

METFORMİN KULLANAN TİP 2 DİYABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF VITAMİN B12 DEFICIENCY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING METFORMIN

İhsan ASKER ¹, Hülya ÇAKMUR ²

¹ Şehit Cengiz Erdur Maden Devlet Hastanesi, Elazığ, Türkiye

² Kafkas Üniversitesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmamızda Kafkas Üniversitesi poliklinik başvurusu sonrasında tip 2 DM tanısı alan ve metformin tedavisi başlanan hastalarda 6 aylık takip sonunda vitamin B12 düzeyindeki değişikliği araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları Polikliniklerine 01.06.2019-01.06.2020(1 yıllık süre) tarihleri arasında başvuran ve sonrasında anamnez, fizik muayene ve kan tetkikleri sonucu tip 2 DM tanısı konulup tedavi olarak metformin başlanan 101 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 63'ü (% 62, 4) kadın ve 38'i (% 37,6) erkekti. Bu hastaların 6 aylık süre boyunca takipleri yapılarak vitamin B12 ve diğer istenen tetkikler (laboratuvar tetkikleri) çalışmada değerlendirildi.

Sonuç: Tip 2 DM düşünülerek metformin başlanan hastalar üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmamız ile 6 aylık takipte hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde vitamin B12 düzeyinde azalma olduğunu saptadık. Çalışmamızdan yola çıkarak metformin tedavisi başlanan tip 2 DM tanılı hastalarda vitamin B12 düzeyinin takip edilmesi gerektiğini söylemekte ve vitamin B12 düzeyinde eksiklik saptanan hastalarda replasmanın gecikmeden yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktayız.

Anahtar Kelimeler: Metformin, Tip 2 DM, Vitamin B12.

ABSTRACT

Aim: In this study, we aimed to investigate the change in vitamin B12 levels at the end of 6-month follow-up in patients who were diagnosed with type 2 DM after applying to the outpatient clinic of Kafkas University and were started on metformin treatment.

Materials and Methods: 101 patients who applied to Kafkas University Health Research and Application Hospital Family Medicine and Internal Diseases Polyclinics between 01.06.2019-01.06.2020 (1 year period) and were diagnosed with type 2 DM as a result of anamnesis, physical examination and blood tests and started metformin as treatment, were included in the study.

Results: Of the patients included in the study, 63 (62.4%) were female and 38 (37.6%) were male. These patients were followed up for a period of 6 months, and vitamin B12 and other requested tests (laboratory tests) were evaluated in the study.

Conclusion: In our study on patients who were started on metformin considering type 2 DM, we found that there was a statistically significant decrease in vitamin B12 levels in the 6-month follow-up period. Based on our study, we state that vitamin B12 levels should be monitored in patients with type 2 DM who were started on metformin therapy, and we emphasize the necessity of prompt replacement in patients with vitamin B12 deficiency.

Keywords: Metformin, Type 2 DM, Vitamin B12.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: İhsan ASKER, Dr, Şehit Cengiz Erdur Maden Devlet Hastanesi, Elazığ, Türkiye. **E-mail:** mehmet_ihsan2@hotmail.com

Bu makaleye atf yapmak için / Cite this article: Asker I., Çakmur H. (2022). Metformin Kullanan Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda Vitamin B12 Eksikliğinin Araştırılması. *Gevher Nesibe Journal of Medical & Health Sciences*, 7(21), 203-210. <http://doi.org/10.5281/zenodo.7395545>

