

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ (DPP-4) VE
METFORMİN KOMBİNASYONUNUN SERUM VİTAMİN B12,
FOLİK ASİT VE FERRİTİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. FEVZİYE TÜRKOĞLU GENÇ

ARALIK-2020

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

**DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ (DPP-4) VE
METFORMİN KOMBİNASYONUNUN SERUM VİTAMİN B12,
FOLİK ASİT VE FERRİTİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. FEVZİYE TÜRKOĞLU GENÇ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. AHMET NALBANT

ARALIK-2020

TEZ ONAYI

Tıpta uzmanlık tez konusu “Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4) ve Metformin kombinasyonunun serum vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeylerine etkisi” Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 12.10.2020 tarih ve 71522473/050.01.04/553 sayılı oturumda görüşülerek etik kurallara uygun bulunmuştur.



BEYAN

Konusu “Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4) ve Metformin kombinasyonunun serum vitamin B12, folik asit ve ferritin düzeylerine etkisi” olan uzmanlık tezi T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu onayından sonra hazırlanmıştır. (Tarih:12.10.2020 , Sayı:71522473/050.01.04/553) Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, bu tezin dizaynından yazımına kadar etik harici davranışlarımın olmadığını, bütün bilgileri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, bu çalışma ile elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada yazarak belirttiğimi, bu çalışmanın yazımı sırasında telif ve patent haklarını ihlal edici hiçbir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 15/12/2020

Fevziye TÜRKOĞLU GENÇ

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Birlikte gurur duyarak çalıştığım, iç hastalıkları ihtisasım boyunca her türlü yardımı ile desteğini her an hissettiğim, tez çalışması ve yazımım boyunca ilgisi ve sabrından dolayı pek muhterem, saygıdeğer tez danışmanım Doç.Dr. Ahmet Nalbant'a,

İhtisasım boyunca eğitimimde, olgunlaşmamda, teoriği pratiğe yansıtmamda, en önemlisi de hekimliğin sanat kısmını bana gösteren dahiliye anabilim dalındaki saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Ali Tamer, Prof.Dr. Emel Gönüllü, Prof.Dr. Mustafa İhsan Uslan, Prof.Dr. Savaş Sipahi, Prof. Dr. Hakan Cinemre, Prof.Dr. Aydın Şeref Köksal, Prof.Dr. Cemil Bilir, Doç.Dr. Hamad Dheir, Doç.Dr. Ceyhun Varım, Doç.Dr. İlhan Hacıbekiroğlu, Doç.Dr. Tuba Hacıbekiroğlu, Doç.Dr. Ahmet Tarık Eminler, Doç. Dr. Selçuk Yaylacı, Doç. Dr. Tezcan Kaya, Dr. Öğretim üyesi Taner Demirci, Dr. Öğretim üyesi Mukaddes Tozlu ve emekleriyle bende yer etmiş kliniğimizin uzmanlarına,

Bu kliniği bilimsel ve keyifli kılan sevgili arkadaşlarım Dr. Didar Şenocak, Dr. Kubilay İşsever, Dr. İlhan Yıldırım, Dr. Deniz Çekiç'e, uyum içinde, severek birlikte çalıştığım arkadaşlarıma,

Sağlık hizmeti ve eğitim sürecimde titiz, kaliteli, özenli, bilimsel çalışma ortamımı keyifli hale getiren nutrisyon ekibine, Dyt. Pınar Cumur'a, mutfak, iaşe, ayniyat ve bilgi işlem birimlerindeki dostlarıma, bil fiil beraber çalıştığım, hem akademik hem sosyal gelişimimde beni destekleyen kıymetli hemşire, personel ve sekreter ekip arkadaşlarıma,

İyi bir doktor olarak yetişmem için tüm fedakarlıkları gösteren annem, babam ve kız kardeşime,

Sırasıyla mesai arkadaşım, çömezim, kıdemlim ve uzmanım, aynı zamanda mutluluk kaynağım olan, tezimi yazarken uslu duran kızım Zeynep'in babası Uzm.Dr.Ahmed Cihad GENÇ'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

İçindekiler Tablosu

| | |
|---|------|
| ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR | iii |
| ŞEKİLLER | v |
| TABLolar..... | vi |
| ÖZET..... | viii |
| SUMMARY..... | x |
| 1.GİRİŞ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1 DIABETES MELLİTUS TANIMI, SIKLIĞI..... | 3 |
| 2.2 DIABETES MELLİTUS TİP 2 PATOFİZYOLOJİSİ..... | 4 |
| 2.3 DİYABET SEMPTOMLARI | 4 |
| 2.4 DIABETES MELLİTUS SINIFLANDIRMASI | 5 |
| 2.5 DIABETES MELLİTUSTA TARAMA..... | 6 |
| 2.6 DIABETES MELLİTUS TANISI..... | 6 |
| 2.7 PREDİYABETİK DURUM | 7 |
| 2.8 TİP 2 DIABETES MELLİTUS RİSK FAKTÖRLERİ | 8 |
| 2.9 DIABETES MELLİTUSUN ÖNLENMESİ..... | 9 |
| 2.10 DİYABETES MELLİTUS TEDAVİSİ | 10 |
| 2.11 DIABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI | 13 |
| 2.12 VİTAMİN B12 (KOBALAMİN) | 15 |
| 2.13 FOLAT | 17 |
| 2.14 FERRİTİN..... | 18 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 19 |
| 4.BULGULAR..... | 21 |
| 5.TARTIŞMA..... | 41 |
| 6. SONUÇ | 49 |
| KAYNAKÇA | 51 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------|---|
| AACE | :American Association of Clinical Endocrinologist |
| ADA | :Amerikan Diyabet Cemiyeti |
| ALT | :Alanin Aminotransferaz |
| AST | :Aspartat Aminotransferaz |
| APG | :Açlık Plazma Glukozu |
| BAG | :Bozulmuş Açlık Glukozu |
| BGT | :Bozulmuş Glukoz Toleransı |
| DM | :Diabetes Mellitus |
| DNA | :Deoksiribo Nükleik Asit |
| DNP | :Diyabetik Nöropati |
| DPP4-İ | :Dipeptidil Peptidaz 4 İnhibitörü |
| GLP-1 | :Glukagon Like Peptit-1 |
| HbA1c | :Glikozillenmiş Hemoglobin |
| HDL | :Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein |
| holoTC | :holotranskobalamin |
| IF | :İntrensek Faktör |
| IQR | :İnterquartile Range |
| LDH | :Laktat dehidrogenaz |
| NEU | :Nötrofil |
| LYM | :Lenfosit |
| MCV | :Ortalama Eritrosit Hacmi |
| MPW | :Ortalama Platelet Hacmi |
| OAD | :Oral Antidiyabetik |
| OGTT | :Oral Glukoz Tolerans Testi |
| PDW | :Platelet Dağılım Genişliği |
| PG | :Plazma Glukozu |
| SGLT2-İ | :Sodyum Glukoz Kotransport 2 inhibitörü |
| TC | :Transkobalamin |
| THF | :Tetrahidrofolat |

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

WBC :Beyaz Küre

YRG :Yüksek Riskli



ŞEKİLLER

| | |
|--|----|
| Şekil-1: Metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların başlangıç ve 1.yıl HbA1c (%) düzeyleri | 32 |
| Şekil-2: Metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların başlangıç ve 1.yıl vitamin B12 (ug/L) düzeyleri..... | 33 |
| Şekil-3: Metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların başlangıç ve 1.yıl ferritin (ug/L) düzeyleri | 34 |
| Şekil-4: Metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların başlangıç ve 1.yıl folat (ug/L) düzeyleri | 35 |
| Şekil-5: Vitamin B12, ferritin ve folatın başlangıç ve 1 yıl sonraki değerlerinin arasındaki farkın metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan grupla karşılaştırılması | 40 |

TABLULAR

| | |
|---|----|
| Tablo-1: Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması..... | 5 |
| Tablo-2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri..... | 7 |
| Tablo-3: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların demografik özellikleri ve ilaç başlangıç HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması | 21 |
| Tablo-4: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç biyokimya değerlerinin karşılaştırılması..... | 23 |
| Tablo-5: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç tam kan tetkiki değerlerinin karşılaştırılması..... | 24 |
| Tablo-6: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıçtaki idrar hematüri, proteinüri varlığının karşılaştırılması | 25 |
| Tablo-7: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç vitamin B12, ferritin, folat değerlerinin karşılaştırılması | 26 |
| Tablo-8: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç değerleri arasında anlamlı fark bulunan parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılması | 27 |
| Tablo-9: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların 1 yıl sonraki biyokimya değerlerinin değişiminin karşılaştırılması | 29 |
| Tablo-10: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların 1 yıl sonraki tam kan tetkiki değerlerinin değişiminin karşılaştırılması | 30 |
| Tablo-11: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların çalışmanın ana amaçları olan HbA1c, vitamin B12, ferritin ve folat değerlerinin 1 yıl sonraki değişiminin karşılaştırılması..... | 31 |
| Tablo-12: Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların 1 yıl sonraki biyokimya değerlerinin değişiminin karşılaştırılması | 36 |
| Tablo-13: Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların 1 yıl sonraki tam kan tetkiki değerlerinin değişiminin karşılaştırılması | 37 |

Tablo-14: Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların, çalışmanın ana amaçları olan HbA1c, vitamin B12, ferritin ve folat değerlerinin 1 yıl sonraki değişiminin karşılaştırılması 38

Tablo-15: Hem metformin hem de metformin + DPP4-İ kullanan her iki grupta da 1 yıl sonra istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanan değerlerin incelenmesi için başlangıç ve 1.yıl arasındaki bu farkın gruplar arasında anlamlı olup olmadığını incelenmesi..... 39



ÖZET

DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ (DPP-4) VE METFORMİN KOMBİNASYONUNUN SERUM VİTAMİN B12, FOLİK ASİT VE FERRİTİN DÜZEYLERİNE ETKİSİ

GİRİŞ VE AMAÇ: Tip 2 Diabetes Mellitusun (DM) prevalansı son yıllarda artarak epidemik bir hastalık haline gelmiştir. Tedavide en sık ve ilk tercih edilen ilaç metformindir. Metforminin en sık görülen yan etkileri diyare, bulantı gibi gastrointestinal intoleranstır. Metforminin ve diyabetin plazmada vitamin B12, ferritin, folat düzeylerine etkisi olabilir. Metformin çeşitli mekanizmalarla vitamin B12 emilimini azaltır ve vitamin B12 eksikliğine neden olmaktadır. Hipergliseminin metformin ile yeterince kontrol edilemeyeceği durumlarda metformin ile dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP4-I) kombinasyonu tedavide alternatif bir tercihtir. Bu çalışmanın amacı Tip 2 DM hastalarında metformin kullanan ve metformin-DPP4-I kombinasyonu kullanan hastalarda başlangıç ve 1 yıl sonraki serum vitamin B12, folik asit, ferritin düzeyleri üzerine etkisini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2018 yılı boyunca merkezimize başvurmuş, metformin veya metformin + DPP4-I kombinasyonu başlanmış, başka hiçbir ilaç kullanmayan, kronik hiçbir hastalığı olmayan ve dosyasındaki azami bilgileri tam olan yeni tanı tip 2 DM hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, başlangıç ve 1 yıl sonraki HbA1c, vitamin B12, folat, ferritin gibi laboratuvar parametreleri kayıt edildi. Verilerin istatistiksel analizleri IBM SPSS 23. versiyonu yapıldı ve $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: 59 metformin + DPP4-I ve 59 metformin alan, 118 hasta çalışmaya dahil edildi. Metformin alan grupta kadınların fazla olması istatistiksel anlamlıydı ($p < 0,001$). İki grup arasındaki başlangıç HbA1c düzeyleri metformin alan grubun %6,5 (1,3), metformin + DPP4-I grubun ise %8,6 (2,4) bulundu ($p < 0,001$). Açlık plazma glukozu metformin grubunda 131 (27) mg/dl, metformin + DPP4-I kombinasyonu grubunda 183 (84) mg/dl bulundu ($p < 0,001$). Metformin ile metformin + DPP4-I kombinasyonu alan hastaların çalışmanın ana amaçları olan HbA1c, vitamin

B12, ferritin ve folat değerlerinin 1 yıl sonraki değişimlerine baktığımızda metformin başlanan grupta HbA1c %6,5 (1,3)'den %6,4 (1,3)'e gerilemiş ve HbA1c'deki düşüş istatistiksel anlamlı bulunmadı(p=0,112). metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların HbA1c'si %8,6 (2,4)'dan %7,3 (1,2)'e istatistiksel anlamlı düştü(p<0,001). Folat metformin grubunda 8,9 (4,8)'den 8,1 (5,9) ug/L'ye istatistiksel anlamlı düşmüşken (p<0,001) metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan gruptaki düşüşte istatistiksel anlamlılık saptanmadı(p=0,346). Vitamin B12 metformin başlanan grupta 275 (178)'den 232 (151) ng/L'ye (p<0,001), metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 309 (218)'den 260 (160) ng/L'ye istatistiksel anlamlı düştü (p<0,001). Ferritin metformin başlanan grupta 46 (83) ug/L'den 38 (60,3) ug/L'ye (p<0,001), metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 83 (121)'den 66,2 (90) ng/L'ye istatistiksel anlamlı düştü (p=0,002). Hem metformin hem de metformin + DPP4-İ başlanmış yani her iki grupta da 1 yıl sonra istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanan değerlerini inceledik. Her iki gruptaki başlangıç ve 1.yıl arasındaki bu farkları karşılaştırdığımızda vitamin B12 ve ferritin düşürmede iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (vitamin B12 için p= 0,346; ferritin için p=0,379). APG için metformin 1 yılda 8 (23) mg/dl düşürmüşken metformin + DPP4-İ kombinasyonu 37 (76) mg/dl düşürdü ve bu fark istatistiksel anlamlı bulundu (p=0,001).

SONUÇ: Bir yıl sonra metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan her iki grupta serum vitamin B12 ve ferritin seviyeleri düşük bulundu. Bu yüzden metformin ve metformin + DPP4-I kombinasyonu kullanan hastaların vitamin B12 düzeyleri yakından takip edilmelidir. Ferritin glisemik durumun kontrol altında olup olmadığını öngörmede kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü, DPP4-I, metformin, folat, ferritin, vitamin B12, kobalamin

SUMMARY

EFFECT OF DIPEPTIDYL PEPTIDAZ-4 INHIBITORS (DPP-4) AND METFORMIN COMBINATION ON SERUM VITAMIN B12, FOLIC ACID AND FERRITINE LEVELS

INTRODUCTION AND OBJECTIVE: The prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus (DM) has increased in recent years and has become an epidemic disease. The most common and first choice drug in its treatment is metformin. The most common side effects of metformin are gastrointestinal intolerance such as diarrhea and nausea. Metformin and diabetes may have an effect on vitamin B12, ferritin and folate levels in plasma. Metformin decreases vitamin B12 absorption through various mechanisms and causes vitamin B12 deficiency. In cases where hyperglycemia cannot be adequately controlled with metformin, the combination of metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4-I) is an alternative treatment option. The aim of this study was to investigate the effect on serum vitamin B12, folic acid, and ferritin levels at baseline and 1 year later in patients using metformin and metformin-DPP4-I combination in type 2 DM patients.

MATERIALS AND METHODS: Newly diagnosed type 2 DM patients who applied to our center during 2018, started metformin or metformin + DPP4-I combination, did not use any other drugs, had no chronic disease and had maximum information in the file were included in the study. Demographic data such as age and gender of the patients, and laboratory parameters such as HbA1c, vitamin B12, folate, and ferritin at the beginning and 1 year later were recorded. Statistical analysis of the data was made.

