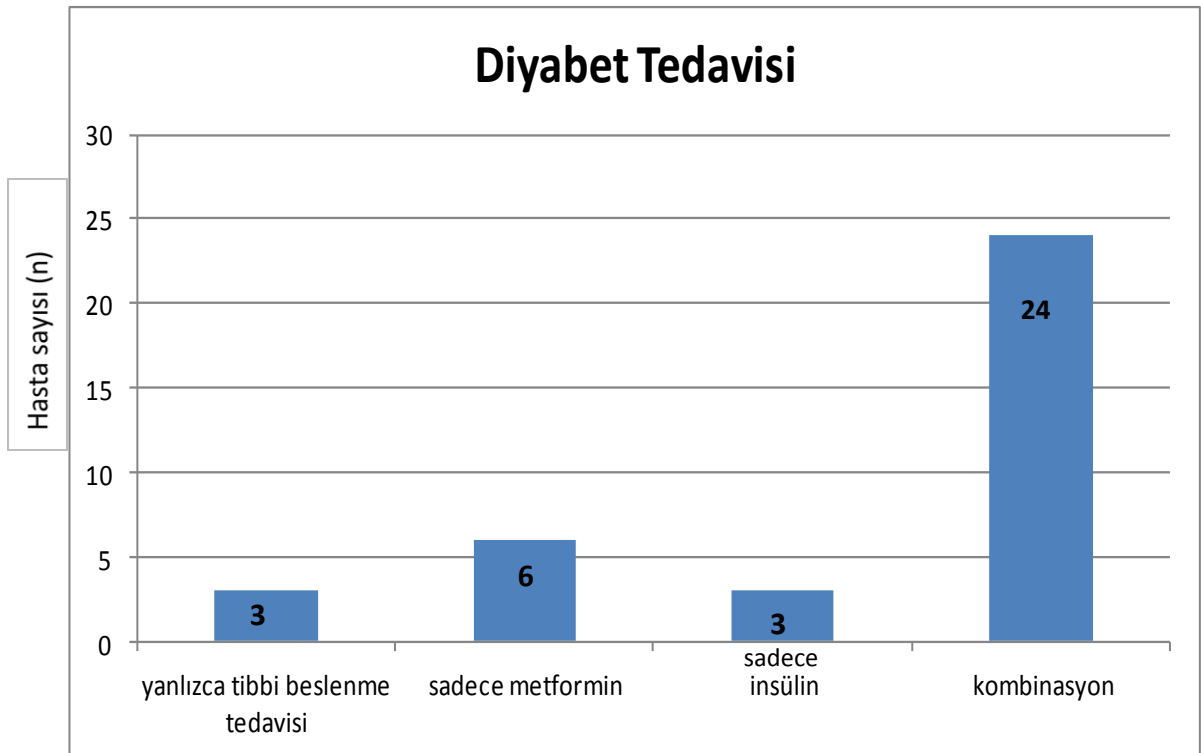


Şekil-5: Diyabetik hastalardaki komplkasyon dağılımı

Diyabet komplkasyonları içinde en fazla görüleni gastropati idi. Gastropatili hastaların hikayesinde dispepsi, erken doyma hissi, hazımsızlık, gaz sancısı, dismotilite yakınmaları mevcuttu. Endoskopik değerlendirmede 2 hastada gastroözefageal reflü, diğer iki hastada ise gastrit tanısı vardı. Retinopatisi olan 2 hastaya lazer tedavisi uygulanmış, diğer bir hasta ise tedavisiz izleme alınmıştı. Nefropatisi olan bir hastanın nefrotik düzeyde (3 gr/gün) proteinürisi vardı. Aynı zamanda bu hasta rutin hemodiyaliz programına alınan son dönem böbrek yetmezliği vakasıydı. Nöropatisi olan 3

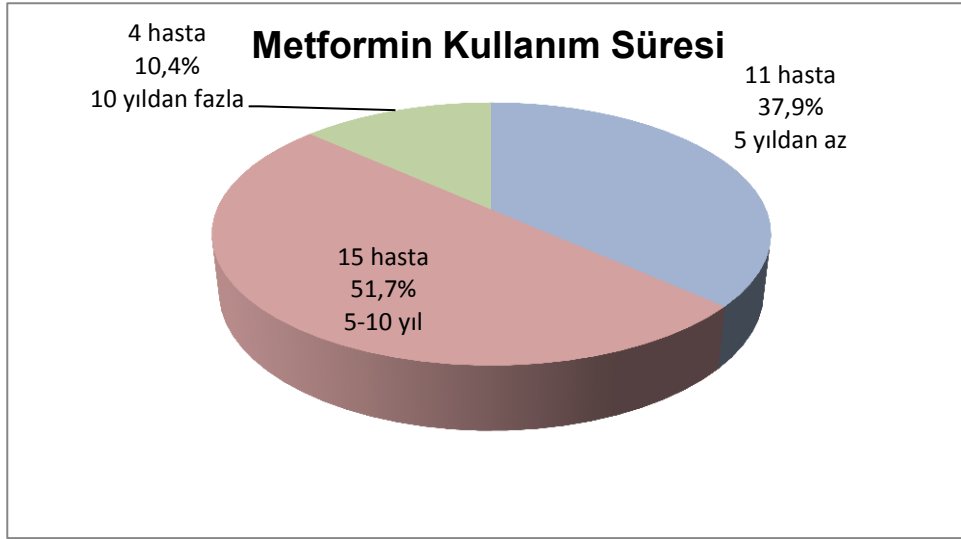
hastanın alt ekstremitesinde parestezi ve bilateral simetrik duyu kaybı vardı. Ayrıca bu hastaların elektromiyografik (EMG) değerlendirmesinde sensörinöral tipte his kusuru mevcuttu.