GİRİŞ

Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM), gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hızla artan insidansı ile COVID 19 gibi pandemiye dönüşmüş ve birçok kronik, metabolik, psikiyatrik sonuçlara neden olan bir hastalıktır. Tip 2 DM dünya çapında en sık görülen diyabet formudur ve diyabetli hastaların yaklaşık % 90-95'ini oluşturur. 2010 yılında 285 milyon kişi tip 2 DM hastasıken bu sayı dünyadaki yetişkin nüfusunun yaklaşık % 6' sını temsil ediyordu. 2030 yılına kadar tip 2 DM'li hasta sayısının 439 milyona ulaşması beklenmektedir (Ahmed, 2016, Duru (a), 2022). Yaş, obezite ve fiziksel inaktivitenin artışı ile birlikte tip 2 DM gelişme riski hızla artmaktadır. Tip 2 DM da hastalar çoğunlukla insülin direncine sahiptir. Ama tip 2 DM' nin patofizyolojisi halen net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Tip 2 DM tek bir hastalık olarak değil de birçok genetik ve patofizyolojik özelliklere sahip benzer semptom ve sonuçları olan bir grup hastalık olarak değerlendirilmektedir (Duru (b), 2022).

İnsülin direnci tip 2 DM' deki ilk basamak olarak değerlendirilmektedir ve semptomların başlamasından yıllar önce başladığı düşünülmektedir. İnsülin direnci, vücudun periferik hücrelerinde (özellikle kas ve yağ hücrelerinde) ve karaciğerde meydana gelmektedir. Bu dirençte genetik faktörlerin yanında sedanter yaşam tarzı, obezite gibi çevresel faktörler de rol oynamaktadır (Zheng et al., 2022). İnsülin direnci arttıkça, β hücreleri kan glukoz seviyesini normal sınırlarda tutabilmek için insülin üretimini artırır. İnsülin direnci devam ederse veya artarsa β hücreleri etkilenmeye başlayacaktır ve insülin sekresyonu azalarak diyabet gelişecektir (Fletcher et al., 2022).

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) yönergelerine göre, metformin ve yaşam tarzı değişikliği tip 2 DM tedavisinde ilk basamak tedavilerdir. Metformin tedavisi alan diyabetik bireylerde ilk kez 1971 yılında B12 vitamini emilim bozukluğu rapor edildi (Tomkin et al., 1971). O zamandan beri, metformin kullanımı ile düşük B12 vitamini düzeyleri arasındaki ilişki birçok çalışmayla desteklenmiştir (Aroda et al., 2016). Bununla birlikte, konunun bütün yönleri aydınlatılmış değildir. Metformin ile tedavi edilen hastalar arasında bildirilen B12 vitamini eksikliği prevalansı % 5.8 ile % 52 arasında değişmekte olup geniş bir spektrum göstermektedir (Ahmed et al., 2016). B12 vitamini, aynı zamanda kobalamin olarak da bilinmekte olup metabolik olarak birçok reaksiyonda ko-faktör olarak görev yapan ve suda çözünür kobalt içeren bir vitamindir. İnsanda aktif olan kobalaminler siyanokobalamin, hidroskobalamin, metilkobalamin ve 5-deoksiadenosil kobalamin (Adenosil-Cbl) olmak üzere beş formda olup B12 vitamini bütün formlar için genel bir terimdir. İlk üç form, farklı dozlar içeren ticari ürünler olarak mevcut olup B12 vitamininin bütün formları hücre içinde biyolojik olarak aktif formları olan adenosil-Cbl ve metilkobalamine dönüştürülür (De Jager et al., 2010, Reinstatler et al., 2006). Çalışmamızda tip 2 diyabetes tanısı alarak metformin tedavisi başlanılan hastalarda 6 aylık süre içinde vitamin B12 düzeyindeki değişikliğin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Araştırmanın Tipi

Araştırmamız analitik araştırmalarının kesitsel çalışmalar grubuna girmektedir.

Araştırmanın evreni ve örneklemi

Çalışmamıza Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları Polikliniklerine 01.06.2019-01.06.2020(1 yıllık süre) tarihleri arasında başvuran ve 1997 Amerikan Diyabet Birliği (ADA) yönergelerine - 2006 Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Ulusal diyabetik grup kriterlerine göre; poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı ile birlikte

- Açlık plazma glikozu (FPG) ≥ 126 mg / dL,
- Oral glukoz tolerans testinden (OGTT) sonra ikinci saat plazma glukozu ≥ 200 mg / dL,
- Herhangi bir saatte alınmış plazma glukozu ≥ 200 mg / dL,
- Hb A1c ≥ 6.5 ,

Üstteki kriterlerden biri olan 101 yetişkin hastaya DM tanısı konularak çalışmamıza dahil edildi.