RESULTS: A total of 118 patients; 59 metformin + DPP4-I and 59 metformin, who met the criteria, were included in the study. The higher number of women in the metformin group was statistically significant ($p < 0.001$). The initial HbA1c levels between the two groups were 6.5% (1.3) in the metformin group and 8.6% (2.4) in the metformin + DPP4-I group ($p = 0$). Fasting plasma glucose was 131 (27) mg / dl in the metformin group and 183 (84) mg / dl in the metformin + DPP4-I combination group ($p < 0.001$). When we look at the changes in HbA1c, vitamin B12, ferritin and folate

values, which are the main objectives of the study, in the patients who received metformin and metformin + DPP4-I combination after 1 year, in the group in which metformin was started, HbA1c decreased from 6.5% (1.3) to 6.4% (1.3) and the decrease in HbA1c was not found statistically significant. HbA1c of the patients who received metformin + DPP4-I combination decreased statistically significantly from 8.6% (2.4) to 7.3% (1.2) ($p < 0.001$). While folate decreased from 8.9 (4.8) to 8.1 (5.9) ug / L in the metformin group ($p = 0.000$), there was no statistical significance in the decrease in the group in which metformin + DPP4-I combination was started ($p = 0.346$). Vitamin B12 from 275 (178) to 232 (151) ng / L ($p = 0.000$) in the group in which metformin was started, from 309 (218) to 260 (160) ng / L in the group in which metformin + DPP4-I was started. It decreased significantly ($p = 0.000$). Ferritin metformin was started from 46 (83) ug / L to 38 (60.3) ug / L ($p = 0.000$), in the group started metformin + DPP4-I combination, 83 (121) to 66.2 (90) It decreased statistically significantly to ng / L ($p = 0.002$). Both metformin and metformin + DPP4-I were started, so we examined the values of statistically significant decrease after 1 year in both groups. When we compared these differences between baseline and 1st year in both groups, no significant relationship was found between the two groups in vitamin B12 and ferritin reduction (vitamin B12: $p = 0.346$; ferritin: $p = 0.379$). For FPG, metformin decreased 8 (23) mg / dl in 1 year, while metformin + DPP4-I combination decreased 37 (76) mg / dl, and this difference was found to be statistically significant ($p = 0.001$).

CONCLUSION: Serum vitamin B12 and ferritin levels decreased in both groups after 1 year. Folate dropped after 1 year only in the group that started metformin. Vitamin B12 value of patients using metformin and metformin + DPP4-I combination should be closely monitored. Ferritin can be used to predict whether the glycemic state is under control.

Keywords: Diabetes mellitus, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, DPP4-I, metformin, folate, ferritin, vitamin B12, cobalamin

1.GİRİŞ

Diyabetes mellitüs (DM) insülin salınımı, insülin etkisindeki bozulma, insülin direnci ve karaciğerin glikoz üretimindeki artış gibi birçok patolojik mekanizmayla gelişen, kronik, metabolik bir hastalıktır (Brunton, 2016). Tip 1 ve Tip 2 en sık görülen tipleridir. DM olan hastaların %90'a yakını Tip 2 DM'dir ve bunların birçoğu obezdir (Association and American Diabetes Association, 2010).

Tip 1 DM sıklığındaki artış günümüzde okul öncesi çağlarda daha belirgin olmakla beraber, Tip 2 DM prevalansı artarak son yıllarda epidemik bir hastalık haline gelmiştir (Wild *et al.*, 2004; Association and American Diabetes Association, 2010). Bütün yaş gruplarında tüm dünyada 2000 yılında yüzde 2.8 tespit edilen DM prevalansının 2030 yılında % 4.4'e yükseleceği, ayrıca DM tanısı almış kişi sayısının 171 milyondan 366 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (Wild *et al.*, 2004).

Kontrol altına alınmamış yüksek plazma glukoz seviyesi özellikle kalp-damar, böbrek, göz, sinir sistemi gibi vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek mortaliteyi artırabilen komplikasyonların gelişmesine neden olabilir. Kontrolsüz diyabet hastalarında enfeksiyon gelişme riski diyabeti olmayan hastalara göre daha yüksektir (Marks and Raskin, 2000).

Tip 2 DM pankreasta beta hücre disfonksiyonu ve insülin direnci ile karakterizedir. Obez hastalarda kilo vererek optimal vücut ağırlığına yaklaşma, yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi ile hastalığın yönetimi sağlanabilmektedir. Fiziksel aktivite, uygun diyet gibi yaşam tarzı değişikliklerine yanıt alınamadığında, Tip 2 DM tedavisinde tüm dünyada ilk tercih edilen ilaç, bir kontrendikasyonu yoksa metformindir (Saenz *et al.*, 2015).

Metformin kullanımının en sık görülen yan etkileri ishal, bulantı, gaz, hazımsızlık hissi gibi şikayetler ve gastrointestinal intoleranstır (Scarpello, 2001). Metformin ayrıca B12 vitamininin emilimini azaltarak B12 vitamin eksikliğine neden olur (DeFronzo and Goodman, 1995). B12 vitamini sinir sistemi, hematopoetik sistem gibi birçok sistem için önemlidir (Bailey, Wilcock and Scarpello, 2008).

Metformin kullanan hastalarda sadece vitamin B12 değil karbonhidrat emilimi de azalır. Metformin kullanan hastaların %30'unda intestinal B12 absorpsiyonu azalır. Hastaların yüzde 10'unda serum vitamin B12 seviyesi düşer. Vitamin B12 emilimindeki bu azalma metformin başlandıktan 4 ay sonra başlamaktadır (DeFronzo and Goodman, 1995). B12 vitamini karaciğerde depo edilebildiğinden B12 vitamin eksikliğinin klinik olarak ortaya çıkması 3 yılı bulabilir fakat daha önce megaloblastik anemiye neden olabilir (Bailey, Wilcock and Scarpello, 2008). Klinik olarak önemli olan B12 vitamin eksikliğinin önlenmesi ve tedavisinin mümkündür olmasıdır (Bailey, Wilcock and Scarpello, 2008).

Metformin ile kontrol altına alınamayan veya tek başına metforminin yeterli olmayacağı düşünülen diyabetli olgularda metforminle dipeptidil peptidaz-4 inhibitörü (DPP4-İ) kombinasyonu hipergliseminin kontrolünde kullanılan bir tedavi seçeneğidir. (Mishriky, Cummings and Tanenberg, 2015).

Metforminin vitamin B12 üzerine etkisi folat ve ferritine olan etkisinden daha çok bilinmektedir. Metformin ve DPP4-İ kombinasyonunun vitamin B12, folik asit ve ferritin plazma düzeylerine monoterapideki metforminden farklı bir etki oluşturup oluşturmadığı hakkında yeterli bilgi ve fikir birliği henüz yoktur. Bu çalışmanın amacı Tip 2 DM hastalarında metformin kullanan ve metformin-DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastalarda başlangıç ve 1 yıl sonraki serum vitamin B12, folik asit, ferritin düzeyleri üzerine etkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Diabetes Mellitus Tanımı, Sıklığı

DM insülin salınımı, insülin etkisindeki bozulma, karaciğerin glikoz üretimindeki artış gibi birçok patolojik mekanizmayla gelişen, kronik, metabolik bir hastalıktır (Brunton, 2016). DM'nin farklı patofizyolojik mekanizmalarının ortak sonucu olan hiperglisemi kontrol altında tutulamazsa akut ve kronik komplikasyonları gelişebilir. Diyabetik nefropati, retinopati, periferik nöropati mikrovasküler komplikasyonlardır. İskemik koroner hastalık, iskemik serebrovasküler hastalık makrovasküler komplikasyonlara örnek verilebilir. DM tanısı olan hastalarda bu komplikasyonların ortaya çıkma ihtimali arttığından normal topluma göre erken yaşlarda görülür. Hipergliseminin kontrol altına alınması ile bu komplikasyonlar için protektif olabileceği ya da geciktirebileceği kanıtlanmıştır. Bu sebeple tanının vaktinde konulması ve metabolik kontrolün sağlanması önemlidir (Group and The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1994; Group and U. K. Prospective Diabetes Study Group, 1995).

Tip 2 DM prevalansı gün geçtikçe artmakta ve bu nedenle epidemik bir hastalık haline gelmektedir. Bu artış obezite prevalansı ile paralellik göstermektedir. DM prevalansı 2000 yılında bütün yaş grupları için tüm dünyada % 2.8 tespit edilmiştir. 2030 yılında bu oranın % 4.4'e yükseleceği, ayrıca DM tanısı almış kişi sayısının 171 milyondan 366 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir (Wild *et al.*, 2004). Ülkemizdeki DM prevalansı için Türkiye Diyabet Hipertansiyon Obezite ve Endokrinolojik hastalıklar prevalans çalışması (TURDEP-1) raporuna bakacak olursak, Türkiye'de 1997-1998 yılları arasında DM prevalansının %7,2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansının % 6,7 olduğu 2002 yılında yayınlanmıştır (Satman *et al.*, 2002). TURDEP-2 çalışmasında Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında erişkin Türk

toplumundaki DM sıklığının %13,7'ye vardığı görülmüştür. Tüm önlemlere rağmen Türkiye'deki DM prevalansının 2 kat arttığı gözlenmektedir (Satman *et al.*, 2013). Tip 2 DM'de belirtiler geç zamanda ortaya çıkar. Tip 2 DM, Tip 1 DM'ye göre çok daha sinsi ilerler. Semptomlar hastalığın başlangıcından çok sonra semptom verir. Bazen de başvuru anında diyabet nedeni gelişen komplikasyonlar fark edilerek tanı konulabilir (Papatheodorou *et al.*, 2018).

2.2 Diabetes Mellitus Tip 2 Patofizyolojisi

Tip 2 DM, genetik ve çevresel multi faktörün etkisiyle insülin salgısındaki bozulması, hedef organların dokularındaki (kas, yağ dokusu) etkilere gelişen direnç sonucu nihai hedefin gerçekleşmemesi ile oluşmaktadır (Cheng, 2005).

Kronik ve sinsi gelişen tip 2 DM gelişiminde en erken saptanabilen fonksiyon bozukluğu glukozun intrasellüler alana transferi ve insülin rezistansıdır. Glukozun intrasellüler alana transferindeki azalma, insülin duyarlılığında azalmaya neden olur. İnsülin duyarlılığını yaş, vücut kitle indeksi (VKI), hipertansiyon, DM soygeçmiş, tütün kullanımı gibi birçok faktör etkileyebilir (Saltiel, 2001).

APG 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye çıktığında plazma insülini sağlıklı bir bireye göre yaklaşık 2 kat artar. APG 140 mg/dl üzerine çıktığında ise pankreas beta hücrelerinden daha fazla insülin salgısı arttırılamamakta ve ilerleyen zamanda azalmaktadır. Artık karaciğerde glukoz yapımı artmaya başlar. Sonuç olarak insüline karşı oluşan direnç, normal olmayan insülin salınımı, tip 2 DM'nin başlıca fizyopatolojik mekanizmasıdır (Association and American Diabetes Association, 2020b).

2.3 Diyabet Semptomları

Poliüri, polidipsi, fazla yemek yemeye rağmen kilo kaybı, noktüri, halsizlik, bulanık görme, ağız kuruluğu, idrar yolu enfeksiyonu DM'nin başlıca semptomlarıdır (Chatterjee, Khunti and Davies, 2017).

2.4 Diabetes Mellitus Sınıflandırması

Amerikan Diyabet Cemiyeti'nin (American Diabetic Association: ADA) etyolojik sınıflandırmasına göre Tip 1 DM, Tip 2 DM, diğer spesifik tipler ve gestasyonel DM olmak üzere dört ana grup bulunur (Association and American Diabetes Association, 2020a). Bu dört ana grup ve alt tipleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Diabetes Mellitusun Etyolojik Sınıflaması

I. Tip 1 DM

A- İmmün aracılı

B- İdiopatik

II. Tip 2 DM

(insülin rezistansı nedenli ilerleyen insülin sekresyon defekti ile karakterize)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

IV. Diğer spesifik tipler

A- Beta hücre fonksiyonu (genetik defekt)

MODY tipleri

B- İnsülin etkisi bozukluğu (genetik defekt)

Leprechaunism, lipoatrofik diyabet, Tip A insülin sendromu, diğerleri

C- Ekzokrin pankreas hastalıkları

Hemakromatoz, kistik fibroz, neoplazi, pankreatit, pankreatektomi, fibrokkalkülöz pankreatopati, travma, diğerleri

D- Endokrinopatiler

Aldesteronoma, cushing sendromu, akromegali, glukagonoma, feokromositoma, hipertiroidi, somatostationoma

E- İlaç veya kimyasal maddeler

Atipik antipsikotikler, anti-viral ilaçlar, diazoksit, fenitoin, glukokortikoidler, nikotinik asit, tiyazidler, statinler, ve diğerleri

F- Enfeksiyonlar

Sitomegalovirus, koksaki B, rubella, adenovirus, diğerleri

G- İmmün aracılı gerçekleşen nadir diyabet formları

Stiff-man sendromu, insülin reseptörlerine karşı antikor gelişimi, diğerleri

H- Diabetes Mellitus ile ilişkili diğer genetik defektler

Aldestrom sendromu, porfiria, down sendromu, Prader-Willi sendromu, Turner sendromu, Myotonik distrofi, Klinefelter sendromu, diğerleri

2.5 Diabetes Mellitusta Tarama

Vücut kitle indeksi (VKİ) normal, risk faktörü olmayan 40 yaş üstü kişilerin diyabet açısından periyodik olarak taranması önerilmektedir. DM için risk faktörü olan, VKİ 25 kg/m² üzerindeki bireylerde ise taramaya herhangi bir yaşta başlanabilir. Bu taramalarda DM saptanmasa dahi üç yılda bir taramanın tekrarı gerekir (Association and American Diabetes Association, 2014).

2.6 Diabetes Mellitus Tanısı

Prediyabet veya DM tanısı açlık plazma glukoz seviyesi (APG), iki saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) ile konulabilir.

- **Açlık plazma glukozu (APG):** Bu test için gece 8 saatlik açlıktan sonra plazma glukoz düzeyi görülür. Eğer APG seviyesi 126 mg/dL ve üzerindeyse diyabet tanısı konulur. APG pahalı olmayan, uygulaması pratik, yaygın ve en çok kabul gören yaklaşımdır.
- **Oral glukoz tolerans testi:** Bu test genellikle prediyabetik olduğundan şüphe edilen, DM riski yüksek kişilerde tanı koymada faydalıdır. 75 gr glukoz içeren sıvının içirilip 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin ölçülmesi ile yapılır. Kan glukozu 200 mg/dL ve üzerinde ise DM tanısı koydurur.
- **Rastgele kan glukoz ölçümü:** Günün herhangi bir zamanında, rastgele ölçülmüş plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olmasının yanında poliüri, polidipsi gibi aşikar DM semptomlarının da varlığı DM tanısı koydurur.
- **Glikolize hemoglobin A1c (HbA1c):** Bu yöntem, standardize edilmiş, sertifikalı yöntemlerle çalışılması halinde diyabet tanı kriterlerine eklenmiştir

(Committee and The International Expert Committee, 2009). HbA1c %6,5 (48 mmol/mol) ve üzerinde ise DM tanısı koydurur. Bu yöntemin avantajı açlık gerektirmemesi, son üç aylık plazma glukoz seviyesi hakkında fikir vermesi nedeni son anda gelişmiş akut stres vb durumlardan etkilenmemesidir. APG gibi yaygın olmaması, diğer yöntemlere göre maliyetli olması, hemoglobinopati, hemoliz, anemi gibi nedenlerden etkilenmesi dezavantajlarındandır (Committee and The International Expert Committee, 2009).