DM tanılı hastaların aldıkları tedaviler değerlendirildi. Tedaviler incelendiğinde hastaların tıbbi beslenme tedavisine ilave olarak biguanid, sülfonilüre, glinid, glitazon, alfa glukozidaz inhibitörü, DPP4 (dipeptidil peptidaz 4) inhibitörleri ya da insülin kullandıkları görüldü. Bazı hastaların birden fazla antidiyabetik ilaç kullandıkları tesbit edildi. Birden fazla ilaç kullanımı kombinasyon tedavisi olarak adlandırıldı. Hastalardan 3 (%8) tanesi sadece tıbbi beslenme tedavisi ile takip ediliyordu. Hastaların çoğunluğuna kombinasyon tedavisi uygulanmaktaydı. Kombinasyon tedavisi alan 24 (%66) hastanın 23'ünün (%63.8) metformin kullandığı tesbit edildi. Karaciğer enzim yüksekliği gelişmesi nedeni ile bir hastanın metformin kullanımı kesilmişti. Tekli ilaç kullanımı incelendiğinde; 3 (%8) hastanın yalnızca insülin kullandığı, 6 (%16) hastanın ise yalnızca metformin kullandığı görüldü. Hastaların aldıkları tedaviler şekil-6'da özetlenmiştir.



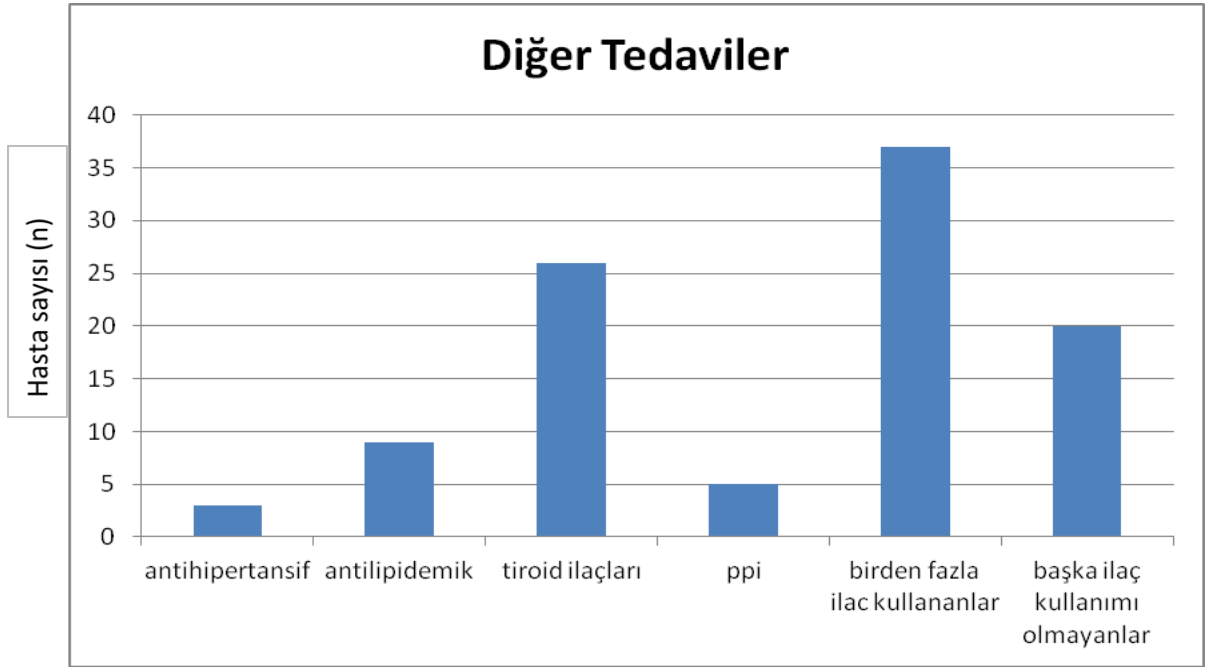
Şekil-6: Çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet tedavisi dağılımı

DM tanılı 36 hastanın 29 tanesi (%80) tekli ya da kombine metformin kullanmaktaydı. Sadece metformin alan hasta sayısı 6 (%16) iken, kombinasyon tedavisi içinde metformin kullanan hastaların sayısı 23 (%63.8) idi. Metformin kullanım dozu tüm hastalar için 2 gram/gün idi. Metformin kullanım süresi 5 yıldan az, 5-10 yıl arası ve 10 yıldan fazla olanlar şeklinde değerlendirildi. 5 yıldan az metformin kullanımı olan hasta sayısı 11 (%37.9), 5-10 yıl arası (5 yıl dahil) kullanımı olan hasta sayısı 15 (%51.7) ve 10 yıldan fazla kullanımı olan hasta sayısı ise 4 (%10.4)'tü. Şekil-7'de metformin kullanım süreleri gösterilmiştir.



Şekil-7: Metformin kullanan hastaların kullanım sürelerinin dağılımı

Hastaların aldığı tüm tedaviler değerlendirildi. Çalışmaya alınan 20 (%20) hastanın başka tedavi kullanmadığı görüldü. Diğer hastaların 3'ünün (%3) antihipertansif, 9'unun (%9) antihiperlipidemik, 26'sının (%26) tiroid ilaçları, 5'inin (%5) proton pompa inhibitörü aldığı saptandı. Geriye kalan 37 (%37) hastanın ise birden fazla ilaç kullandığı görüldü. Şekil-8'de alınan diğer tedaviler gösterilmektedir.