Veri Toplama Araçları

Çalışmamıza 1 yıllık süre boyunca (01.06.2019-01.06.2020) hastanemiz Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları Polikliniklerine başvurusu sonrasında anamnez, fizik muayene ve kan tetkikleri sonucu tip 2 DM tanısı konulan ve tedavisinde metformin başlanan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Bu hastaların 6 aylık süre boyunca takipleri yapılarak vitamin B12 ve diğer istenen tetkikler (laboratuar tetkikleri)

çalışmada değerlendirildi. Hastaların değerlendirilmesinde ek kan alınmadan sadece gerekli tetkikler kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 20.0 programı kullanılmış olup değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Aynı hastalardan farklı zamanlarda alınmış kan sonuçlarındaki aynı parametrenin değişiminin inceleneceği çalışmamız bağımlı iki grubun karşılaştırılması olarak değerlendirildi ve parametrik ise t-testi, nonparametrik ise Wilcoxon testi ile istatistiksel anlamlılık belirlendi ve istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Araştırmanın Etik Boyutu

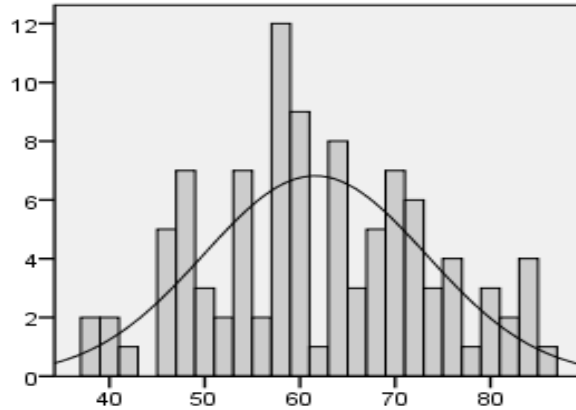
Çalışma için Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Komitesi'nin 06.05.2020 tarih ve 80576354-050-99/189 sayılı etik onayı alındı.

BULGULAR

Çalışmamıza Kafkas Üniversitesi Sağlık, Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvurusu sonrasında olup bu hastaların 63'ü (% 62, 4) kadın ve 38'i (% 37,6) erkekti (Tablo 1)($p:0.284$). Yaş grupları hastalar arasında homojen dağılmış olup histogram grafiği Grafik 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre yaş ortalamaları

Yaş	Cinsiyet	N	%	Ortalama \pm Std. Sapma	p
	Kadın	63	62.4	62.52 \pm 12.04	
Erkek	38	37.6	59.95 \pm 10.91	0.284	



Grafik 1. Hastalar arasında yaş dağılımının histogram grafiği

Hastaların ilk karşılaşmadaki ve metformin tedavisi başladıktan 6 ay sonraki ikinci karşılaşmadaki HbA_{1c} ölçüm ortalamaları Tablo-2' de verilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p:0.696$).