DM tanı kriterleri tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo-2: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

1. En az 8 saatlik açlık sonrası plazma glukozu ≥ 126 mg/ dl olması
2. 75 gr OGTT'de 2.saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olması
3. Günün herhangi bir zamanında bakılan plazma glukozu ≥ 200 mg/dl olması ve beraberinde klasik hiperglisemi semptomunun eşlik etmesi
4. HbA1c $\geq 6,5$ olması

OGTT: Oral glukoz Tolerans Testi, 75gr anhidroz glukoz içeren sıvı ile. HbA1c: Hemoglobin A1c

2.7 Prediyabetik Durum

Glukozun normal metabolizması ile diyabetin aşık olmaları arasındaki duruma prediyabetik dönem denir. Diğer bir deyişle normal plazma glukoz düzeyi ile diyabetik değer arasındaki gri alandır. Prediyabetik durumlar şu şekildedir:

-Bozulmuş açlık glukozu (BAG): APG'nin 100-125 mg/dl arasında olması

-Bozulmuş glukoz tolerasyonu (BGT): 75 gr ile yapılan OGTT'de 2.saat plazma glukozunun 140-199 mg/dl olması

-Yüksek risk grubu (YRG): HbA1c'nin 5,7-6,4 (39-46 mmol/mol) olmasıdır (Association and American Diabetes Association, 2014).

Prediyabetik durum DM gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterir. Bu durum gelecekte kardiyovasküler hastalıklar gibi mortaliteyi artıracak diğer sağlık

problemlerinin de riskini artırır. BAG ve BGT dislipidemi, obezite, hipertansiyon ile ilişkilidir. Farklı ırka ve demografik özelliklere sahip popülasyonlarda değişik sonuçlar çıksa da, çalışmalarda prediyabetten DM'ye geçişin yıllık insidansı %15-19 civarındadır. Sadece BGT'si olanlar için bu durum %4-6, sadece BAG'si olanlarda %6-9, BGT ve BAG birlikteliğinde ise bu durum %15-19'a yükselmiştir. Prediyabeti olan kişilerin %70'inin ömür boyu izlemlerinde DM gelişmektedir (Tabák *et al.*, 2012).

DM tanısındaki yeri son yıllarda artan HbA1c seviyesi %5.5-6 aralığında olanlar için DM gelişme riski %9-25, HbA1c %6-6,5 olanlar içinse %25-50 oranında arttığı bildirilmiştir (Zhang *et al.*, 2010). Bu sebeplerle DM seviyesinde olmayan ancak normalin üstünde olan HbA1c düzeyinin de prediyabet kabul edilmiştir (Selvin *et al.*, 2010).

2.8 Tip 2 Diabetes Mellitus Risk Faktörleri

Hasta yaşı 40 ve üzeri olup aşağıda belirtilen risk faktörlerinden bir ya da daha fazlası varsa DM için riskli kabul edilir.

- Ailede DM öyküsü
 - Prediyabetik durum
 - Yüksek riskli etnisite
 - Hipertansiyon
 - Obezite
 - Polikistik over sendromu
 - Triglisericid > 250 mg/dl, HDL kolesterol < 40mg/dl
 - Yüksek doğum ağırlıklı bebek öyküsü (>4kg)
 - Gestasyonel diyabet öyküsü
 - Sedanter yaşam tarzı
 - Solid organ nakli yapılmış bireyler (özellikle renal transplantasyon)
- DM için riskli kabul edilir(Association and American Diabetes Association, 2014; Va/Dod Evidence-Based Practice Guideline and VA/DOD Evidence-Based Practice Guideline Work Group (U.S.), 2017).

Glukoz metabolizmanın bozularak aşikar DM gelişmesi yavaş yavaş olur (Brunton, 2016). Aşikar DM semptomları ortaya çıkana kadar geçen bu sürede mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar açısından risk altındadır. Bu nedenle riskli hastaların taramaları yapılmalıdır. Tip 2 DM tanılı birçok hastada ömür boyu insülin tedavi ihtiyacı gelişmez. Yüksek riskli DM, prediyabetik ve DM tanılı hastalar düzenli fiziksel aktivite, diyabet uyumlu diyet, stresten uzak durma gibi yaşam tarzı değişikliği ve oral antidiyabetik preparatlarla (OAD) hipergliseminin olumsuz etkilerinden korunabilir. Bu ilk yaklaşımla kontrol altına alınamayan hiperglisemi durumunda ilerleyen zamanda insülin tedavisi gerekebilir (Kreutzkamp, 2016).

2.9 Diabetes Mellitusun Önlenmesi

Tip 1 DM'nin önlenmesi için geçerli bir yöntem yoktur. Tip 2 DM gelişimini önlemek için ise egzersiz, beslenme gibi yaşam tarzı değişiklikleri etkili olabilir. Bu basit ve etkili yöntemle ilgili en eski çalışmalardan biri İsveç'te yapılmıştır. BGT'li hastalar 2 gruba ayrılmış, bir grup diyabetik tıbbi beslenme ve fiziksel aktivite programına alınırken diğer gruba rutin önerilerde bulunulmuş. Beslenme ve fiziksel aktivite uygulanan grupta tip 2 DM gelişme riski %10 iken diğer grupta %21 civarında bulunmuş (Eriksson and Lindg rde, 1991). Çin'deki Da Qing çalışması 577 BGT hastasıyla yapılmış, 6 yıl boyunca diyet ve egzersiz programı uygulanmış, tip 2 DM gelişme insidansı %43 azalmıştır (Pan *et al.*, 1997). DM gelişimini önleme konusunda Amerikada'ki en kapsamlı çalışmada APG 95 mg/dl ve üzeri, BGT'si olan toplamda 3234 kişi 'diyet ve egzersiz', metformin ve plasebo olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve ortalama 2,8 yıl izlenmişler. 'Diyet ve egzersiz' grubunda DM gelişme göreceli riski %58 azalmış (Knowler *et al.*, 2002). Yaşam tarzı değişikliğinin basit, maliyet etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir (Diabetes Prevention Program Research Group, 2012).

Yaşam tarzı değişikliği haricinde tip 2 DM'nin önlenmesinde medikal ilaçların da çalışmaları yapılmıştır. Bu ilaçlardan en sık kullanılanı metformindir. Metformin, alfa glukozidaz inhibitörleri, tiazolidionlar ve orlistatların kullanıldığı çalışmalarda DM gelişiminin %25-60 arasında önlenebileceği gösterilmiş (Chiasson *et al.*, 2002; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators *et al.*, 2006; Group and Diabetes Prevention Program

Research Group, 2009). ADA birçok klinik araştırmanın sonuçlarına göre BGT veya BAG'u veya HbA1c %5,7-%6,4 (36-46 mmol/mol) olan yüksek riskli DM hastalarına haftada toplamda minimum 150 dakika fiziksel aktivite, %7 kilo kaybı önermektedir (Association and American Diabetes Association, 2014). Medikasyon olarak metforminin prediyabetik hastalarda DM riskini azalttığı kabul edilmiştir (Group and The Diabetes Prevention Program Research Group, 2012). Tüm bu sebeplerle VKI 35 kg/m² olanlarda, gestasyonel DM öyküsü olanlarda, ciddi obezitesi olan hastalarda yaşam tarzı değişikliği yanında metformin verilebilir (Association and American Diabetes Association, 2014).

2.10 Diyabetes Mellitus Tedavisi

2.10.1 Yaşam Tarzı Değişimi:Hastanın eğitimi, diyabete uygun kişiye özgü doğru beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz DM tedavisinin ilk ve vazgeçilmez yöntemidir. Hastanın hastalığını bilmesi, öz bakımı hakkında bilgilendirilmesi çok önemlidir. Başarılı bir tedavi için hasta DM nedenlerini, kendi kan glukoz seviyesinin nasıl doğru ölçülebileceğini, hipo-hiper glisemi gibi beklenmeyen durumları bilip önlemlerini ve üstesinden gelme yöntemlerini, egzersizin ve diyetine uygun beslenmenin önemini bilmelidir. Tip 2 DM hastalarının tanıdan sonra bir ay içinde tıbbi beslenme tedavisini öğrenmeleri önerilmektedir. Fiziksel aktivite olarak hastaya özgün olmakla birlikte haftanın 5 günü en az 30 dakika (haftada minimum 150 dakika) egzersiz programı önerilmektedir (Sigal, 2014). Tip 2 DM'li hastalarda %5-7 kilo kaybının insülin direncini azaltmakla kalmayıp lipidemi, glisemi ve kan basıncını düşürdüğü görülmüştür (Klein *et al.*, 2004).

2.10.2 Oral Antidiyabetikler (OAD) ve İncretinmimetikler: Tip 2 DM tanılı hastalarda ilk tercih edilmesi önerilen OAD, -eğer bir kontrendikasyon yoksa ve tolere edebilirse- metformindir. OAD'ler Tip 1 DM'de kullanılmazlar, insülin preparatları kullanılır (Inzucchi *et al.*, 2012). Metformin günümüzde kullanılan tek biguaniddir. Metformin kullanımının sağlıklı normal kişilerde hipoglisemiye yol açmadığı, tip 2 DM hastalarında da hipoglisemi olmadan glukoz metabolizmasını düzenler. Metforminin etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır ancak bir çok faktörle etki eder.

Metforminin etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir:

1-Gastrointestinal sistemde:

Glukozun emilimini geciktirmekle birlikte azaltır.

Yeme iştahını azaltır.

2-Karaciğerde:

Glukoneogenezi baskılayarak hepatositlerden glukoz çıkışını azaltır. Karaciğerdeki glukoz üretimini azaltır, açlık kan glukozunu düşürür ancak hipoglisemi riski azdır.

3-Kas ve lipit hücrelerinde:

Glukozun tüketimini artırır (Goodarzi and Bryer-Ash, 2005).

Metformin, ilk basamak olan yaşam tarzı değişikliğine rağmen hipergliseminin kontrol altına alınamadığı durumda kontrendikasyonu yoksa monoterapide ilk seçenektir. Glukoz metabolizmasını sağlamak için diğer OAD'ler ile kombinasyonları da sık kullanılır. Metformin oral yoldan vücuda alındığında hızla ince barsaktan %60'ı emilir. Maksimum serum konsantrasyonuna 2 saatte ulaşır. Sadece renal yolla atıldığından renal yetmezliği olanlarda doz düşülür ve ilerleyen durumda metformin kesilir (Hermann *et al.*, 1994). Metforminin en sık yan etkisi gastrointestinal sistemdedir. Kullanan hastaların%20 kadarında iştahsızlık, bulantı, kusma, ağızda metalik tat hissi gibi belirtilerden en az biri görülür. Bu yan etkiler genellikle geçicidir, metformin yeni başlandığında görülür. Bu sebeple düşük dozlarda başlanıp tolerasyon için süre tanınır ve doz artırılarak istenilen doza çıkılabilir (Campbell, White and Saulie, 1996). Vitamin B12'nin intestinal absorpsiyonu metformin kullanan hastaların yaklaşık %30'unda azalır. Bir görüşe göre bu azalmanın sebebi B12 vitaminin ileumdaki kalsiyum bağımlı kanalın antagonizmik etkide bulunmasıdır. B12 vitamini ile kalsiyum takviyesi ile bu durumun düzelebileceği düşünülmektedir (Bauman *et al.*, 2000). Vitamin B12 emilimindeki bu azalma metformin başlandıktan 4 ay sonra başlamaktadır (DeFronzo and Goodman, 1995). B12 vitamini karaciğerde depo edilebildiğinden B12 vitamin eksikliğinin klinik olarak ortaya çıkması 3-10 yıllı bulabilir fakat daha önce megaloblastik anemiye neden olabilir (Bailey, Wilcock and Scarpello, 2008).

Tiazolidionlar (glitazon) insülin duyarlılığını artıran diğer bir OAD'dir. Sıvı retansiyonu etkisinden dolayı ileri kalp yetmezliğinde kullanılmaları tavsiye edilmez (Yki-Järvinen, 2004).

DM tedavisindeki en eski OAD sülfonilürelerdir. İnsülin salınımını pankreas beta hücrelerinden artırır. Bilinen en yaygın yan etkisi kilo aldırması ve hipoglisemi riskidir (Koski, 2006).

Glinidlerin etki mekanizması sülfonilüreler gibi pankreas beta hücreleri üzerindedir. Glinidler farklı reseptörler üzerinden insülin salınımını artırır. Etki süresi daha kısa olduğundan doz aralıkları siktir. Bu sebeple yaşlı hastalarda daha güvenle kullanılırlar (Black *et al.*, 2007).

Akarbozlar gastrointestinal sistemden glukozun absorpsiyonunu alfa glikozidazı inhibe ederek tokluk kan şekerinin düşürülmesinde etkili olurlar.

Sodyum glukoz kotransportu 2 inhibitörlerinin (SGLT2-İ) kullanımı son yıllarda yaygınlaşmaya başladı. Dapagliflozin, canagliflozin, ve empagliflozinler SGLT2-İ'dir. SGLT2-İ böbreğin proksimal tübülünde glukozun tübül içinden geri alınmasını engelleyerek idrarla glukozun atılmasını sağlar. İnsülin bağımsız etkilerinden dolayı metformin gibi DM'nin herhangi bir aşamasında kullanılabilir. Yaklaşık 3 kg kilo verdirici özelliğinin olması, kardiyoprotektif olması avantajlarındandır. İdrardaki glukoz miktarını artırdığından yaşlı ve yeterli su içemeyecek hastalarda idrar yolu enfeksiyonunu artırabilmesi, sıvı kaybına bağlı öglisemik diyabetik ketoasidoz yapabileceği ve maliyeti dezavantajları arasında sayılabilir (Zinman *et al.*, 2015).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan inkretinmimetikler intestinalden salgılanan inkretinleri taklit ederek, salgılanan inkretinlerin yıkımını engelleyerek etki eder. Tokluk hissi sağlayan glukagon like peptid-1 (GLP-1) analoglarının hipoglisemi yan etkileri olmamakla birlikte kilo verdirici özelliğe sahiptirler (Sharma *et al.*, 2018).

Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) DPP-4 enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Bu mekanizma ile endojen inkretinlerin etkisini artıran OAD'lerdir. Vildagliptin, saksagliptin, sitagliptin, linagliptin ve alogliptin DPP4-İ grubundadır. Bu gruptaki ilaçların hipoglisemi riski düşüktür, kilo verdirici etkisi düşük olup, iyi tolere edilebilir. Sülfonilüre ve metformine göre maliyetleri daha fazladır. Karaciğer yetmezliği, kalp yetmezliği ve pankreatit öyküsü olanlarda kullanılması tercih edilmez (Gomez-Peralta *et al.*, 2018).

Tek başına ya da metforminle kombine formları bulunan DPP4-İ'nin periferik nöropati üzerindeki olumlu ya da olumsuz etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Bir in vitro çalışmada GLP-1 reseptör aktivasyonu tip 2 DM'nin indüklediği nörodejenerasyona bağlı nöropatiye iyi geldiği gösterilmiş (Perry *et al.*, 2002). Streptozotosin ile diyabetik nöropati geliştirilen rat model çalışmasında, DPP4-İ kullanımı ile 3 haftada diyabetik nöropatide ciddi bir düzelme olduğu bildirilmiştir (Perry *et al.*, 2007).

2.10.3 İnsülin Tedavisi: Tanı anındaki HbA1c \geq %9 (\geq 75 mmol/mol) olan tip 2 DM'li bireylerde kombine OAD'ler ya da insülinle başlanması, aşikar DM semptomları ve HbA1c \geq %10 (\geq 86 mmol/mol) ya da plazma glukozu \geq 300 mg/dl olan bireylerde insülin preparatları ile tedaviye başlanması önerilir. Ayrıca tip 2 DM tanılı hastalardaki glukoz metabolizması kontrol altına alınamadığı enfeksiyon, travma, stres, koma, diyabetik ketoasidoz, hiper osmolar nonketotik koma, gebelik, ileri böbrek yetmezliği, hiperglisemiye neden olacak ilaç kullanımı gibi durumlarda insülin tedavisine geçilmelidir (Singh *et al.*, 2009).