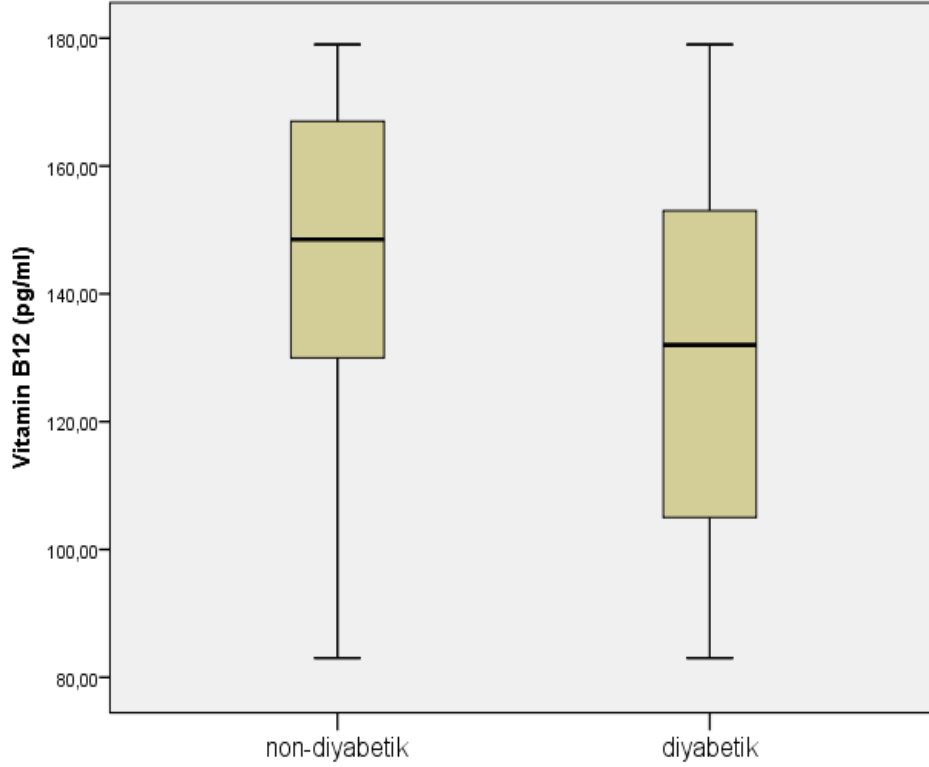
Şekil-8: Çalışmaya alınan hastalarda diğer tedavilerin dağılımı

Çalışmaya alınan tüm hastaların vitamin B 12 düzeyleri 180 pg/ml'nin altındaydı. Çalışmaya alınan vitamin B 12 eksikliği olan 100 hastanın sadece beş tanesi vitamin B 12 replasman tedavisi almaktaydı. Tedavi alan hastaların üçü diyabetikti. Tedavi uygulananlardan ikisi oral vitamin B12 replasmanı alırken, diğer üçü intramusküler olarak uygulanan vitamin B12 (siyalokobalamin) 1000 µg kullanmaktaydı. Oral preparatlar 250 mg tiamin, 250 mg piridoksin, 1 mg siyalokobalamin içermekteydi.

Intramusküler tedavi alanlar 28 günde bir olacak şekilde ömür boyu tedavi planı yapılan hastalardı. Oral replasman tedavi dozu 2x1 tablet şeklinde düzenlenmişti. Oral replasman alan hastalardan biri günde 1 tablet , diğeri 2x1 tablet dozunda tedavi almaktaydı.

Hastaların diyabet durumları ile vitamin B12 arasındaki ilişkiye bakıldı. Diyabetik hastaların vitamin B12 düzeyi ile nondiyabetik hastaların vitamin B12 düzeyleri karşılaştırıldı. Vitamin B12 replasmanı alan hastalar bu değerlendirmeye alınmadı. Diyabetik olanlarda ortalama vitamin B12 değeri 132 pg/ml iken, nondiyabetiklerde vitamin B12 ortalama değeri 148 pg/ml idi. Diyabetik olanlarda vitamin B12 düzeyi non diyabetiklere göre anlamlı

düşüktü (p:0,049). Şekil-9'da non diyabetik ve diyabetik hastalarda vitamin B12 düzeyi gösterilmiştir.



Şekil-9: Non-diyabetik ve diyabetik hastalarda vitamin B12 düzeyleri

Diyabet süresi ile vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki incelendi. Çalışmaya alınan diyabetik hastalar diyabet süresi 5 yıldan az olanlar ve 5 yıldan fazla (5 yıl dahil) olanlar diye 2 gruba ayrıldı. 5 yıldan az olanların sayısı 14 (%39) iken, 5 yıldan fazla (5 yıl dahil) olanların sayısı 22 (% 61) idi. Birinci grubun ortalama vitamin B12 düzeyi 145.5 pg/ml, ikinci grubun vitamin B12 düzeyi 138.5 pg/ml idi. Diyabet süresi arttıkça vitamin B12 düzeyinin azaldığı görüldü ise de istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Diyabetik olan hastaların metformin kullanımı ile vitamin B12 düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildi. 2 gr/gün metformin alan 29 hasta ile metformin kullanımı olmayan 7 hasta karşılaştırıldı. Metformin tedavisi alanların ortalama vitamin B12 düzeyi 133 pg/ml, almayanların 109 pg/ml idi.

Metformin kullanımı ile vitamin B12 eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda düşük vitamin B12 düzeyine sahip diyabetik ve non diyabetik bireylerde vitamin B12 düzeyinin araştırılması, karşılaştırılması ve metformin kullanımının vitamin B12 düzeyine etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Şimdiye kadar dünyanın değişik yerlerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda vitamin B12 eksikliği prevalansı ile ilgili belirlenen değerler çok farklı bulunmuştur (%5-60). 1995'te yapılan Framingham çalışmasında yaşlılardaki genel prevalansın %20 olduğu bildirilmiştir (56). Toplum içinde aktif yaşayan yaşlılarda prevalansın daha az (%12), hasta olan ya da bakımevlerinde yaşayanlarda ise daha yüksek (%30-40) olduğu saptanmıştır (57). Türkiye'de vitamin B12 eksikliği ile ilgili yapılmış herhangi bir prevalans çalışması yoktur. Vitamin B12 düzeyi çalışılan 11.400 hasta içinden 100 hastada vitamin B12 eksikliği saptadık (%0,87). Bu oran toplum geneline göre düşük çıkmıştır (57). Hastalarımızın ortalama yaşı 51 idi, daha genç bir populasyon olması toplum genelinden daha düşük oranda vitamin B12 eksikliği tespit etmemizin nedeni olabilir. Vitamin B12 eksikliğinin kadın cinsiyet ile birlikteliğinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Çalışmamızdaki sonuçlar bu bulgu ile paralellik göstermekteydi. Vitamin B12 eksikliği saptananların çoğu kadındı (%77). Bunun nedeni otoimmün hastalıkların kadın cinsiyette daha fazla görülmesi, vejeteryan beslenmenin bu cinsiyette daha fazla olması olabilir. Alkolizm vitamin B12 eksikliğinin bir diğer nedenidir. Ancak çalışmamıza alınan hiç bir hastada alkol kullanımı yoktu.