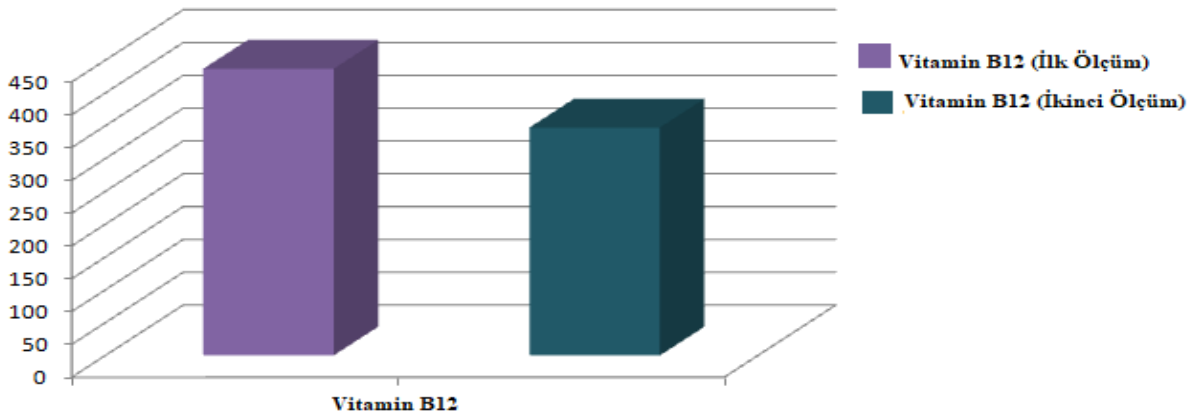
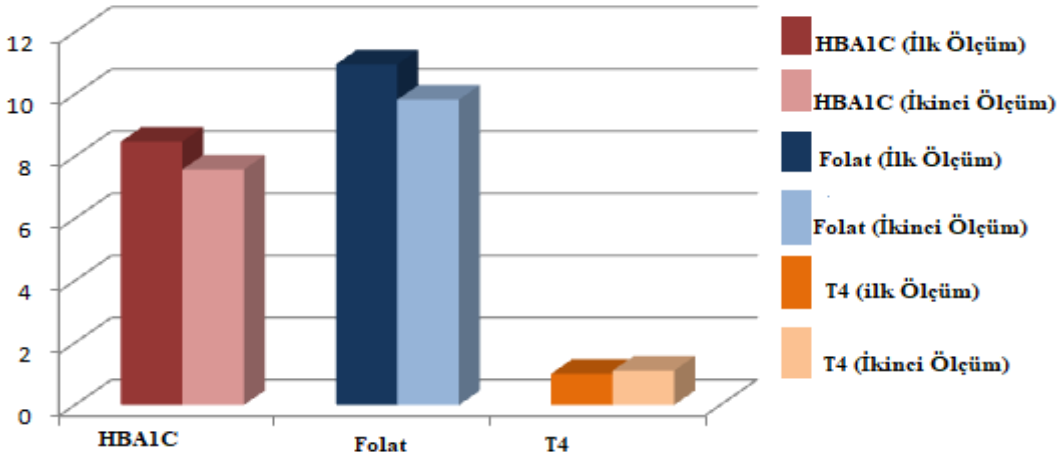
Tablo 2. Hastaların cinsiyete göre HbA_{1c} ortalamaları

	Cinsiyet	n	Ortalama \pm Std. Sapma	P
	HbA _{1c} (İlk Ölçüm)	Kadın	63	8.54 \pm 2.30
	Erkek	38	8.37 \pm 1.72	
HbA _{1c} (İkinci Ölçüm)	Kadın	63	7.55 \pm 1.48	0.388
	Erkek	38	7.64 \pm 1.14	

Hastaların ilk karşılaşmadaki ve metformin tedavisi başladıktan 6 ay sonra ikinci karşılaşmadaki HbA_{1c}, vitamin B12, D vitamini, TSH ve T4 düzeyi ortalamaları Tablo-3'de gösterilmiş olup HbA_{1c}, vitamin B12, folat ve T4 düzeyi iki ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermişti($p:0.000$). Vitamin B12 düzeyinin iki ölçümdeki farklılığı grafik 2'de; HbA_{1c}, folat ve T4 düzeyindeki ölçüm farklılığı ise Grafik 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. İki ölçümdeki HBA_{1C} ve hormon düzeyleri ortalama değerlerinin karşılaştırması