2.11 Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

DM tip 2 tanısının hızla konulması ve tedaviye başlanması sistemik ve organ komplikasyonlarını, akut-kronik komplikasyonları önlemek için önemlidir (Larry Jameson, 2016). Amerika Birleşik Devletleri'nde görme kaybının 20-74 yaş altındaki bireylerdeki en sık sebebidir. Kardiyovasküler hastalıklarda DM tek başına bir risk

faktörü olup DM’li hastaların %65’i kardiyovasküler komplikasyonlar nedeniyle kaybedebilmektedir. DM tip 2’nin komplikasyonları şu şekilde özetlenebilir:

1. Akut Komplikasyonlar (metabolik)

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiper osmolar nonketotik koma
- Hipoglisemi
- Laktik asidoz

2. Kronik Komplikasyonlar (dejeneratif)

I. Makrovasküler Komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı
- Periferik damar hastalığı
- Serebral damar hastalığı

II. Mikrovasküler Komplikasyonlar

- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati

III. Diğer Kronik Komplikasyonlar

- Cilt değişimleri
- Mineral metabolizma bozukluğu
- Psikolojik problemlerdir (Papatheodorou *et al.*, 2018).

Diyabetik nöropati (DNP) ayak amputasyonlarının en sık nedenidir. Diğer nedenlerin dışlanması sonrası DM hastalarında tanı konulur(Boulton, Gries and Jervell, 1998). DM hastalarının yaklaşık olarak %20’si DNP’den etkilenmektedir(Boulton *et al.*, 2005). Kardiyak otonom nöropati en mortal seyreden DNP tipidir (Spallone *et al.*, 2011). Bununla birlikte gastroparezi, şişkinlik, bulantı, yanma gibi spesifik olmayan dispeptik belirtilerle kendini gösterebilir (Bharucha *et al.*, 2015).

2.12 Vitamin B12 (kobalamin)

Toplumdaki B12 vitamin (kobalamin) eksikliği %3-40 arasında değişkenlik göstermekte, eksikliğinin erken dönemde tanı ve tedavisine olan ilgi artmaktadır (Savage and Lindenbaum, 1995; Dharmarajan and Norkus, 2001). Vitamin B12 kobalt atomu içeren organometalik bileşik olup insan vücudunda sentezlenemez, diyetle dışarıdan alınmak zorundadır. Vitamin B12'nin günlük ihtiyacı 2,5 µg, gebelerde 62,5 µg'dır. Karaciğer, böbrek ve kalpte vitamin B12 yönünden zengindir. Balık, yumurta, süt ve peynirde daha az varken en az sebzelerde vardır (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board and A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, 2000).

Besinlerle alınan vitamin B12 metabolizması gastrointestinal sistemde pepsin ve mide asidi yardımıyla serbestleşerek başlar. Haptokorrin denilen gastrik R proteini ile oluşan kompleks duodenumda intrinsik faktörle (IF) birleştirilir. Artık bu kompleks proteolitik sindirime dirençli hale getirilmiştir. B12-IF kompleksi terminal ileumda IF ile enterosite tutunarak hücre içine alınır. Vitamin B12-IF kompleksinin intestinal hücre içine alınmasında kalsiyum gereklidir. Metformin kullanımının vitamin B12 emilimini azaltmasının nedeni, metforminin kalsiyum dengesini bozmasıdır. Kalsiyum takviyesi metforminin vitamin B12 emilimi üzerindeki negatif etkisini ters çevirebilir (Bauman *et al.*, 2000). Hücre içinde serbest olan vitamin B12 transkobalamin II (TC) ile birleşerek holotranskobalamin (holoTC) enterosit içinden kan dolaşımına katılır. Dolaşım sisteminde TC'ye bağlı aktif B12 vitamini en fazla %30 kadardır (Herrmann and Obeid, 2008). Vitamin B12 dolaşımında %90 proteinlere bağlı bulunur ancak sadece holoTC formu hücrelere alınabilir (Roehrig, 1994). Vücuttan daha çok safra ile atılır ve safradaki vitamin B12 geri emilir. Geri emilmeyen ve bağırsaklarda bakterilerce sentezlenen vitamin B12 feçes ile, az da olsa idrarla da atılır (Dharmarajan and Norkus, 2001).

B12 vitamini sağlıklı bireylerde yaklaşık 2 mg karaciğerde, 2 mg da vücudun farklı bölgelerinde depo edilir. Depo edilebilen bir vitamin olduğundan emilimi ya da bir şekilde vücuda alınması azaldığında 3-6 yıl bu depolardan karşılanabilir (Institute

of Medicine, Food and Nutrition Board and A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, 2000).

Eksikliğindeki klinik durumlar başlıca nöropsikiyatrik ve hematolojik bozukluklardır. Bunun sebebi B12 vitamininin hematopoezis, DNA sentez basamaklarında, nörotransmitterin sentezinde, nöron myelinizasyonunun yapılması ve korunmasında yer almasıdır. Eritrosit ve öncülleri dahil kandaki ve kemik iliğindeki şekilli elemanların şekil değişiklikleri B12 vitaminin eritropoez üzerindeki en önemli belirteçlerdendir. Hematopoezis sırasında artan hücre bölünme işlemiyle orantılı olarak DNA sentezi de artacaktır. Bu basamaklarda yeri olan B12 vitamini, eksikse hücre çekirdeğinin olgunlaşması zaman alırken sitoplazma olgunlaşması vaktinde olacaktır. Sonuçta makrositik eritrositlerin, hipersegmente nötrofillerin periferde görüldüğü makroskopik anemi gelişebilir. Bunlarla beraber hiperbilirubinemi, artmış laktat dehidrogenaz (LDH), normal ya da düşmüş retikülosit sayısı, lökopeni ve trombositopeni görülebilir. Hafıza kaybı, ataksi, parestezi, ekstremitelerde güç kaybı, spastisite, demans, kişilik değişiklikleri gibi nörolojik değişiklikler B12 vitamin eksikliklerinde olabilir. B12 vitamin eksikliği olan kişilerde folik asit eksikliği olup olmadığına da bakılmalıdır. Vitamin B12 ve folik asit eksikliği birlikte tedavi edilmelidir. Vitamin B12 eksikliği olan kişiye sadece folik asit verilmesi nörolojik bulguların şiddetlenmesine neden olabilir (Lerner and Kanevsky, 2002; Andres, 2004; Herrmann and Obeid, 2008).

Metformin kullanımının en sık görülen yan etkileri ishal, bulantı, gaz, hazımsızlık hissi gibi gastrointestinal intoleranstır (Scarpello, 2001). Metformin kullanan hastaların yaklaşık %30'unda intestinal B12 absorpsiyonu azalır. Hastaların % 10'unda serum vitamin B12 seviyesi düşer. Vitamin B12 emilimindeki bu azalma metformin başlandıktan 4 ay sonra başlamaktadır (DeFronzo and Goodman, 1995). B12 vitamini karaciğerde depo edilebildiğinden B12 vitamin eksikliğinin klinik olarak ortaya çıkması yaklaşık 3 yıllı bulabilir fakat daha önce megaloblastik anemiye neden olabilir. İlerleyen yıllarda kliniğin ortaya çıkma ihtimali artar. Vitamin B12'nin olması

gereken minimum labratuvar referans deęerin altına dūşmesiyle klinięin ortaya çıkması zaman alsa da serum B12 deęeri metformin bařladıktan sonra dūşme eęilimine girebilir. (Bailey, Wilcock and Scarpello, 2008). Klinik olarak önemli olan B12 vitamin eksiklięinin önlenmesi ve tedavisi mümkündür (Bailey, Wilcock and Scarpello, 2008).

2.13 Folat

Özellikle koyu yeşil yaprakları olan bitkilerde ve karaciğerde bulunan folatın diğer adı vitamin B9'dur (Reynolds, 2014). Folat poliglutamit monoglutamatlara ayrılarak jejunumdan daha çok taşıyıcı aracılı olmak üzere pasif olarak da emilebilir (Scaglione and Panzavolta, 2014). Folatın efektif olması için redükte edilmesi gerekir. Sırasıyla dihidrofolata, tetrahidrofolata (THF), 5-10metilen THF'ye ve plazmadaki en baskın form olan L-5-metil THF'ye dönüştürülür. Özellikle hepatositler tarafından hızlıca plazmadan hücre içine alınır. Folatın hızlı bir enterohepatik sirkülasyonu vardır(Koury and Ponka, 2004). Plazmadan ihtiyaç halindeki bir hücre içine alındıktan sonra hücre dışına çıkmayacak aktif formuna dönüşerek prin, primidin sentezi gibi DNA sentezinde görev alır. Folatın yeterli alınmaması, emilememesi gibi herhangi bir sebepten dolayı folatın vücuda girmesi kesilirse eksiklik haftalar, aylar içinde gelişebilir. Eksiklik hızla görülmez nk vücutta yaklaşık 0,5-20mg depo edilmektedir (Crider, Bailey and Berry, 2011).

Eksikliğinde; prin, primidin sentezinde yer aldığı için DNA sentezinde aksama, hematopoeziste rol aldığı için megaloblastik değişiklikler, inefektif eritropoeze, nöron fonksiyonlarında yer aldığı için nörolojik problemlere neden olabilir (Koury and Horne, 1994; Ingram *et al.*, 1997).

Diyetle yetersiz alım, gebelik, kronik hemolitik anemi, hemodiyaliz gibi vücudun artmış folat ihtiyaı, intestinal malabsorbsiyon, metotreksat, trimetoprim gibi antibiyotikler, fenitoin, karbamezapin, valproate gibi antiepileptik ilaçlar folat eksikliğine neden olabilir. Metforminin folat eksikliğine neden olabileceğine dair genel kabul görmüş yargı bulunmamaktadır (Sramek, Neradil and Veselska, 2017).

2.14 Ferritin

Ferritin pozitif akut faz reaktandır, transferrin ve reseptörüyle beraber inflamasyona karşı hücrel savunmayı düzenleyen protein ailesinin bir mensubudur. Oksidatif stres ve inflamasyonda serumdaki düzeyi artar (Hintze and Theil, 2005; Wang *et al.*, 2010).

Ferritin, demirin hücrel depolamada kullanılan bir protein türüdür. Serumdaki düzeyi 1ng/ml olup 10 mg toplam demir deposu olduğunu gösterir. Plazmadaki ferritini 50ng/ml olan yetişkin bireydeki demir deposunun yaklaşık 500 mg olduğu düşünülebilir. Serum ferritini 15 ng/ml'den düşükse demir eksikliği tanısını %99 koymada spesifiktir (Finch *et al.*, 1986).

Serum ferritin düzeyi, fazla demir emilimi ile tip 2 DM arasında bir ilişki olduğuna dair yayınlar olup bu ilişki henüz net olarak ispatlanamamıştır (Jiang *et al.*, 2004). Düşük demir içerikli diyetler önerilmek ile birlikte, glisemik kontrolü sağlanamayan hastalarda ferritin düzeyinin yüksek saptandığına dair yayınlar bulunmaktadır (Lee, Folsom and Jacobs, 2004; Fumeron *et al.*, 2006).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Dahiliye ABD polikliniklerine 2018 yılı boyunca başvuran, ADA kılavuzuna göre tip 2 DM tanısı almış, takiplerine düzenli gelmiş, metformin veya metformin + DPP4-I kombinasyonu olan 2459 hastanın dosyası geriye yönelik incelendi. Tip 2 DM tanı yeni konulan, ilaç reçete edilmeden hemen önce ve 1 yıl sonra vitamin B12, folat, ferritin, HbA1c değeri eksiksiz olup, proton pompa inhibitörü dahil 1 yıl boyunca herhangi bir ilaç reçete edilmemiş, insülin ya da diğer oral antidiyabetik tedavi almayan, alkol kullanmayan, megaloblastik anemisi olmayan, mide operasyonu geçirmemiş, çölyak, crohn hastalığı, helicobacter pylori, kronik pankreatit, malabsorbsiyon gibi gastrointestinal sistem hastalıkları olmayan, yeni tanı tip 2 DM haricinde kronik sistemik hastalığı olmayanlar seçilerek çalışmaya dahil edildi. Kriterlere uyan metformin veya metformin + DPP4-I alan hastaların sayısı toplam 118 kişiydi.

35 vildagliptin+metformin, 24 sitagliptin+metformin olmak üzere toplam 59 metformin + DPP4-I ve 59 metformin alan, toplamda 118 hastanın yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, başlangıç ve 1 yıl sonraki kan parametreleri kayıt edildi.

Biyokimyasal parametrelerden; üre, kreatin, eGFR, ALT, AST, D vitamini, demir, demir bağlama kapasitesi, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, 1 saatlik sedimentasyon ve c-reaktif protein bakıldı.

Tam kan sayımından; beyaz küre, hemoglobin, platelet, lenfosit, nötrofil, MCV, MPW, PDW bakıldı.

Tam idrar tetkikinde; hematüri ve proteinüri varlığına bakıldı.

İstatistiksel Analiz Yöntemi: Çalışmamızı oluşturan popülasyonun genel özelliklerinden bahsetmek için tanımlayıcı analizler yapılmıştır. Kesitsel, retrospektif çalışmada verilerin dağılımında dağılım testleri, genişlik-basıklık, histogram grafiği kullanıldı. Normal dağılmayan veriler için non-parametrik testler kullanılmıştır.

Bağımsız sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi kullanılırken kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortanca (median) değer (çeyrekler arası genişlik), kategorik değişkenler sayı (%) ile ifade edilmiştir. Bağımlı iki grubun karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanılarak medianlar karşılaştırıldı. $P < 0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bu analizlerde IBM SPSS 23 programı kullanılmıştır.

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu tarafından 12.10.2020 tarih ve 71522473/050.01.04/553 sayılı oturumda görüőülen karar ile etik kurallara uygun görölüp onay alınmıştır.



4.BULGULAR

Çalışmamızda yeni tip 2 DM almış, metformin başlanan 59, metformin + DPP-4 başlanmış 59 hastanın ilaç başlangıç ve 1 yıl sonraki değerleri dosyası taranarak retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Tüm hastaların median yaşı (1. ve 3. çeyrekler arası fark-(IQR)) 55 (14), metformin alan grupta 51 (17), metformin + DPP4-I grubunda 58 (11) idi. Metformin + DPP4-İ grubunda yaşın diğer gruba göre yüksek olması istatistiksel anlamlıydı ($p=0,022$). Metformin alan hastaların 39'u (%66,1) kadinken, metformin + DPP4-İ grubundaki kadınların sayısı 20 (%33,9) idi. Metformin alan grupta kadınların fazla olması istatistiksel anlamlıydı($p<0,001$). İki grup arasındaki başlangıç HbA1c düzeylerine bakıldığında metformin alan grubun 6,5 (1,3), metformin + DPP4-İ grubun ise 8,6 (2,4) bulundu. Metformin + DPP4-İ grubunda HbA1c düzeyinin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p < 0,001$).

Tablo-3: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların demografik özellikleri ve ilaç başlangıç HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması

| | METFORMIN | METFORMIN+DPP4-İ | TOPLAM | |
|------------------------|------------|------------------|-----------|--------------|
| Değişkenler | n:59 | n:59 | n:118 | p |
| Yaş, yıl | 52 (17) | 58 (11) | 55 (14) | 0,022 |
| Cinsiyet, kadın, n (%) | 39 (%66,1) | 20(%33,9) | 59 (%50) | 0,001 |
| erkek, n (%) | 20(%33,9) | 39 (%66,1) | 59 (%50) | |
| HbA1c, % | 6,5 (1,3) | 8,6 (2,4) | 7,4 (2,8) | 0,001 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında

Man Whitney U testi, kategorik parametrelerin birbiriyle karşılaştırılmalarında chi-square testi kullanılmıştır.

Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç biyokimya değerlerinin karşılaştırılmasında açlık plazma glukoza (APG) metformin grubunda 131 (27) mg/dl, metformin + DPP4-İ kombinasyonu grubunda 183 (84) mg/dl olup metformin + DPP4-İ kombinasyonu grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). Üre metformin grubunda 25 (8) mg/dl, metformin + DPP4-İ kombinasyonunda 32 (13) olup istatistiksel anlamlı bulundu ($p = 0,002$). Metformin alan grupta HDL 48 (14) mg/dl, metformin + DPP4-İ kombinasyonu grubunda daha düşük 41,5 (12) mg/dl olup metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullananlarda da düşük bulundu. Bu fark istatistiksel anlamlıydı ($p = 0,005$). Üre değeri karşılaştırılınca anlamlı fark vardı ($p = 0,002$) ancak klinik olarak anlamlı değildi. Kreatin, eGFR, ALT, AST, demir, demir bağlama kapasitesi, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, vitamin D, sedimentasyon, CRP değerlerinin iki grup arasında istatistiksel anlamlı farkı yoktu.

Tablo-4: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç biyokimya değerlerinin karşılaştırılması

| Değişkenler | METFORMIN n:59 | METFORMIN+DPP4-İ n:59 | TOPLAM n:118 | p |
|-------------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|--------------|
| APG, mg/dl | 131 (27) | 183 (84) | 146 (80) | 0,000 |
| Üre, mg/dl | 25 (8) | 32 (13) | 28 (11,5) | 0,002 |
| Kreatin, mg/dl | 0,68 (0,26) | 0,76 (0,26) | 0,74 (0,28) | 0,116 |
| eGFR | 99 (21) | 100,7 (14,6) | 100 (19) | 0,651 |
| ALT, U/L | 20 (14) | 22 (13) | 22 (14) | 0,616 |
| AST, U/L | 19 (7) | 20 (9) | 20 (7) | 0,354 |
| Demir, ug/dl | 71 (42) | 60 (33) | 67 (34) | 0,356 |
| Demir bağlama | 295 (112) | 285,5 (73) | 287 (102) | 0,784 |
| Trigliserit, mg/dl | 152 (127,5) | 140 (97,5) | 144 (109) | 0,481 |
| Total kolesterol, mg/dl | 215 (37) | 208,5 (53) | 212,5 (43) | 0,380 |
| HDL, mg/dl | 48 (14) | 41,5 (12) | 43,5 (15) | 0,005 |
| LDL, mg/dl | 142 (44) | 133,5 (36) | 139,5 (38,5) | 0,318 |
| Vitamin D ug/L | 16,5 (13,45) | 19 (11,65) | 17,25 (11,9) | 0,087 |
| Sedimentasyon | 14 (21) | 14 (19) | 14 (21) | 0,653 |
| C-reaktif protein, mg/L | 3,6 (3,9) | 3,9 (5) | 3,6 (4,6) | 0,357 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında Man Whitney U testi, kategorik parametrelerin birbiriyle karşılaştırılmalarında chi-square testi kullanılmıştır.

Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç tam kan tetkiki değerlerinden beyaz küre (WBC), hemoglobin (Hb), platelet (PLT), ortalama eritrosit hacmi (MCV), platelet dağılım genişliği (PDW), ortalama platelet hacmi (MPV), nötrofil (NEU), lenfosit (LYM) değerlendirildi. Bu parametreler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Metformin alan grupta Hb 13,6 (1,9) gr/dl, metformin + DPP4-İ kombinasyonu grubunda 14,2 (2,1) gr/dl idi.

Tablo-5: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç tam kan tetkiki değerlerinin karşılaştırılması

| Değişkenler | METFORMİN n:59 | METFORMİN+DPP4-İ n:59 | TOPLAM n:118 | p |
|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|-------|
| WBC, K/uL | 7,155 (3) | 7,4 (2,8) | 7,4 (2,8) | 0,597 |
| Hemoglobin, gr/dl | 13,6 (1,9) | 14,2 (2,1) | 13,9 (2) | 0,066 |
| Platelet, K/uL | 249,5 (81) | 237 (78) | 244 (79) | 0,360 |
| MCV, fl | 87,55 (8) | 86,5 (7,4) | 87 (8) | 0,523 |
| PDW, % | 17,4 (1,5) | 17,8 (1,2) | 17,6 (1,3) | 0,187 |
| MPV, fl | 8,2 (1,1) | 8,1 (1,82) | 8,2 (1,55) | 0,613 |
| NEU, K/uL | 3,8 (1,76) | 4,2 (1,6) | 4 (1,6) | 0,251 |
| LYM, K/uL | 2,3 (0,93) | 2,3 (1,2) | 2,3 (1,03) | 0,868 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında

Man Whitney U testi, kategorik parametrelerin birbiriyle karşılaştırılmalarında chi-square testi kullanılmıştır.

Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıçtaki idrar hematüri, proteinüri varlığı karşılaştırıldığında metformin alan grupta 2 (%4,3) hastanın proteinürisi olup diğer grupta hiç yoktu(p=0,106). Hematüri varlığı metformin alan grupta 4 (%8,7) hasta varken diğer grupta hiç yoktu. Metformin başlanan grupta hematüri varlığı istatistiksel anlamlı çıktı (p=0,034).

Tablo-6: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıçtaki idrar hematüri, proteinüri varlığının karşılaştırılması

| | METFORMIN | METFORMIN+DPP4-İ | TOPLAM | |
|----------------|------------|------------------|-------------|--------------|
| Değişkenler | n:59 | n:59 | n:118 | p |
| proteinüri yok | 44 (%95,7) | 59 (%100,0) | 103 (%98,1) | 0,106 |
| proteinüri var | 2 (%4,3) | 0 (%0,0) | 2 (%1,9) | |
| hematüri yok | 42 (%91,3) | 59 (%100,0) | 101 (%96,2) | 0,034 |
| hematüri var | 4 (%8,7) | 0 (%0,0) | 4 (%3,8) | |

n:sayı (%), kategorik parametrelerin birbiriyle karşılaştırılmalarında chi-square testi kullanılmıştır.

Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç vitamin B12, ferritin, folat değerlerinin karşılaştırıldığında her iki grupta başlangıçta vitamin B12 değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,122$). Ferritin metformin başlanan grupta 46 (83) ug/L, metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 83 (121,4) ug/L olup metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta ferritin değeri istatistiksel olarak daha yüksekti (0,020). Folat metformin başlanan grupta 8,9 (4,8) ug/L, metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 6,9 (3,2) ug/L olup metformin başlanan grupta istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p<0,001$) ancak klinik olarak anlamlı fark değildi.

Tablo-7: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç vitamin B12, ferritin, folat değerlerinin karşılaştırılması

| | METFORMIN | METFORMIN+DPP4-İ | TOPLAM | |
|--------------------------|------------------|-------------------------|---------------|--------------|
| Değişkenler | n:59 | n:59 | n:118 | p |
| Vitamin B12, ng/L | 275 (178) | 309 (218) | 302 (197) | 0,122 |
| Ferritin, ug/L | 46 (83) | 83 (121,4) | 60 (94) | 0,020 |
| Folat, ug/L | 8,9 (4,8) | 6,9 (3,2) | 7,95 (3,2) | 0,001 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında

Man Whitney U testi, kategorik parametrelerin birbiriyle karşılaştırılmalarında chi-square testi

kullanılmıştır.

Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan iki grubun başlangıç değerlerinin farklı olması hasta demografisinin eşit olmamasından kaynaklanabilir. Retrospektif, kesitsel bir çalışma metodu olduğundan iki grubun başlangıç verileri arasında bazı değerler arasında farklılıklar kaçınılmaz olduğundan, hastaların başlangıç değerleri arasında anlamlı fark bulunan parametrelerin (yaş, ferritin, folat, vitamin D) cinsiyet nedenli mi olduğunu inceledik. Kadınların median ferritini 29,8 (49,1) iken erkeklerde 105 (13) saptandı. Erkeklerde ferritinin kadınlara göre daha yüksek olması istatistiksel anlamlı bulundu ($p<0,001$). Kadınlarda HDL 50 (16) gr/dl, erkeklerde 41 (12) gr/dl idi ($p<0,001$). Metformin alan hastaların 39'u (%66,1) kadınken, metformin + DPP4-İ grubundaki kadınların sayısı 20 (%33,9) idi. Metformin alan grupta kadınların fazla olması istatistiksel anlamlıydı ($p<0,001$).

Tablo-8: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç değerleri arasında anlamlı fark bulunan parametrelerin cinsiyete göre karşılaştırılması

| | KADIN n:59 | ERKEK n:59 | TOPLAM n:118 | p |
|-----------------|---------------|---------------|-----------------|--------------|
| Yaş, yıl | 53,0 (15) | 57,0 (13) | 55,0 (14) | 0,128 |
| Ferritin, ug/L | 29,8 (49,1) | 105,0 (132) | 60,0 (94) | 0,001 |
| Folat, ug/L | 8,4 (3,6) | 7,3 (3,8) | 8,0 (3,2) | 0,061 |
| Vitamin D, ug/L | 16,0 (20,4) | 19,0 (8,3) | 17,3 (11,9) | 0,153 |
| HDL, mg/dl | 50,0 (16) | 41,0 (12) | 43,5 (15) | 0,001 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında Man Whitney U testi kullanıldı.

Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların 1 yıl sonraki biyokimya değerlerinin değişimine baktığımızda metformin grubunda APG 131 (27) mg/dl'den 116 (30) mg/dl'ye istatistiksel anlamlı olarak düştü(p=0,001). Metformin + DPP4-İ kombinasyonu APG'yi 183 (84) mg/dl'den 143 (57) mg/dl'ye istatistiksel olarak anlamlı düşürdü (p<0,001). Her iki grup da istatistiksel anlamlı olarak APG'yi 1 yıl sonra düşürmüş. İki gruptan herhangi birinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla düşürüp düşürmediğine bulgular kısmının ilerleyen kısmında yer verildi. Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta ALT ve AST değerleri istatistiksel anlamlı olarak düşmüş görölse de bu fark klinik anlamlı değildi.



Tablo-9: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların 1 yıl sonraki biyokimya değerlerinin değişiminin karşılaştırılması

| Değişkenler | METFORMİN n=59 | | | METFORMİN + DPP4-İ n=59 | | |
|-------------------------|-------------------|---------------|--------------|----------------------------|---------------|--------------|
| | Başlangıç | 1 yıl sonra | p | Başlangıç | 1 yıl sonra | p |
| APG, mg/dl | 131 (27) | 116 (30) | 0,001 | 183 (84) | 143 (57) | 0,000 |
| Üre, mg/dl | 25 (8,5) | 27 (9) | 0,230 | 32 (13) | 30 (11) | 0,477 |
| Kreatin, mg/dl | 0,68 (0,26) | 0,68 (0,21) | 0,079 | 0,76 (0,26) | 0,76 (0,3) | 0,792 |
| eGFR | 99 (21) | 104 (24) | 0,737 | 100,7 (16,1) | 102,3 (11,05) | 0,208 |
| ALT, U/L | 20 (14) | 23 (14) | 0,893 | 22 (13) | 19 (17) | 0,010 |
| AST, U/L | 19 (7) | 20 (6) | 0,242 | 20 (9) | 19 (9) | 0,025 |
| Demir, ug/dl | 71 (44,5) | 69 (58,5) | 0,067 | 60 (33) | 63 (46,5) | 0,601 |
| Demir bağlama kap. | 295 (117) | 299 (113,75) | 0,231 | 285,5 (77,25) | 288 (90) | 0,794 |
| Trigliserit, mg/dl | 152 (132,75) | 160,5 (118,5) | 0,467 | 140 (98,25) | 144 (119) | 0,486 |
| Total kolesterol, mg/dl | 215 (37,5) | 205 (52) | 0,564 | 208,5 (55) | 210,5 (76) | 0,866 |
| HDL, mg/dl | 48 (14,175) | 46,5 (17,75) | 0,658 | 41,5 (12,25) | 42 (12) | 0,611 |
| LDL, mg/dl | 142 (44,75) | 136 (47,5) | 0,362 | 133,5 (36,75) | 138 (61) | 0,721 |
| Sedimentasyon | 14 (22) | 12 (13,5) | 0,074 | 14 (22,5) | 14 (14,5) | 0,064 |
| C-reaktif protein, mg/L | 3,6 (3,95) | 3,65 (4,05) | 0,489 | 3,9 (5,45) | 3,1 (3,9) | 0,186 |
| Vitamin D, ug/L | 16,5 (13,725) | 16,7 (14,9) | 0,399 | 19 (12,025) | 16,5 (13,35) | 0,650 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında Wilcoxon testi kullanıldı.

Metformin başlandıktan 1 yıl sonraki tam kan tetkiki değerlerinin değişimine bakıldığında Hb 13,6 (1,923) gr/dl'den 13 (2,2) gr/dl'ye düşüşü istatistiksel anlamlı bulunmadı(p=0,115). Benzer düşüş metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta da 14,2 (2,2) gr/dl'den 13,9 (2,2) gr/dl şeklinde istatistiksel anlamlı olmadan (p=0,069) gerçekleşmiş. Metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta PDW değeri 1 yılda %17,8 (1,25)'den %17,45 (1,45)'e istatistiksel anlamlı sınıra yakın gerilemiş (p=0,053). Diğer parametrelerde her iki grup için de istatistiksel anlamlı değişim gözlenmedi.

Tablo-10: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların 1 yıl sonraki tam kan tetkiki değerlerinin değişiminin karşılaştırılması

| Değişkenler | METFORMİN n=59 | | | METFORMİN + DPP4-İ n=59 | | |
|-------------------|-------------------|-------------|-------|----------------------------|--------------|--------------|
| | Başlangıç | 1 yıl sonra | p | Başlangıç | 1 yıl sonra | p |
| WBC, K/uL | 7,155 (3,0125) | 6,8 (3,06) | 0,283 | 7,4 (2,8) | 7,6 (2,7) | 0,825 |
| Hemoglobin, gr/dl | 13,6 (1,925) | 13 (2,2) | 0,115 | 14,2 (2,1) | 13,9 (2,2) | 0,069 |
| Platelet, K/uL | 249,5 (82,5) | 246 (77) | 0,561 | 237 (78) | 234 (101) | 0,834 |
| MCV, fl | 87,55 (8,075) | 86 (7,9) | 0,728 | 86,5 (7,4) | 85,8 (7) | 0,252 |
| PDW, % | 17,4 (1,525) | 17,2 (1,4) | 0,142 | 17,8 (1,25) | 17,45 (1,45) | 0,053 |
| MPV, fl | 8,2 (1,15) | 8,6 (1,5) | 0,780 | 8,1 (1,84) | 8,35 (1,625) | 0,350 |
| NEU, K/uL | 3,8 (1,77) | 3,7 (1,6) | 0,741 | 4,2 (1,6) | 4,5 (1,8) | 0,490 |
| LYM, K/uL | 2,3 (0,965) | 2,4 (0,7) | 0,703 | 2,3 (1,2) | 2,26 (1,15) | 0,436 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında

Wilcoxon testi kullanıldı.

Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların çalışmanın ana amaçları olan HbA1c, vitamin B12, ferritin ve folat değerlerinin 1 yıl sonraki değişimlerine baktığımızda metformin başlanan grupta HbA1c %6,5 (1,3)'den %6,4 (1,3)'e gerilemiş ve HbA1c'deki düşüş istatistiksel anlamlı bulunmadı(p=0,112). metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların HbA1c'si %8,6 (2,4)'dan %7,3 (1,2)'e istatistiksel anlamlı düşmüş(p<0,001). Folat metformin grubunda 8,9 (4,8)'den 8,1 (5,9) ug/L'ye istatistiksel anlamlı düşmüşken (p<0,001) metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan gruptaki düşüşte istatistiksel anlamlılık saptanmadı(p=0,346). Vitamin B12 metformin başlanan grupta 275 (178)'den 232 (151) ng/L'ye (p<0,001), metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 309 (218)'den 260 (160) ng/L'ye istatistiksel anlamlı düşmüş (p<0,001). Ferritin metformin başlanan grupta 46 (83) ug/L'den 38 (60,3) ug/L'ye (p<0,001), metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 83 (121)'den 66,2 (90) ng/L'ye istatistiksel anlamlı düştü (0,002).