Glukoz metabolizma bozukluklarının görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre bu artış özellikle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde endemik boyutlara varmıştır. DM hastalığının öncülü kabul edilen prediyabet ise tedavi edilmediği takdirde 4-6 yıl içerisinde DM' a ilerlemektedir. ADA'ya göre HbA1c \leq 8,0 olan, yeni tanı konmuş DM hastalarında ve aşırı kilolu prediyabet hastalarında ilk başlanması gereken oral antidiyabetik ajan metformindir. Crandall ve ark.'na (58) göre metformin; uzun süreli kullanım deneyimi, düşük maliyeti ve

mükemmel güvenilirlik raporları nedeniyle hem DM hastalarında hem de prediyabet hastalarında ilk tercih edilmesi gereken ajandır. Ancak metforminin uzun süreli kullanımında özellikle vitamin B12 metabolizması üzerinde ciddi yan etkileri bildirilmektedir.

Metforminin vitamin B12 eksikliği oluşturması hakkında birkaç hipotez mevcuttur. Bunlardan en çok kabul göreni; metforminin terminal ileumda kalsiyum bağımlı membran işlevini bozarak vitamin B12 emilimini engellediğini savunan hipotezdir. Ayrıca IF-B12 kompleksinin bağlandığı ileal hücre membran reseptörünün kalsiyum bağımlı olduğu bilinmektedir. Bu durumda metformin kullanımı sırasında IF-B12 kompleksi yeterli dahi olsa ileumdan vitamin B12 emilimi azalmaktadır.

Metformin kullanımı vitamin B12, folat ve holoTC'nin serum düzeylerini azaltırken, serum homosistein ve metil malonik asit (MMA) düzeylerini ise artırmaktadır. Vitamin B12 eksikliği, erken dönemde tanı konulup tedavi edilmez ise ilerleyen dönemde kan ve kemik iliğinde morfolojik değişimler ile ciddi nöropsikiyatrik bozukluklar oluşturabilmektedir. Özellikle dorsal ve lateral spinal kolonların subakut kombine dejenerasyonu sonrası gelişen parestezi, ataksi, vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalması ile spastisitenin geri dönüşümsüz olması, vitamin B12 eksikliğinin erken tanısının önemini artırmaktadır.

Bizim çalışmamızda endokrinoloji polikliniğine başvuran vitamin B12 düzeyi 179 pg/dl ve altında olan 1 yıllık dönemdeki tüm hastalar değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 100 hastanın 36'sında diyabet mevcuttu, bunların 29'u metformin tedavisi almaktaydı. Bu bulgu metforminin tip 2 diyabet hastalarında ilk tercih edilen ilaç olması ile uyumlu idi. Tüm diyabetli hastaların ortalama açlık kan şekeri 128 mg/dl, ortalama Hb A1c seviyesi %6,3 idi. Glisemik regülasyonun istenen düzeylerde olması metforminin etkin bir antidiyabetik ajan olması ve hasta uyumu yönünden sorun oluşturmaması ile açıklanabilir. Metformin kullanımı başladıktan 10-12 yıl sonra vitamin B12 seviyesinde düşüş olduğu bilinmektedir Tomkin ve ark.'ları (59) uzun süreli metformin tedavisi alan 71 DM'lu hastanın 4'ünde (%5,63) vitamin B12 eksikliği saptamıştır. Calvo ve ark.'ları (60) metformin ve

insülin tedavisi almakta olan 360 tip 2 DM hastasının 4,3 yıllık izlemi sonunda vitamin B12 seviyesinde ortalama %19 oranında azalma olduğunu bildirmektedir. Farklı çalışmalarda 2 yıl 2 gr metformin tedavisi alan %17,5 hastada vitamin B12 eksikliği tesbit edildiği bildirilmiştir (61,62). Çalışmamıza katılan hastalarımızın %51,7'sinin metformin kullanım süresi 5-10 yıl arasında idi. 10 yıldan fazla metformin kullanan hastaların sayısı 4 (%10,4) idi. Hastalarımızda vitamin B12 seviyelerinde düşüklük tesbit etmemizin nedenlerinden biri diyabet tanısı ve metformin kullanım sürelerinin kısa olması olabilir. Ayrıca tedavi başlangıcındaki vitamin B12 seviyeleri hakkında bir bilgimiz olmadığından ilaç başladıktan ne kadar süre sonra yetmezlik geliştiği ya da ilacın vitamin B12 seviyesinde ne kadar düşüklük oluşturduğu hakkında bilgi sahibi değiliz.