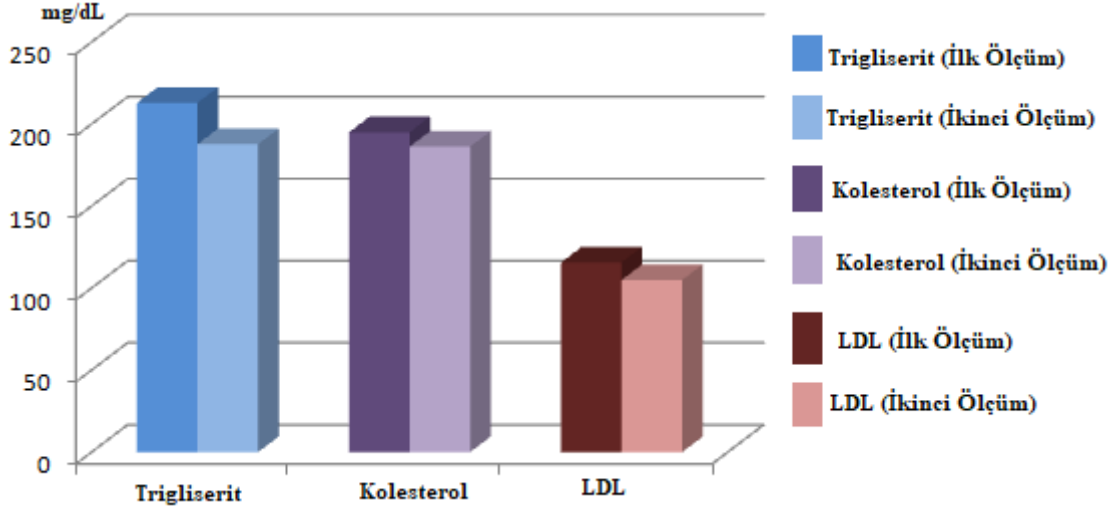
	n	Minimum	Maximum	Ortalama ± Std. Sapma	p
HBA_{1C}	101	6.10	18.00	8.48 ± 2.09	0.000
	101	5.40	13.00	7.58 ± 1.36	
Vitamin B12	101	155.00	888.00	436.89 ± 176.63	0.000
	101	124.50	799.00	347.30 ± 147.50	
Folat	101	0.00	20.00	10.97 ± 4.04	0.000
	101	1.050	20.000	9.83 ± 3.65	
D Vitamini	101	3.06	72.20	15.74 ± 10.45	0.406
	101	3.00	62.10	16.65 ± 9.79	
TSH	101	0.01	14.30	1.97 ± 1.84	0.863
	101	0.05	9.80	1.97 ± 1.51	
T₄	101	0.61	1.71	1.01 ± 0.26	0.000
	101	0.29	1.69	1.11 ± 0.25	

**Grafik 2.** Vitamin B12 düzeyinin ilk ve ikinci ölçüm karşılaştırması**Grafik 3.** HBA_{1C}, Folate ve T₄ değerlerinin ilk ve ikinci ölçüm düzeylerinin karşılaştırılması

Hastaların ilk karşılaşmadaki ve metformin tedavisi başladıktan 6 ay sonra ikinci karşılaşmadaki lipid parametreleri (trigliserit, kolesterol, LDL ve HDL) düzeyleri ortalamaları Tablo-4'de gösterilmiş olup trigliserit, kolesterol ve LDL değerlerinin ilk ve ikinci ölçümler arası farklılığı da Grafik-4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. İki ölçümdeki lipid parametrelerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	N	Minimum	Maximum	Ortalama ± Std. Sapma	p
Trigliserit	101	48.00	867.00	212.96 ±145.28	0.001
	101	45.00	947.00	187.73 ± 141.06	
Kolesterol	101	19.00	350.00	194.98 ± 49.55	0.020
	101	63.0000	451.0000	186.19 ± 53.43	
LDL	101	32.0000	217.0000	115.58 ±37.09	0.002
	100	22.00000	245.00000	104.91 ±39.36	
HDL	101	23.00	100.00	43.61 ±12.43	0.167
	101	23.00	100.00	43.92 ± 12.22	