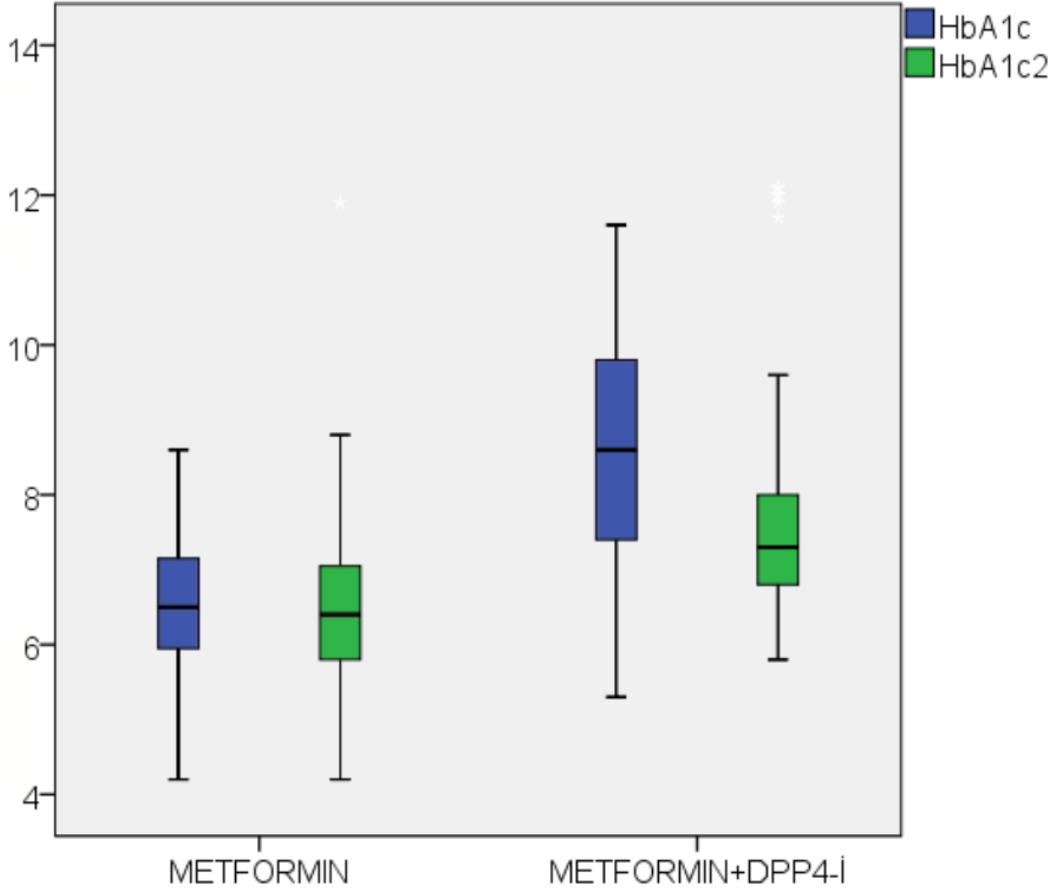
Her iki grup da vitamin B12 ve ferritin 1 yıl sonra istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu. İki gruptan herhangi birinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde, bu değerleri daha fazla düşürüp düşürmediğine bulgular kısmının ilerleyen kısmında yer verildi.

Tablo-11: Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların çalışmanın ana amaçları olan HbA1c, vitamin B12, ferritin ve folat değerlerinin 1 yıl sonraki değişiminin karşılaştırılması

| Değişkenler | METFORMİN n=59 | | | METFORMİN + DPP4-İ n=59 | | |
|-------------------|-------------------|-------------|-------|----------------------------|-------------|-------|
| | Başlangıç | 1 yıl sonra | p | Başlangıç | 1 yıl sonra | p |
| HbA1c, % | 6,5 (1,3) | 6,4 (1,3) | 0,112 | 8,6 (2,4) | 7,3 (1,2) | 0,001 |
| Vitamin B12, ng/L | 275 (178) | 232 (151) | 0,001 | 309 (218) | 260 (160) | 0,001 |
| Ferritin, ug/L | 46 (83) | 38 (60,3) | 0,001 | 83 (121,4) | 66,2 (99) | 0,002 |
| Folat, ug/L | 8,9 (4,8) | 8,1 (5,1) | 0,001 | 6,9 (3,2) | 6,4 (3,4) | 0,346 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında Wilcoxon testi kullanıldı.

Şekil-1: Metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların başlangıç ve 1.yıl HbA1c (%) düzeyleri

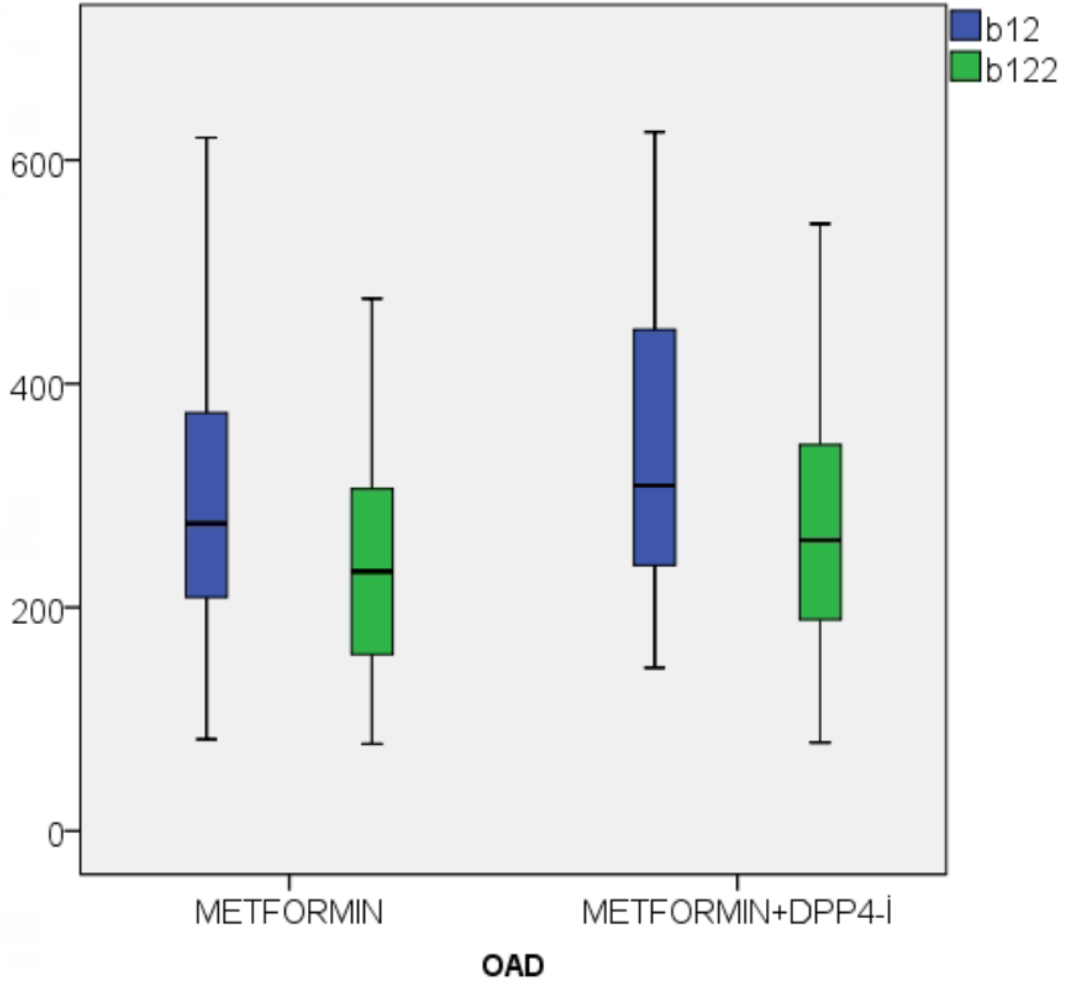


HbA1c (mavi): başlangıç, HbA1c2 (yeşil): 1 yıl sonra

Metformin başlanan grupta median HbA1c %6,5'den %6,4'e düştü (p=0,112).

Metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta median HbA1c %8,6'dan %7,3'e düştü (p<0,001).

Şekil-2: Metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların başlangıç ve 1.yıl vitamin B12 (ug/L) düzeyleri

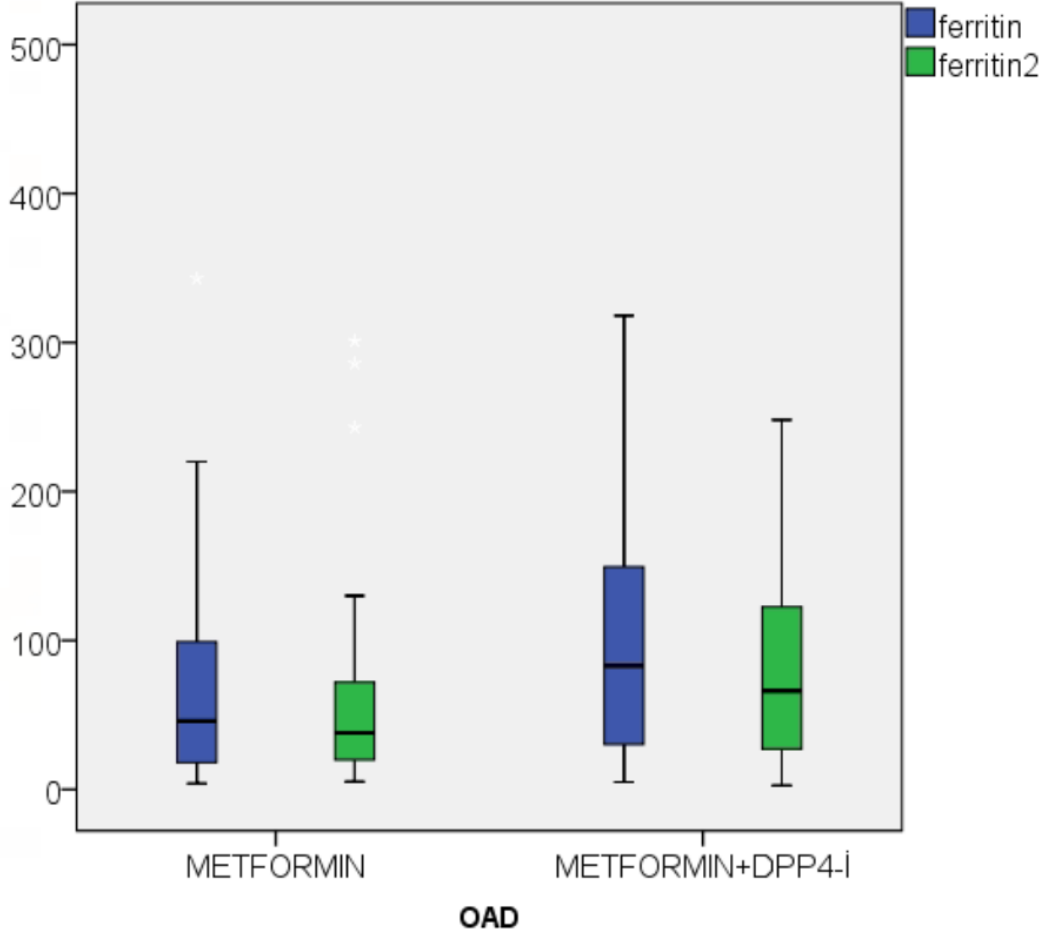


b12 (mavi): başlangıç vitamin B12, b122 (yeşil): 1 yıl sonraki vitamin B12 düzeyi

Metformin başlanan grupta median vitamin B12 düzeyi 275'den 232 ng/L'ye düştü ($p<0,001$).

Metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 309'dan 260 ng/L'ye düştü ($p<0,001$).

Şekil-3: Metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların başlangıç ve 1.yıl ferritin (ug/L) düzeyleri

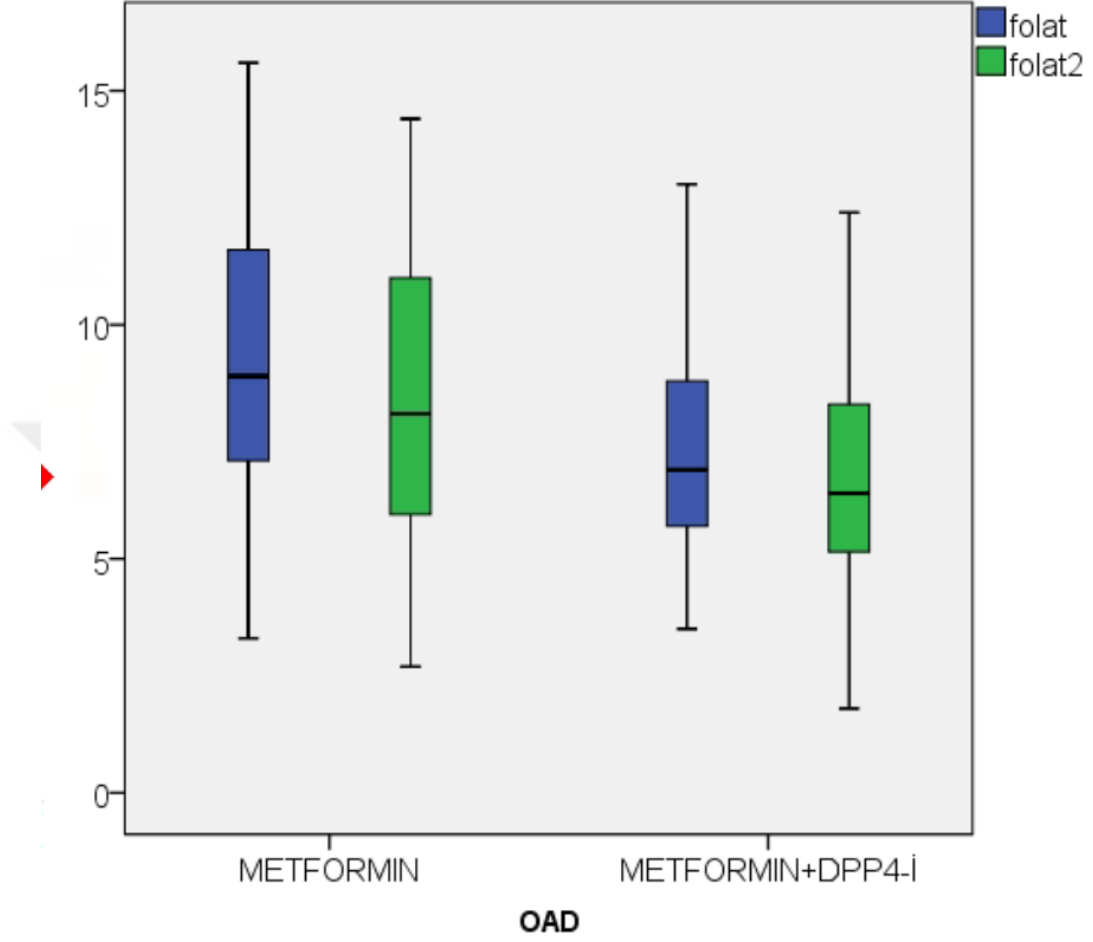


Ferritin (mavi): başlangıç, ferritin2 (yeşil): 1 yıl sonra

Ferritin metformin başlanan grupta 46'dan 38 ug/L'ye ($p < 0,001$) düşmüş.

Metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 83'den 66,2 ng/L'ye düştü ($p = 0,002$).

Şekil-4: Metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların başlangıç ve 1.yıl folat (ug/L) düzeyleri



Folat (mavi): başlangıç, folat2 (yeşil): 1 yıl sonra

Folat metformin grubunda 8,9'dan 8,1 ug/L'ye düştü ($p < 0,001$).

Metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 6,9'dan 6,4'e düştü ($p = 0,346$).

Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların 1 yıl sonraki biyokimya değerlerinin değişimini karşılaştırıldığında APG 146 (81)'dan 128 (41) mg/dl'ye gerilemiş bulundu(p<0,001).

Tablo-12: Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların 1 yıl sonraki biyokimya değerlerinin değişiminin karşılaştırılması

| METFORMİN + (METFORMİN+DPP4-İ) n:118 | | | |
|--------------------------------------|---------------|----------------|--------------|
| Değişkenler | Başlangıç | 1 yıl sonra | p |
| APG, mg/dl | 146 (81) | 128 (41) | 0,001 |
| Üre, mg/dl | 28 (11,75) | 28 (11) | 0,661 |
| Kreatin, mg/dl | 0,74 (0,2825) | 0,725 (0,2625) | 0,151 |
| eGFR | 100 (19) | 103,6 (18) | 0,700 |
| ALT, U/L | 22 (14) | 20,5 (15,25) | 0,053 |
| AST, U/L | 20 (7) | 20 (7) | 0,347 |
| Demir, ug/dl | 67 (35) | 68 (54) | 0,093 |
| Demir bağlama kap. | 287 (102) | 293 (99,5) | 0,239 |
| Trigliserit, mg/dl | 144 (110) | 150 (123) | 0,304 |
| Total kolesterol, mg/dl | 212,5 (43,5) | 208 (59) | 0,602 |
| HDL, mg/dl | 43,5 (15) | 43 (14,5) | 0,518 |
| LDL, mg/dl | 139,5 (38,75) | 138 (50) | 0,374 |
| Sedimentasyon | 14 (21,5) | 13 (13,5) | 0,012 |
| C-reaktif protein, mg/L | 3,6 (4,6) | 3,35 (3,7) | 0,138 |
| Vitamin D, ug/L | 17,25 (12,1) | 16,6 (13,825) | 0,360 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında Wilcoxon testi kullanıldı.

Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların 1 yıl sonraki tam kan tetkiki değerlerinin değişimini karşılaştırıldığında hemoglobinin 13,9 (2,1)'den 13,5 (2,125) gr/dl'ye geriledi (p=0,015). PDW %17,6 (1,3)'dan 17,3 (1,5)'e geriledi (p=0,018). Diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo-13: Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların 1 yıl sonraki tam kan tetkiki değerlerinin değişiminin karşılaştırılması

| METFORMİN + (METFORMİN+DPP4-İ) n:118 | | | |
|--------------------------------------|-------------|---------------|--------------|
| Değişkenler | Başlangıç | 1 yıl sonra | p |
| WBC, K/uL | 7,4 (2,9) | 7,25 (2,825) | 0,524 |
| Hemoglobin, gr/dl | 13,9 (2,1) | 13,5 (2,125) | 0,015 |
| Platelet, K/uL | 244 (80) | 240 (90) | 0,829 |
| MCV, fl | 87 (8) | 85,9 (7) | 0,274 |
| PDW, % | 17,6 (1,3) | 17,3 (1,5) | 0,018 |
| MPV, fl | 8,2 (1,575) | 8,5 (1,5) | 0,396 |
| NEU, K/uL | 4 (1,7) | 4 (1,825) | 0,783 |
| LYM, K/uL | 2,3 (1,05) | 2,35 (0,8375) | 0,767 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında Wilcoxon testi kullanıldı.

Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların, çalışmanın ana amaçları olan HbA1c, vitamin B12, ferritin ve folat değerlerinin 1 yıl sonraki değişimine baktığımızda HbA1c %7,4 (2,8)'den %7 (1,5)'e (p<0,001), vitamin B12 302 (198)'den 240 (160) ng/L'ye (p<0,001), ferritin 60 (94,3)'den 48,5 (80)'e (p<0,001), folat 7,95 (3,22)'den 7,2 (3,9)'a (p<0,001) istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu.

Tablo-14: Metformin (n:59) ile metformin + DPP4-İ (n:59) kombinasyonu şeklinde ayırım yapmadan, tüm (n:118) hastaların, çalışmanın ana amaçları olan HbA1c, vitamin B12, ferritin ve folat değerlerinin 1 yıl sonraki değişiminin karşılaştırılması

| METFORMİN + (METFORMİN+DPP4-İ) n:118 | | | |
|---|------------------|--------------------|--------------|
| Değişkenler | Başlangıç | 1 yıl sonra | p |
| HbA1c, % | 7,4 (2,825) | 7 (1,525) | 0,001 |
| Vitamin B12, ng/L | 302 (198) | 240 (160,25) | 0,001 |
| Ferritin, ug/L | 60 (94,375) | 48,5 (80) | 0,001 |
| Folat, ug/L | 7,95 (3,225) | 7,2 (3,9) | 0,001 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında Wilcoxon testi kullanıldı.

Hem metformin hem de metformin + DPP4-İ başlanmış yani her iki grupta da 1 yıl sonra istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanan değerlerini inceledik. Her iki gruptaki başlangıç ve 1.yıl arasındaki bu farkları karşılaştırdığımızda vitamin B12 ve ferritin düşürmede iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (vitamin B12: p= 0,346; ferritin: p=0,379). APG için metformin 1 yılda 8 (23) mg/dl düşürmüşken metformin + DPP4-İ kombinasyonu 37 (76) mg/dl düşürdü ve bu fark istatistiksel anlamlı bulundu (p=0,001).

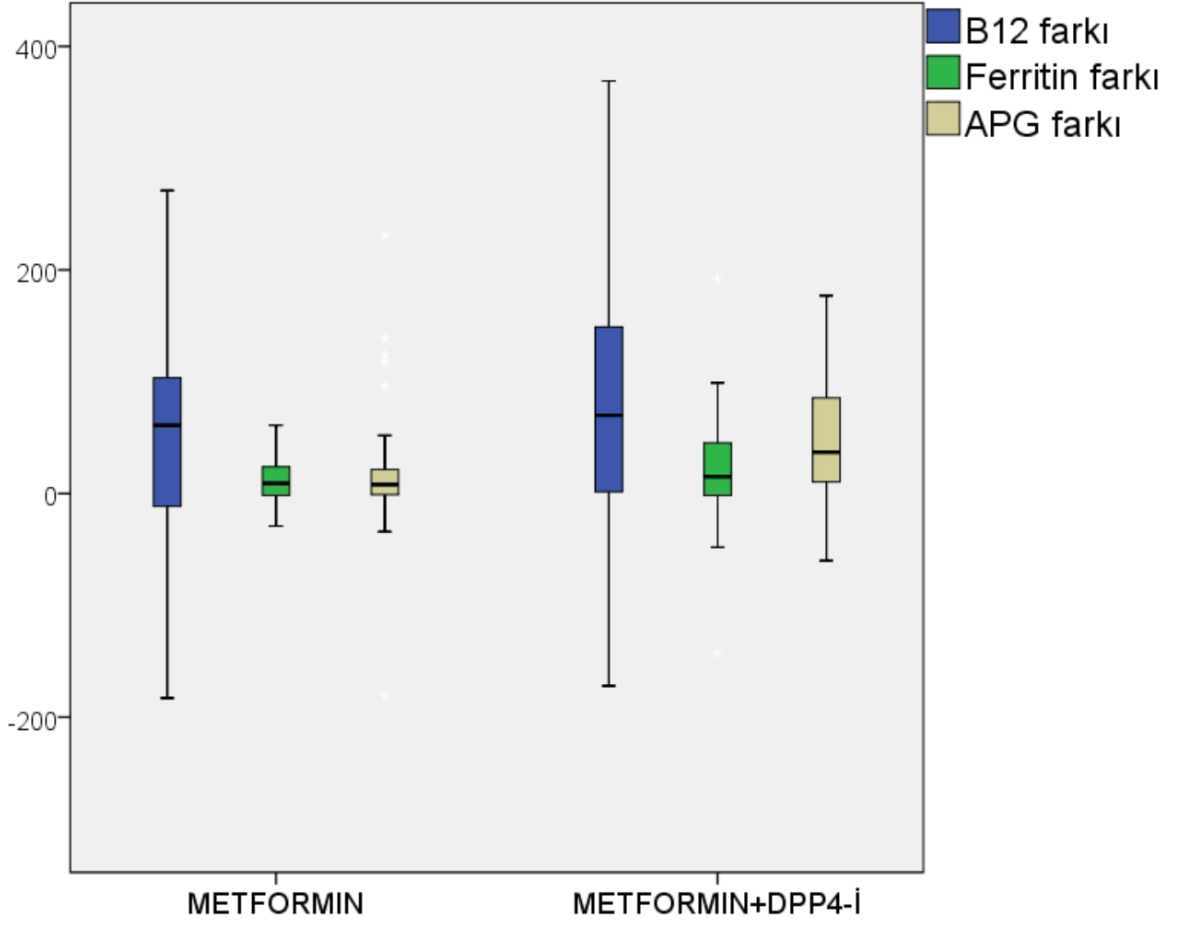
Tablo-15: Hem metformin hem de metformin + DPP4-İ kullanan her iki grupta da 1 yıl sonra istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanan değerlerin incelenmesi için başlangıç ve 1.yıl arasındaki bu farkın gruplar arasında anlamlı olup olmadığını incelenmesi

| Değişkenlerin 1 yıl içindeki farkı | METFORMİN | METFORMİN+DPP4-İ | TOPLAM | p |
|------------------------------------|-----------|------------------|-------------|--------------|
| | n=59 | n=59 | | |
| Vitamin B12, ng/L | 61 (120) | 70 (150) | 63 (116) | 0,346 |
| Ferritin, ug/L | 9 (28,4) | 15 (48,5) | 10,5 (34,4) | 0,379 |
| APG, mg/dl | 8 (23) | 37 (76) | 17,5 (55) | 0,001 |

median (Interquartile Range)=median (IQR), sayısal parametrelerin birbirleriyle karşılaştırılmalarında

Man Whitney U testi kullanıldı.

Şekil-5: Vitamin B12, ferritin ve folatın başlangıç ve 1 yıl sonraki değerlerinin arasındaki farkın metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan grupla karşılaştırılması



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda Ocak-Aralık 2018 tarihleri arasında merkezimize başvurup yeni tanı tip 2 DM tanısı konulmuş, metformin başlanan 59, metformin + DPP4-İ başlanan 59 hasta olmak üzere toplamda 118 hastanın başvuru anındaki ve 1 yıl sonraki vitamin B12, folat, ferritin düzeyleri değerlendirildi.

Çalışmamızda metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastaların demografik verileri, başlangıç laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında metformin başlanan 59 hastanın 39'u kadın (%66,1), diğer grubun ise 20'si (%33,9) kadındı. Metformin grubunda kadınlar daha fazlaydı ($p<0,001$). Metformin başlanan gruptaki median yaş 52 yıl iken metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 58 yıldır ($p=0,022$). İki grup arasındaki bu fark retrospektif ve kesitsel bir çalışmada demografik verilerin dağılımı ve buna bağlı sonuçların araştırmacı tarafından değiştirilmemesi gerektiğinden ortaya çıkmış olabilir. Tanı anında metformin başlanan grubun median HbA1c'si %6,5 iken metformin ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta %8,6 idi ($p<0,001$). APG median değerleri arasında da HbA1c'deki gibi anlamlı bir fark bulduk. Metformin başlanan grupta 131 mg/dl iken diğer grupta 183 mg/dl idi ($p<0,001$). İkili OAD'nin HbA1c değeri daha yüksek bireylere başlanacağı düşünüldüğünde aradaki bu farkın olması beklenen bir durumdu. Bu nedenle örneklemelerimizin dosyalarının doğru metodla tarandığının bir göstergesi olacağını düşündük. Ayrıca çalışmamızda başlangıçtaki ferritin median değeri metformin grubunda 46 ug/L iken metformin + DPP4-İ grubunda 83 ug/L idi ($p=0,020$). Folat için de başlangıçtaki değer birbirinden farklıydı. Ferritin ve HDL değerleri kadın ve erkekler arasında karşılaştırıldı. Kadınlarda ferritin medianı 29,8 ug/L, erkeklerde 105 ug/L bulundu, kadınlarda ferritin istatistiksel anlamlı düşüktü ($p<0,001$). Kadınlarda HDL 50 mg/dl iken erkeklerde 41 mg/dl idi. Kadınlarda HDL değerinin erkeklere göre yüksek olması istatistiksel anlamlıydı ($p<0,001$). Başlangıçta

ferritinin metformin grubunda daha düşük, HDL'nin daha yüksek olmasının nedeni; metformin grubunda diğer gruba göre daha çok kadın hastanın olması olabilir.

B12 vitamin eksikliği ile ilgili çok miktarda etyolojiye ve prevalansa dair çalışmalar mevcut. Farklı çalışmalarda B12 vitamin eksikliği prevalansı %5-60 arasında değişmektedir. Framingham çalışmasında yaşlıların prevalansının %20 olduğu bildirilmiştir (Lindenbaum *et al.*, 1994). Toplumdaki tüm bireylerde bu rakamın %12 civarında olacağı, bakıma muhtaç kişilerde %40'a yükseleceği bildirilmiştir (Andres, 2004). Çalışmamızda metformin grubundaki başlangıç vitamin B12 değeri 275 ng/L, diğer grupta 309 ng/L bulundu ($p=0,122$). Başlangıçta her iki grup arasında istatistiksel önemli bir fark yoktu. Bu durum 1 yıl sonraki fark incelendiğinde elde edilecek sonucun güvenilirliğini daha da artıracaklarını düşündürdü.

DM iyi tedavi edilmezse, plazma glukozu kontrol altına alınmazsa makro ve mikro komplikasyonlar gelişebilir (Domingueti *et al.*, 2016). Klinik, laboratuvar değerlendirmeye, HbA1c ve APG'ye göre tedavi şekillenir. Her tedavi seçeneğinin kendine özgü yan etkileri olabilir. Tip 2 DM tedavisinde tüm dünyada ilk tercih edilen ilaç, bir kontrendikasyonu yoksa metformindir (Saenz *et al.*, 2015). ADA'nın kılavuzuna göre yeni tanı almış tip 2 DM hastasının HbA1c'si 8 ve altında ise ilk başlanması gereken oral antidiyabetik metformindir. Glukoz metabolizma bozukluğunda, insülin direnci varlığında, pre diyabetiklerde de ilk önerilen ajan metformindir. Crandall ve ark.'larına göre de uzun vadeli kullanımının güvenilir, etkin ve ucuz olması nedeniyle tip 2 DM ve prediyabetik hastalarda ilk tercih edilmesi gereken ajan metformin olmuştur. Klinik gereklilikte ikinci veya üçüncü OAD ile kombine edilebilir ya da insülin preparatları ilave edilebilir (Crandall *et al.*, 2008). Bizim çalışmamıza göre metformin başlanan grupta median HbA1c %6,5, ikili kombinasyon olan metformin + DPP4-İ grupta %8,6 çıkmıştı ve çalışma popülasyonunun bu verisi tıbbi literatürle uyumlu gözükmektedir.