Vitamin B12 eksikliğinin bir çok klinik sonucu olabilir. Vitamin B12 eksikliği, spinal kordda geri dönüşümsüz dorsal ve lateral kolon hasarı, periferik nöropati, ilerleyici demanstan aşikâr psikoza kadar değişen nöropsikiyatrik bozukluklara ilerleyebilir (63). Tüm bu nörolojik patolojiler, myelin kılıf hücrelerinde metilasyonun bozulmasına bağlanmıştır (64). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biri de nöropatidir. Diyabetik nöropati; proksimal veya distal sinirleri ve duyu, motor veya otonom sinirleri farklı şekillerde etkileyerek heterojen bir klinik tablo oluşturur. Diyabetik nöropati gelişmesi diyabet süresi ile ilişkilidir. Beş yıldan daha kısa süreli diyabeti olan hastaların % 21'inde nöropati gelişirken, 10 yıldan daha uzun süreli diyabeti olanlarda bu oran %37 olarak tesbit edilmiştir.(65) Çalışmamızda diyabet komplikasyonları incelendiğinde %8 oranında nöropati tesbit edildi. Hastaların bilateral alt ekstremitelerinde uyuşukluk, karıncalanma hissi gibi yakınmaları mevcuttu. Nörolojik muayenelerinde bilateral duyu kaybı tesbit edildi ve yapılan EMG değerlendirilmesinde sensörinöral tipte his kusuru saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,4'ünün diyabet tanısı süresi 5-10 yıl arasındaydı. Çalışmamızda incelenen diyabet hastalarının diyabet süreleri kısa, açlık kan şekeri ve Hb A1c düzeyleri glisemik kontrol hedefleri arasındaydı. Çalışmamızdaki nöropati

oranının daha az olmasının nedeni diyabet tanı süresi kısalığı ve diyabet regülasyonunun kabul edilebilir düzeylerde olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Otonom nöropati diyabetin bir komplikasyonu olabileceği gibi vitamin B12 eksikliğinin yol açtığı bir patoloji de olabilir. Otonomik disfonksiyonu olan hastalarda ortostatik hipotansiyonun nedeni ortostatizm sırasında vasküler direnci artırmadaki yetersizliktir (66). Ortostatizm sırasında vasküler direnci artırmadaki yetersizlik, periferik direnç damarlarını besleyen sempatik liflerin hasarını gösterebilir. Vitamin B12 eksikliği ve ortostatik hipotansiyon arasındaki ilişki daha önce birkaç araştırmacı tarafından rapor edilmiştir. Kalbfleish 1962 yılında vitamin B12 eksikliği bulunan bir hastada ortostatik hipotansiyonun tedavi sonrası düzeldiğini bildirmiştir (67). Mcombe ve McLeod,1984 yılında vitamin B12 eksikliği bulunan bir hastada myelinize olmamış liflerde dejenerasyon olduğunu bildirmişlerdir (68). Diyabetik hastalarda mide boşalma zamanının uzaması otonomik disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir (69). Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalarda vitamin B12 eksikliğinin neden olduğu otonomik disfonksiyonun gastrik dismotilite oluşumunda önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Yağcı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliği bulunan hastalarda otonomik disfonksiyona ikincil olarak mide boşalma zamanının uzadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada vitamin B12 düzeyleri ile mide boşalma zamanı ile ölçülen otonomik disfonksiyonun derecesi ile korele olmadığı belirtilmiştir (70). Çalışmamızda diyabet komplikasyonları içerisinde en sık görüleni gastropati (%11) idi. Hastaların dispepsi, erken doyma hissi, hazımsızlık, gaz sancısı, dismotilite yakınmaları mevcuttu. 4 hastanın endoskopik değerlendirmesi vardı. Hastaların 2'sinde gastroözefageal reflü, diğer iki hastada ise gastrit tesbit edildi. Otonom nöropatinin kardiyak, vasküler ve genitoüriner tutulumu dosya kayıtlarına göre hastalarımızda tesbit edilmemişti.

Vitamin B12 eksikliği nedenleri genel popülasyonda üç gruba ayrılabilir; nutrisyonel eksiklik, malabsorbsiyon sendromları ve diğer gastrointestinal nedenler (71). Normal bir diyetle gerekli olandan daha fazla vitamin B12 bulunur. Ayrıca insanlar ciddi malabsorbsiyon durumlarında bile

iki ile beş yıl arasında yetebilecek kadar vitamin B12 depolarlar (71). Sanayileşmiş ülkelerde sağlıklı insanlarda nutrisyonel vitamin B12 eksikliği çok nadir görülür. Yaşlılar, kronik alkolikler ve katı vejeteryanlar nutrisyonel eksiklik açısından risk altında olan kişilerdir.

Otoimmün hastalıklar ile vitamin B12 eksikliği birlikteliği görülmektedir. Vitiligo, tiroid bozuklukları, Addison hastalığı, Sjögren sendromu gibi birçok otoimmün hastalıklarla ve artmış adenokarsinom, lenfoma ve karsinoid tümör gibi gastrik neoplazm sıklığı ile ilişkilidir (72,73). Gastrektomi ve terminal ileumun cerrahi rezeksiyonu yaşlılarda önemli kobalamin malabsorbsiyon nedenlerinden biri iken bu tür operasyonların sıklığının azalması ile nadir hale gelmiştir (74,75). Crohn hastalığı, tüberküloz, lenfoma, amiloidoz, skleroderma, Whipple hastalığı, Çölyak hastalığı, Diphyllobothrium enfeksiyonu, kolestramin veya kolşisin kullanımı vitamin B12 eksikliğinin diğer nadir görülen nedenleridir (76-78). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 4'ünde gastrit mevcuttu ve bir hasta mide kanseriydi. Hastaların beslenme alışkanlıkları sorgulamasında özellikle ileri yaş hastalarda (>60 yaş) kırmızı et ve süt ürünleri tüketim miktarının az olduğu belirlendi. 3 hastada vejeteryan beslenme söz konusu idi. İki genç hastanın ise vejeteryan olmamasına rağmen et tüketim miktarı oldukça azdı. Hastamızın 8'inde Hashimoto tiroiditi, 11'indeyse hipotiroidi mevcuttu. Ancak otoimmün etyoloji açısından bu hastalara her hangi bir değerlendirme yapılmamıştı. Operasyon öyküsü ya da malabsorbsiyon sendromu olan bir hastamız yoktu.