**Grafik 4.** Trigliserit, kolesterol ve LDL değerlerinin ilk ve ikinci ölçüm düzeylerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Çalışmamıza Kafkas Üniversitesi Sağlık, Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği ve İç Hastalıkları Poliklinikleri'ne başvurusu sonrasında DM tanısı almış 101 hasta alınmış olup bu hastaların 63'ü (% 62,4) kadın ve 38'i (% 37,6) erkekti. Bizim çalışmamızdaki kadın sayısı fazlalığı, toplumlar arasında diyabetin cinsiyetlere göre dağılımındaki farklılık ile açıklanabilmektedir. Örneğin, Sahra altı Afrika'nın birçok ülkesinde, kadınların obez olma veya aşırı kilolu olma olasılığı erkeklerden daha yüksek olduğu için daha yüksek diyabet prevalansı izlenebilmektedir (Hilawe et al., 2013). Cinsiyet farklılıkları, kadın ve erkeklerin farklı davranışları, farklı beslenme biçimleri, farklı yaşam tarzları ve stres ile ilişkilendirilmekte ve bu da diyabetin cinsiyetler arası farklı dağılımına farklı bir bakış açısı getirebilmektedir (Schiebinger et al., 2015). Tüm dünyaya bakıldığında erkekler kadınlardan daha fazla diyabete yakalanma oranı göstermekte iken (Wardle et al., 2004) kadınların genel olarak daha kilolu ve obez olduğu ancak kilo verme çabalarının da çok daha fazla olması nedeniyle diyabetin daha az gelişebileceği de düşünülmektedir (Kanter and Caballero, 2012).

Willer ve ark.'nın 2600 DM tanılı hasta üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada kadın ve erkekler arasında HBA1c seviyeleri benzer olup istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştı (Kautzky-Willer et al., 2015). Bizim çalışmamızda da kadın ve erkekler arasında ilk ve ikinci ölçümde HBA1c seviyeleri benzer olup istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştı.

1969'da Berchtold ve arkadaşları, 3 ay kadar kısa bir süre boyunca metformin ile tedavi edilen hastalarda vitamin B12 malabsorpsiyonunun kanıtlarını bildirmiş, 1971 gibi erken bir tarihte Tomkin ve arkadaşları, uzun süreli metformin tedavisi alan tüm hastaların kesitsel değerlendirmeye dayalı olarak yıllık serum B12 testi yaptırmasını önermişlerdir. O zamandan beri, kesitsel, retrospektif ve gözlemsel çalışmalar (Beulens et al., 2015), uzun süreli metformin kullanımı ile B12 vitamini eksikliği arasında klinik bir ilişki olduğunu öne sürmektedir.

Metformin kullanımı ile safra asidi metabolizmasının değiştirilmesi, ince bağırsakta aşırı bakteri büyümesi veya iç faktör salgılanması üzerindeki etkileri içermektedir. Ancak günümüzde daha çok

kabul gören bir diğer açıklama, metforminin terminal ileumda vitamin B12-intrinsik faktör emiliminden sorumlu kalsiyuma bağımlı membran etkisi üzerindeki müdahalesi olarak düşünülmektedir (de Groot-Kamphuis et al., 2013). Birçok çalışmada bu durum araştırılmış (Haeusler et al., 2014) ve metformin kullanımına bağlı vitamin B12 eksikliğinin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda da 6 aylık takipte vitamin B12 düzeyi $436,89 \pm 176,63$ mg/dL' den $347,30 \pm 147,50$ mg/dL'ye düştüğü izlenmiş ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi.

Kim ve ark.'nın 1111 katılımcı ile gerçekleştirdiği bir çalışmada en az 6 ay boyunca metformin kullanan katılımcılardaki vitamin B12 düzeyi araştırılmış ve sadece serum B12 düzeyi değil doku B12 düzeyinin de azaldığını belirtmişlerdir. Vitamin B12 düzeyi azalmışken homosistein düzeyinin artmış olduğu ve bunun doku düzeyindeki vitamin B12 eksikliğini yansıttığını belirtmişlerdir. Vitamin B12, metilmalonil-CoA mutazının aktivitesinde ve hücrelerdeki metiyonin sentaz yolağında rol oynamaktadır. Hücre içi vitamin B12 eksikliği, bu yolların her ikisinde de eksikliğe yol açmakta ve metabolik etkinliğin biyokimyasal göstergeleri olan metilmalonik asit (MMA) ve homosisteini artırmaktadır. Bu nedenle, serum B12 vitamini düzeylerindeki düşüşe MMA ve homosistein düzeylerinde bir artış eşlik etmiyorsa, bu gerçek bir doku eksikliğinden ziyade B12 vitamini düzeylerinde basit bir plazma düşüşü olarak yorumlanabilmektedir (Ko et al., 2014). Kim ve ark. hem vitamin B12 düzeyinde azalma hem de MMA ve homosistein düzeyinde artma olduğunu belirtmiş, metformin tedavisi alan katılımcılarda vitamin B12 düzeyindeki azalmanın doku düzeyinde de olduğunu belirlemişlerdir (Ko et al., 2014).