Diyabet hastalarında metformin kullanımı, gastroparezi, eşlik eden otoimmün hastalıklar gibi nedenlerle vitamin B12 eksikliği olduğu bilinmektedir. Wulffele ve ark. (79) 353 tip 2 DM hastası ile yaptıkları randomize, plasebo kontrollü çalışmada, dört aylık kısa süreli metformin kullanımında bile serum vitamin B12 seviyelerinde anlamlı bir düşüş tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda da vitamin B12 seviyelerinin diyabetik hastalarda non-diyabetik hastalardan daha düşük olduğu tesbit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak metformin kullanımı değerlendirildiğinde, metformin ile vitamin B12 eksikliği arasında anlamlı bir

ilişki saptanmadı. Bunun nedenlerinden biri başlangıç vitamin B12 değerlerinin bilinmemesi ve eksiklik gelişmişse bile değerlerde düşüklük geliştiğinin tesbit edilememiş olması olabilir. Metformin kullanım süresinin çoğunlukla 5-10 yıl arasında olması diğer bir nedeni oluşturabilir. Metformin dışı nedenlerin nütisyonel alım azlığı, gastroparezi, gastrit gibi; metformin kullanımı olmayan hastalarda bulunuyor olması iki grubun karşılaştırılmasında farklı sonuçlar gelişmesinin diğer bir sebebi olabilir. Diyabet süresi ve vitamin B12 eksikliği ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile diyabet yaşı fazla olan grupta vitamin B12 seviyesinin daha düşük olduğunu çalızmamızda tesbit ettik.

Vitamin B12 eksikliği tedavisinde oral ya da intramuskuler kobalamin replasmanı uygulanmaktadır. Pernisyöz anemide, gastrektomili hastalarda, malabsorbsiyon sendromunda, terminal ileum rezeksiyonunda intramuskuler replasman tercih edilir. Kim Hu ve ark (80), yaptığı çalışmada mide kanseri nedeni ile total gastrektomi uygulanmış hastaların bir grubuna oral tedavi uygulanırken, diğer grup intramuskuler tedavi verilmiş. Her iki grup birbiri ile karşılaştırıldığında oral B12 replasmanın total gastrektomi uygulanan mide kanserli hastalarda vitamin B12 eksikliği için etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür. Dullemeijer C ve ark (81), vitamin B12 eksikliği tedavisindeki doz yanıt ilişkisinin değerlendirildiği çalışmasında, günde 2 defa oral kobalamin (500 µg) alan hastaların tedavi yanıtının günde tek doz alanlara göre daha iyi olduğu görüldü. Çalışmamızda vitamin B12 eksikliği tesbit edilmiş 100 hastanın 5'i vitamin B12 replasman tedavisi almaktaydı. Üç hasta gastrointestinal emilim problemi nedeni ile intramusküler tedavi alırken, diğer iki hasta oral replasman tedavisi altındaydı. Oral tedavi alanların biri günde tek doz alırken, diğer hasta sabah akşam almaktaydı. Oral preparatlar 250 mg tiamin, 250 mg pridoksin, 1 mg siyalokobalamin içermekteydi. Çalışmamız retrospektif dosya kayıt çalışması olduğundan hastalarımızın takiplerindeki tedavi yanıtlarını ve serum vitamin B12 düzeylerinin vitamin B12 tedavisine yanıtını bilmemekteyiz.

Sonuç olarak;

1- Tip 2 DM görülme sıklığı giderek artmakta, hazır beslenme, gelişen teknoloji ile birlikte sedanter yaşam obezite için büyük bir risk oluşturmaktadır. Metformin; kan glukoz düzeyi düşürmek ile birlikte insülin rezistansına olan olumlu etkisi ile özellikle obezlerde diyabet tedavisinde ilk tercih edilen ajandır. Çalışmamızda da görüldü ki diyabetik hastalarımızın tedavisinde metformin dünyada ve Türkiye’de kılavuzlarda önerildiği gibi ilk tercih edilen oral antidiyabetik ilaçtı.

2- Metformin tedavisinin kan glukoz seviyesini düşürme, kilo verdirici ve antioksidan etkileri olduğu gibi, vitamin B12 seviyesini düşürdüğü bilinmektedir. Çalışmamızda diyabetik grupta metformin kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında beklenin aksine metformin almayanlarda vitamin B12 düzeyi düşük bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum metformin almayan gruptaki hastaların daha uzun diyabet süresine sahip olmaları ve gastroparezi ile açıklanabilir.

3- Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında diyabetik nöropati yer almaktadır. Nöropati sıklığı DM tanı süresi ve regülasyonu ile yakından ilişkili olabileceği gibi metformin kullanımı nedeniyle oluşan vitamin B12 eksikliğinin de bir sonucu olabilir. Hastalarımızın %8’inde nöropati mevcuttu. Hastaların tümünde vitamin B12 eksikliği mevcuttu ve hepsi metformin kullanmaktaydı. Diyabet regülasyonu kabul edilebilir düzeydeydi. Diyabetik hastalarda nöropati gelişmesinde vitamin B12 eksikliği de önemli bir nedendir. Hastaların takiplerinde bu durum unutulmamalıdır.

4- Diyabetik hastalar ile nondiyabetik hastaların serum vitamin B12 seviyeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Vitamin B12 eksikliğinin birçok nedeni mevcuttur. Hastaların sadece diyabetik olması bile metformin kullanımı olsun ya da olmasın serum vitamin B12 seviyesinin takip edilmesi konusunda bir neden teşkil etmektedir.