Homosisteindeki artışın artmış kardiyovasküler hastalıklar, bilişsel bozukluklar, kanser, kronik böbrek hastalığı ve diğer kronik hastalık riskiyle ilişkili olduğu bilinmektedir ve genellikle B12 vitamini eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, serum B12 vitamini eksikliği olan hastalarda artan homosistein seviyeleri, dokularda da vitamin B12 eksikliğini düşündürmektedir. Metformin kaynaklı B12 vitamini eksikliğinde anemi ve periferik sinir hasarı görülebilmektedir. Periferik sinir hasarı tedavi edilmezse diyabetik periferik nöropati (DPN) şiddetlenebilmekte ve ciddi kalıcı sinir hasarına yol açabilmektedir (Ko et al., 2014). Bizim çalışmamızda da 6 ay boyunca metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeyi azalmış ve ilk – ikinci ölçüm arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştı.

Tip 2 DM' de yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte, mevcut kılavuzlar hastalarda ilk basamak glukoz düşürücü tedavi olarak metformin kullanımını önermektedir. Metformin hidroklorürün farmakolojik etkileri, vücut ağırlığı, insülin seviyeleri ve diyastolik kan basıncında orta dereceli değişikliklerle birlikte glukoz kontrolünde önemli rol oynamaktadır. Metformin hidroklorürün anti-aterosklerotik ve kardiyoprotektif etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu etkileri glikasyon, oksidatif stres ve adezyon moleküllerinin oluşumu üzerindeki etkileri baskılayan, ayrıca fibrinolizi uyaran ve lipid profilini iyileştiren vasküler endotel üzerindeki olası etkilerinin doğrudan bir sonucu olarak değerlendirilmektedir (Nervo et al., 2011). Wilding ve ark. 9097 tip 2 DM hastası üzerinde gerçekleştirdiği bir çalışmada metformin kullanımına bağlı olarak HBA1c düzeylerinin azaldığını bildirmektedir (Nervo et al., 2011). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ilk ölçümde HBA1c $8,48 \pm 2,09$ iken metformin tedavisinden sonraki 6 ay sonraki HBA1c $7,58 \pm 1,36$ idi.

Cappelli ve ark. metformin tedavisinin TSH ve T4 düzeyini nasıl etkilediğini araştırmış ve metforminin tiroid hormonlarının merkezi TSH sekresyonu üzerindeki inhibitör modülasyonunu artırabileceğini düşünmüşler, ayrıca T4 düzeyinin değişmediğini çalışmaları ile saptamışlardır (Pflipsen et al., 2009, Aroda et al., 2009). Bizim çalışmamızda ise T4 düzeyi Cappelli ve ark.'nın aksine istatistiksel önemli oranda artmıştı. Bu durumun TSH-tiroid bezi üzerinde metforminin etki etmesi ile açıklanabileceği ancak ileri çalışmalar ile desteklenmesi kanaatini taşımaktayız.