5- Yaptığımız çalışmadaki tüm sonuçlar göz önüne alındığında vitamin B12 eksikliği açısından tanı ve takipte hekimlerin

farkındalığının yüksek olmadığı sonucuna vardık. Yapılan çalışmalar ışığında metformin tedavisinin vitamin B12 eksikliği yaptığını biliyoruz. Sonuç olarak bu açıdan hastalarımızın takibinde dikkatli olmamız gerekmektedir. Vitamin B12 eksikliğinin klinik sonuçları tedavi ile geri döndürülebilir. Bu yüzden vitamin B12 eksikliği tespit edilen tüm hastalara zamanında uygun yolla ve dozda replasman tedavisi başlanması önemli ve gereklidir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33(1): 64-9.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-1053.
3. Jensen CC, Cnop M, Hull RL ve ark. Beta-cell function is a major contributor to oral glucose tolerance in high-risk relatives of four ethnic groups in the US. *Diabetes*, 2002;51(7):2170-8.
4. Weyer C, Bogardus C, Welle S ve ark. The natural history of insülin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1999;104(6):787-94.
5. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ: Diyabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. Üçüncü baskı. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2009.137-168.
6. Satman I, Yılmaz T, Sengul A ve ark. Population-based study of diabetes risk characteristics in Turkey. *Diabetes Care* 2002; 25(9): 1551-56
7. Satman İ, Alagöl F, Ömer B ve ark. TURDEP-II Sonuçlarının özeti. Çalışma Grubu adına, Prof. Dr. İlhan Satman: 2010.
8. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. Dördüncü baskı. Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti. Ankara, 2011.15-28.
9. Alice YY, Cheng I, Fantus G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Can Med Ass J* 2005; 172 (2): 213-226.
10. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104(4):517-29.
11. Candeğer Y, Temel Y, Şazi İ. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. 1.basım. Gri Tasarım Ankara; 2010. 37-46.
12. Kumbasar A. Bozulmuş glikoz toleransı, bozulmuş açlık glikozu, her yönüyle diyabetes mellitus. 2.baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2001: 236-245
13. American Diabetes Association Standarts of medical care in diabetes-2010 *Diabetes Care*, 2010;33(Suppl.):11-61
14. American Diabetes Association Standarts of medical care in diabetes-2010 *Diabetes Care*, 2010;33(Suppl.):100-161
15. Efendic S, Ostenson CG. Hormonal responses and future treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *J Intern Med* 1993; 243(2):127-38.
16. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician* 2009;55(4):363-9
17. Saltiel AR. New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell* 2001;104(4):517-29.
18. The Diabetes Prevention Program Research Group. Design and methods for a clinical trial in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:623-4

19. The Diabetes Prevention Program Research Group. Baseline characteristics of the randomized cohort. *Diabetes Care* 2000;23:1619-29.
20. The Diabetes Prevention Program Research Group. Factors associated with diabetes onset during metformin versus placebo therapy in the diabetes prevention program. *Diabetes* 2007;56(4):1153-9
21. Crandall JP, Knowler WC ve ark. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(7):382-93
22. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM. Longitudinal changes in insulin release and insulin rezistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1667
23. Gardner DG, Shoback D: Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. Eighth edition, McGraw-Hill Companies; 2004. 661-747.
24. Jameson JL, Harrison's endocrinology. Dragonfly Media Group, Pennsylvania; 2006. 283-331.
25. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL ve ark. Diabetes and cardiovascular disease a statement for healthcare professionals. *Circulation* 1999;100: 1134-1146.
26. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M ve ark. Increased plasma homocysteine concentration in patients with chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1992;18:196-198.
27. Ueland PM, Refsum H, Schneede J. Determinants of plasma homocysteine. In: Robinson K, ed. *Homocysteine and vascular disease.* Boston: Kluwer Academic Publishers 2000: 59-84.
28. Thompson GN, Chalmers RA, Walter JH ve ark. The use of metronidazole in management of methylmalonic and propionic acidaemias. *Eur J Pediatr* 1990;149:792-796.
29. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963–72.
30. Norris SL, Zhang X, Avenell A ve ark. Longterm effectiveness of weight-loss interventions in adults with prediabetes: a review. *Am J Prev Med* 2005;28(1):126–39.
31. American Diabetes Association, North American Association for the Study of Obesity, American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. *Diabetes Care* 2004;27(8):2067–73
32. Boule´ NG, Haddad E, Kenny GP ve ark. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286(10):1218–27.
33. Seufert J, Lubben G, Dietrich K ve ark. A comparison of the effects of thiazolidinediones and metformin on metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26:805-818.
34. Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:654-665.

35. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO ve ark. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. A double blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17:1100-1109.
36. Campbell RK, White JR Jr, Saulie BA. Metformin: a new oral biguanide. *Clin Ther* 1996;18: 360-371.
37. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E ve ark. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000;23:1227-1231.
38. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002;137:25-33.
39. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
40. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği diyabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu. Dördüncü baskı. Ankara: Bayt bilimsel araştırmalar basın yayın ve tanıtım Ltd.Şti; 2011. 60-85.
41. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency; early treatment may prevent devastating complications. *Postgraduate Med* 2001;110:99-105
42. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:657-78
43. Babior BM, Bunn HF. Megaloblastic anemias, In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Section 2. Disorders of hematopoiesis, 15th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2003. 674-680.
44. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC:National Academy Press; 2000. 50-95.
45. Dündar S. Megaloblastik Anemiler, İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S (eds). İç Hastalıkları. Bölüm 10. Hematolojik Hastalıklar. 2. Baskı. Ankara. Güneş Kitabevi; 2003. 1795-99.
46. Maralcan M, Ellidokuz E. Vitamin B12 Eksikliği. *Güncel Gastroenteroloji* 2004;8/3:199-204.
47. Oh RC, Brown DL. Vitamin B₁₂ Deficiency. *Amer Fam Phys.* 2003;67(5):979-986.
48. Wolters M, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: A Critical Vitamin İn The Elderly. *Prev Med* 2004;39(6):1256-66.
49. Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP ve ark. High Prevalence Of Cobalamin Deficiency İn Elderly Outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(12):1197-1204.
50. Dankı D, Telci Ş, Dilbaz N ve ark. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006;16:109-113.
51. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(40):680-5.
52. Linker CA. Blood, In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, Editors. *Current medical diagnosis and treatment*. 42nd ed. New York: McGraw-Hill

Companies; 2003. 474-6.