SONUÇ

Tip 2 DM prevalans ve insidansı toplumlarda her geçen gün hızla artmaktadır. Tedavide ilk tercih olarak metformin kullanılmakta ve metforminin kullanımına ilişkin bazı yan etkiler olduğu belirtilmektedir. Metformin tedavisi kan glukoz düzeyini düşürüp kilo kaybına yol açmakta olduğu gibi vitamin B12 düzeyinde de eksikliğe yol açabileceği yapılan çalışmalar ile belirtilmektedir. Biz de Kafkas Üniversitesi hastanesi poliklinik muayenesi sonrasında tip 2 DM düşünülerek metformin başlanan hastalar üzerinde gerçekleştirdiğimiz çalışmamız ile 6 aylık takipte hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde vitamin B12 düzeyinde azalma olduğunu saptadık. Çalışmamızdan yola çıkarak metformin tedavisi başlanan tip 2 DM tanılı hastalarda vitamin B12 düzeyinin takip edilmesi gerektiğini söylemekte ve vitamin B12

düzeyinde eksiklik saptanan hastalarda replasmanın gecikmeden yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktayız

KAYNAKLAR

- Ahmed MA. Metformin and Vitamin B12 Deficiency: Where Do We Stand? *J Pharm Pharm Sci.* 2016; 19(3):382-398.
- Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2016;17-44.
- Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101:1754-61.
- Beulens JW, Hart HE, Kuijs R, Kooijman-Buiting AM, Rutten GE. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol.* 2015;52:47-53
- De Groot-Kamphuis DM, van Dijk PR, Groenier KH, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Vitamin B12 deficiency and the lack of its consequences in type 2 diabetes patients using metformin. *Neth J Med.* 2013;71:386-390.
- De Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffele MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010 May 20;340:c2181.
- Duru, H. (a). The prevalence and severity of mental health problems and sexual dysfunction in hemodialysis patients before and during the COVID-19pandemic. *TherApher Dial.* 2022; 1- 9.
- Duru H. (b). The Continuing Effect of COVID-19 Pandemic on Physical Well-Being and Mental Health of ICU Healthcare Workers in Turkey: A Single-Centre Cross-Sectional Later-Phase Study. *Journal of Intensive Care Medicine.* 2022;37(9):1206-1214.
- Fletcher B, Gulanick M, Lamendola C. Risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Nurs.* 2002 Jan;16(2):17-23.
- Haeusler S, Parry-Strong A, Krebs JD. The prevalence of low vitamin B12 status in people with type 2 diabetes receiving metformin therapy in New Zealand—a clinical audit. *N Z Med J.* 2014;127:8-16.
- Hilawe EH, Yatsuya H, Leo Kawaguchia L, Aoyamaa A. Differences by sex in the prevalence of diabetes mellitus, impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2013;91:671-682D.
- Kanter R, Caballero B. (2012). Global gender disparities in obesity: a review. *Adv Nutr* 3(4):491-8.10.3945/an.112.002063
- Kautzky-Willer A, Kosi L, Lin J, Mihaljevic R. Gender-based differences in glycaemic control and hypoglycaemia prevalence in patients with type 2 diabetes: results from patient-level pooled data of six randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(6):533-540.
- Ko SH, Ko SH, Ahn YB, et al. Association of vitamin B12 deficiency and metformin use in patients with type 2 diabetes. *J Korean Med Sci.* 2014;29:965-972.
- Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One.* 2014; 24:e100379.
- Nervo M, Lubini A, Raimundo FV, et al. Vitamin B12 in metformin-treated diabetic patients: a cross-sectional study in Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57:46-49.
- Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Seaquist D, Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:528-534.
- Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP,Jr. Association of biochemical B(12) deficiency with metformin therapy and vitamin B(12) supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* .2012;35: 327-333.
- Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J.* 1971; 685-7.

- Schiebinger L, Klinge I, Sánchez de Madariaga I, Paik H, Schraudner M, Stefanick M. Gendered innovations in science, health, medicine, engineering and environment.2011–2015.Available at <http://gender.edinnovations.stanford.edu/> Accessed January 10, 2015.
- Wardle J, Haase AM, Steptoe A, Nillapun M, Jonwutiwes K, Bellisle F. Gender differences in food choice: the contribution of health beliefs and dieting. *Ann Behav Med* (2004) 27(2):107–16.10.1207/s15324796abm2702_5.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14 :88-98.