53. Dharmarajan TS, Norkus EP. Approaches to vitamin B12 deficiency; early treatment may prevent devastating complications. *Postgrad Med.* 2001;110(1):99-105.

54. Lerner V, Kanevsky M. Acute dementia with delirium due to vitamin B12 deficiency: a case report. *Int J Psychiatry Med* 2002;32(2):215-220

55. Lerner AJ. Missed diagnosis of vitamin B12 deficiency presenting with paraesthetic symptoms. *Int J Clin Pract* 2002;56(5):377-8.

56. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW ve ark. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994;60:2-11.

57. Andres E, Loukili NH, Noel E ve ark. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004;171:251-9.

58. Crandall JP, Knowler WC ve ark. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 Jul;4(7):382-93.

59. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA ve ark. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J* 1971;2(5763):685-7.

60. Calvo Romero JM, Ramiro Lozano JM. Vitamin B12 in type 2 diabetic patients treated with metformin. *Endocrinol Nutr* 2012;59(8):487-90.

61. Ouvarovskaia V, Portillo K, Delgado MT ve ark. Vitamin B12 deficiency in type 2 diabetics treated with metformin. *Aten Primaria* 2013;45(2):121-2.

62. Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2012 ;97(3):359-67.

63. Sözen AB, Demirel S, Akkaya V ve ark. Autonomic dysfunction in vitamin B12 deficiency: a heart rate variability study. *J Auton Nerv Syst* 1998;71:25-27.

64. Lovblad K, Ramelli G, Remonda L ve ark. Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: cranial MRI findings. *Pediatr Radiol* 1997;27:155-58.

65. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ: Diabetes mellitus 2009 Multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. Üçüncü baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009. 320-92.

66. Beitzke M, Pfister P, Fortin J ve ark. Autonomic dysfunction and hemodynamics in vitamin B12 deficiency. *Auton Neurosci* 2002;97:45-54

67. Moore A, Ryan J, Watts M ve ark. Orthostatic tolerance in older patients with vitamin B12 deficiency before and after vitamin B12 replacement. *Clin Auton Res* 2004;14:67-71.

68. Mcombe PA, McLeod JG. The peripheral neuropathy of vitamin B 12 deficiency. *J Neurol Sci* 1984; 66:117-126.

69. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B ve ark. The impact of B(12) treatment on gastric emptying time in patients with Helicobacter pylori infection. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:230-3.

70. Yağcı M, Yamaç K, Acar K ve ark. Gastric emptying in patients with vitamin B12 deficiency. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1125-7.

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

- 72.** Genta RM. The gastritis connection: prevention and early detection of gastric neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:44-9.
- 73.** Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994;69:144-50.
- 74.** Andrès E, Perrin AE, Demangeat C ve ark. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. *Eur J Inter Med* 2003;14:221-6.
- 75.** Markle HV. Cobalamin. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1996;33:247-356.
- 76.** Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:29-33.
- 77.** Zittoun J. Biermer's disease. *Rev Prat* 2001;51:1542-1546.
- 78.** Nilsson-Ehle H. Age-related changes in cobalamin (vitamin B12) handling. Implications for therapy. *Drugs Aging* 1998;12:277-292.
- 79.** Wulffele MG, Kooy A, Lehert P ve ark. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin b12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Inter Med* 2003;254(5):455-63
- 80.** Kim HU , Hyung WJ, Song KJ ve ark. Oral vitamin b12 replacement: an effective treatment for vitamin b12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients: prospective study. *Yonsei University College of Medicine* 2011;18(13):3711-7.
- 81.** Dullemeijer C, Souverein OW, Doets EL ve ark. Systematic review with dose-response meta-analyses between vitamin B-12 intake and European Micronutrient Recommendations Aligned's prioritized biomarkers of vitamin B-12 including randomized controlled trials and observational studies in adults and elderly persons. *Amer J Clin Nutr* 2013;97(2):390-402

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerini paylaőan, yetiőmemde bŸyŸk emeği geçen baőta İç Hastalıkları AD Baőkanı Sayın Prof. Dr. Mustafa YURTKURAN olmak Ÿzere tŸm İç hastalıkları AD Ÿđretim Ÿyelerine, ayrıca Kardiyoloji AD, GŸđŸs Hastalıkları ve TŸberkŸloz AD, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Tıbbi Biyokimya AD Ÿđretim Ÿyelerine, Uzmanlık eğitimim sŸresince her zaman bilgilerini bizimle paylaőan, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve uzmanlık tezi danıőmanım Sayın Prof. Dr. Canan ERSOY baőta olmak Ÿzere Endokrinoloji Bilim Dalı Ÿđretim Ÿyelerine ve çalıőanlarına;

Sıkıntılı asistanlık sŸrecini benimle birlikte paylaőan ve bu sŸreci keyifli hale getiren birlikte çalıőtıđım tŸm asistan arkadaőlarıma,

Yoğun tıp eğitimim boyunca her zaman desteğini hisettiğim biricik ağabeyime, hep yanımda olan canım anneme ve sevgili babama teőekkŸr ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Hatay'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Hatay'da tamamladım. 2001 yılında başladığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2007 yılında mezun oldum. 2007 yılında mecburi hizmet yükümlüsü olarak Osmaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları hastanesinde 6 ay kadar görev yaptım. Sonrasında 2008 yılında tıpta uzmanlık sınavını (TUS) kazandım ve 15 Aralık 2008'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.