Metformin kullanımının en sık görülen yan etkileri ishal, bulantı, gaz, hazımsızlık hissi gibi gastrointestinal intolerans semptomlarıdır. Bunu azaltmak ya da hastayı alıştırmak için hedef dozun altından başlayıp birkaç gün sonra hedef doza

çıkılır (Scarpello, 2001). Metformin ayrıca B12 vitamininin emilimini çeşitli mekanizmalarla azaltarak B12 vitamin eksikliğine neden olur (DeFronzo and Goodman, 1995). B12 vitamini sinir sistemi, hematopoetik sistem gibi birçok sistem için önemlidir. Nötrofil, platelet, eritrosit gibi kanın şekilli elemanlarının sayı ve morfolojisini etkileyebilir (Bailey, Wilcock and Scarpello, 2008). Metformin serum vitamin B12, holoTC ve folatın serum düzeyini azaltırken homosistein ile metilmalonik asit seviyesini artırır. Vitamin B12 eksikliğinin nöropsikiyatrik ve hematopoetik etkileri erken tanı ve yerine koyma ile gelişmeyebilir ya da ortadan kalkabilir. Bu nedenle B12 vitamin eksikliğinin erken tanısı önemlidir (Lerner and Kanevsky, 2002; Andres, 2004; Herrmann and Obeid, 2008).

Metforminin B12 vitamin eksikliği yapmasındaki en kuvvetli hipotez kalsiyum üzerindedir. B12-IF kompleksi terminal ileumda IF ile enterosite tutunarak hücre içine alınır. Vitamin B12-IF kompleksinin intestinal hücre içine alınmasında kalsiyum gereklidir. Metformin kullanımının vitamin B12 emilimini azaltmasının nedeni, metforminin kalsiyum dengesini bozmasıdır. Bauman ve ark.'larının yaptığı çalışmada tip 2 DM tanılı 14 hastada metformin 7'sinde sülfonilüre verilmiş. Aylık vitamin B12 ve holoTC2 ölçümleri yapılmış. 3 aydan sonra oral kalsiyum replasmanı yapılmış. Seri serum ölçümlerinde azalan vitamin B12 seviyesi, kalsiyum desteğinden sonra tersine dönmüş ve artmıştır (Bauman *et al.*, 2000). 2003 yılında Wulffelee ve arkadaşları yaptığı plasebo kontrollü, randomize çalışmada metforminin 16 hafta (4 ay) gibi kısa sürede serum homosistein, folat ve vitamin B12 düzeylerine etkisini 12 plasebo, 25 metformin başlanan hasta üzerinde denedi. 16 hafta sonra homosisteinde %4 artış, folatta %7 düşüş, vitamin B12'de %14 düşme saptadı ve bunlar plaseboya göre istatistiksel anlamlıydı. Bu çalışma göstermiştir ki tip 2 DM hastalarında kullanılan metformin, folat ve vitamin B12 seviyelerini düşürür, bu da homosisteinde hafif bir artışa neden olur (Wulffelee *et al.*, 2003).

Metformin ve rosiglitazonun tip 2 DM hastalarında serum folat, vitamin B12 ve homosistein 6 haftalık kullanım üzerine etkisini araştıran Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 6 hafta içerisinde 74 hastadan oluşan metformin grubunda vitamin B12 düzeyi istatistiksel anlamlı değişmezken folat 10,06 nmol/l'den 9,01 nmol/l'ye

istatistiksel anlamlı olarak düşmüş bulmuştur ($p=0,001$) (Sahin *et al.*, 2007). Cabreiro ve ark. metforminin mikrobiyata üzerinden folata olan etkisini araştırmıştır. Metformin mikrobiyal folat ve metyonin mekanizmasını değiştirerek bazı mikrobiyomların yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Mikrobiyal metabolizmanın metformin ile indüklenmesi sonucunda ilacın tedavi edici etkinliğinde değişiklik; folat eksikliği ve gastrointestinal rahatsızlık gibi yan etkilere neden olabileceği sonucuna ulaşmıştır (Cabreiro *et al.*, 2013). Ting ve ark.'nın 2006 yılında yaptığı bir çalışmada tip 2 DM tedavisinde kullanılan metforminin dozu arttıkça vitamin B12 eksikliği gelişme riskinin arttığını bulmuştur (Ting *et al.*, 2006). Tomkin ve ark.'nın uzun süredir metformin kullanan 71 hastayı incelediği çalışmada 21 (%30) hastanın B12 vitamin emilim eksikliği olduğunu bulmuş. Bu hastaların normal B12 emilimine sahip hastalara göre daha anemik iken folat seviyelerinin ise daha yüksek olduğunu bulmuş. Metformin tedavisi kesildiğinde çoğu hastanın vitamin B12 absorpsiyonunun düzeldiğini görmüştür (Tomkin *et al.*, 1971). Bir DPP4-İ olan teneligliptinin tip 2 DM li hastalarda tolere edilebilirliği, periferik nöropati üzerine etkisini araştıran bir prospektif çalışmada 20 hastaya teneligliptin 3 ay boyunca günde 1 kez 20 mg verilmiş. Çalışmaya özgü parametrelerin yanında vitamin B12 eksikliğinden kaynaklı nöropatiyi dışlamak için başlangıç ve 3.ayda vitamin B12 değeri de bakılmış. Başlangıç vitamin B12 değeri 594 units/L olup 3 ay sonraki 457 units/L bulunmuş ($p=0,33$). Başlangıç ve 3 ay sonraki vitamin B12 değerleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Syngle, Chahal and Vohra, 2020). Polat ve ark. 159 hasta üzerinde metforminin vitamin B12 üzerine etkisini incelerken metforminin DPP4-İ ile birlikte kullanıldığındaki alt grup analizinde istatistiksel anlamlı bir farkın olmadığını bildirmişlerdir (Polat and Ayaz, 2019). DPP4-İ'leri için yaptığımız literatür taramasında DPP4-İ ilaçlarının tek başına ya da kombinasyonlarının serum vitamin B12, folat, ferritin düzeylerine etkisini araştıran çalışmalar metformine göre oldukça azdı. Hatta diyabet yaşı olmayan, tanı anından itibaren DPP4-İ ve kombinasyonlarında folat, ferritin, vitamin B12'yi konu alan çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda folat; metformin grubunda 8,9 (4,8)'den 8,1 (5,9) ug/L'ye istatistiksel anlamlı düşmüşken ($p<0,001$) metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan gruptaki düşüşte istatistiksel anlamlılık saptandı ($p=0,346$). Vitamin B12 metformin başlanan grupta 275 (178)'den 232 (151) ng/L'ye ($p<0,001$), metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta

309 (218)'dan 260 (160) ng/L'ye istatistiksel anlamlı düşmüş ($p<0,001$). Tüm hastaların, çalışmanın ana amaçları olan HbA1c, vitamin B12, ferritin ve folat değerlerinin 1 yıl sonraki değişimine baktığımızda HbA1c %7,4 (2,8)'den %7 (1,5)'e ($p<0,001$), vitamin B12 302 (198)'den 240 (160) ng/L'ye ($p<0,001$), ferritin 60 (94,3)'den 48,5 (80)'e ($p<0,001$), folat 7,95 (3,22)'den 7,2 (3,9)'a ($p<0,001$) istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hem metformin hem de metformin + DPP4-İ başlanmış yani her iki grupta da 1 yıl sonra istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanan vitamin B12, ferritin ve APG'yi inceledik. Her iki gruptaki başlangıç ve 1.yıl arasındaki bu farkları karşılaştırdığımızda vitamin B12 ve ferritin düşürmede metformin veya metformin + DPP4-İ başlanan grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (vitamin B12 için $p=0,346$; ferritin için $p=0,379$). APG için metformin 1 yılda 8 (23) mg/dl düşürmüştükten metformin + DPP4-İ kombinasyonu 37 (76) mg/dl düşürdü ve bu fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,001$). APG'yi metformin + DPP4-İ kombinasyonunun monoterapi olan metformin grubuna göre daha fazla düşürmesi literatürel olarak beklenen bir durumdu. Çalışmamızda metforminin dozlarının vitamin B12, folat, ferritin üzerine etkisini araştırmadık çünkü hasta seçimimiz metformini günde 2 kez 1000 mg alanları kapsıyordu.

600 tip 2 DM hastası olup fenformin ya da metformin kullanan hasta ortalama 11,8 yıl boyunca tam kan tahlili, periferik yayma ile eritrosit morfolojisi açısından taranmış bir çalışmada hastaların 54'ü (%9) megaloblastik anemi ve plazmada vitamin B12 düzeyi düşük bulunmuş ve hepsine siyanokobalamin enjeksiyonu yapılmış. Bu 54 hastanın hepsinde siyanokobalamine karşı 10 gün içinde retikülosit artışı ile yanıt alındığı görülmüş (Filioussi, Bonovas and Katsaros, 2003). Öte yandan Yang ve arkadaşlarının yaptığı metaanalizde metformin kullanımının vitamin B12 eksikliği, anemi üzerine etkisine baktığında metformin kullanımının vitamin B12 düzeyini belirgin düşürdüğünü ancak anemi prevalansını belirgin artırmadığını göstermiştir (Yang *et al.*, 2019). Glisemik durum ile inflamasyon arasındaki ilişkiyle ilgili yapılan bir çalışmada 158 sağlıklı kontrol hastası ile metformin veya metformin ile kombine tedavi alan 108 tip 2 DM hastası çalışmaya dahil edilmiş. Sağlıklı hastalara göre HDL seviyesinde düşme, lökosit ve nötrofil sayısında, ortalama trombosit hacminde (MPV), trombosit dağılım genişliğinde (PDW) belirgin yükselme gözlenmiş, glisemik

bozulma kontrol altına alındığında MPV, PDW değerleri düşmüştür (Abdel-Moneim *et al.*, 2019). Bizim çalışmamızda metformin başlanan gruptaki tam kan tetkikinde başlangıç ve birinci yıl değerlerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmasa da hemoglobin 13.6 gr/dl'den 13 gr/dl'ye, PDW %17.4'ten %17.2'ye literatürle uyumlu olarak glisemik kontrol ile geriledi. MPV 8.2 fl'den 8.6 fl'ye yükseldi. Rakamsal olarak değişiklikler olsa da klinik ve istatistiksel anlamlı değildi. Metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak PDW %17.8'den %17,45'e gerilemesi istatistiksel anlamlılığa yakındı (p=0,053). Hemoglobin 14,2 gr/dl'den 13.9 gr/dl'ye gerileyip MPV 8.1fl'den 8.35'e yükselmiş. Bu farklılıklar hem klinik hem de istatistiksel anlamlı bulunmadı. Ancak her iki grup birleştirip (n:118) başlangıç tam kan tetkikleri karşılaştırıldığında hemoglobin 13,9 gr/dl'den 13,5 gr/dl'ye istatistiksel anlamlı düştü (p=0,015). PDW %17,6'dan %17,3'e istatistiksel anlamlı düştü(p=0,018). Çalışmamızdaki hastalar yeni tanı konulduğu anda metformin veya kombine tedavi başlanmış, diyabet yaşları diğer çalışmalara göre olmayan hasta grubunu içermektedir. Bu yüzden laboratuvardaki değişimler henüz normal laboratuvar limitleri içerisinde kalmış ancak gelecek hakkında literatürle uyumlu olarak bizlere fikir verdiğini düşünmekteyiz.

Chandrashekhar ve ark. serum HbA1c'si %8 ve üzeri olan kötü kontrollü 50 hastaya karşı, HbA1c'si %6,5 ve altı, iyi kontrollü 50 olmak üzere toplamda 100 hastada glisemik kontrolün serum ferritin değeri üzerine etkisini araştırmış. Kontrol altında olmayan gruptaki ferritin ortalaması 392 iken glisemisi kontrol altında olan grupta 91 olup kötü kontrollü grupta ferritin yüksek olmasını istatistiksel anlamlı bulmuş (p=<0.001). Ferritin ile yaş arasında her iki grupta da istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptamamış (Chandrashekhar *et al.*, 2014). Ferritin metformin başlanan grupta 46 (83) ug/L, metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 83 (121,4) ug/L olup metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta ferritin değeri istatistiksel olarak daha yüksekti (p=0,020). Bu farklılık iki grup arasında kadınların metformin başlanan grupta daha fazla olmasından kaynaklanabileceği gibi, metformin + DPP4-İ başlanan gruptaki HbA1c ve APG'nin istatistiksel olarak daha yüksek olmasından da kaynaklanabilir. Her iki durumda da çalışmamızın ferritin ile ilgili oransal verileri literatürle uyumlu gözükmektedir.

Cantürk ve ark. 329 tip 2 DM hastasına karşılık 269 sağlıklı kontrol grubunda yaptıkları çalışmada kötü kontrollü DM durumunda glisemik kontrol sağlanmadığı sürece serum ferritininin arttığını bulmuştur (Canturk *et al.*, 2003). Mo ve ark. akarboz kullananlar ile metformin kullanan yeni tanı tip 2 DM hastalarının 1 yıldaki inflamatuvar durumu araştırırken 34 hastaya akarboz, 36 hastaya metformin başlanmış, 32 gönüllü sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuş. Başlangıçta hem akarboz hem metformin başlanan yeni tanı tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna göre ferritin seviyesi yüksek bulunmuş. Tedavi başladıktan bir yıl sonraki ferritin seviyeleri her iki grupta da tedaviyle birlikte önemli ölçüde düşmüş (Mo *et al.*, 2019). Bizim çalışmamızda da ferritin; metformin başlanan grupta 46 (83) ug/L'den 38 (60,3) ug/L'ye ($p<0,001$), metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 83 (121)'den 66,2 (90) ng/L'ye istatistiksel anlamlı düşük bulundu ($p=0,002$). Bu durumun literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Mo ve ark. yaptığı çalışmada DM yaşı olmayan, yani yeni tanı tip 2 DM hastalarını değerlendirmeleri metodolojik olarak bizim çalışmamıza uygun olması, sonuçlarımızın daha güvenle karşılamamızı olağan kılmaktadır. Bizim çalışmamızda her iki grupta da ferritin anlamlı düşüktür. Her iki gruptaki başlangıç ve 1.yıl arasındaki farkları karşılaştırdığımızda ferritin düşürmede iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,379$), diğer bir deyişle gruplar arasında ferritini düşürmede istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Sonuçlar ferritini düşürmede metforminin değil de ön planda glisemik kontrolün regüle ettiği tip 2 DM'taki glisemik inflamasyonun azalmasının etkili olduğunu düşündürmektedir.

Out ve ark. insülin kullanan tip 2 DM hastalarına günde 3 kez 850 mg metformin vererek randomize, plasebo kontrollü çalışmada metforminin 16 ayda vitamin 25 (OH) D üzerindeki etkisini araştırdı. Bu randomize, plasebo kontrollü çalışmada 16 ay boyunca kullanılan metforminin vitamin D düşüklüğüne neden olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca vitamin B12 ile D vitamini arasında bir ilişkinin olmadığı da gösterilmiştir(Out *et al.*, 2018). Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların 1 yıl sonraki vitamin D değerlerinin değişimine baktığımızda metformin başlandığı anda median vitamin D değeri 16,5 (13,7) ug/L iken bir yıl sonra 16,7 (14,9) ug/L bulundu ($p=0,399$). Metformin + DPP4-İ

kombinasyonu başlandığı anda 19 (12) ug/L iken bir yıl sonra 16,5 (13,3) ug/L oldu(p=0,65). Her iki grup için de bir yılda vitamin D düzeyi istatistiksel anlamlı değişmedi. Bu sonucumuz da literatür ile uyumlu çıktı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması nedeniyle çalışmamız için dosyasında olması gereken verilerin daha az hastada bulunması, boy ve kilo değişimi gibi tanımlayıcı özelliklerin bulunmaması, her iki grubun bazı başlangıç verilerinin birbiri arasında fark olmasıdır.

Çalışmamızın kuvvetli yanları ise metodolojide ek herhangi bir kronik hastalığın veya farklı bir ilaç kullanımını olmayan, yeni tanı almış hastaların çalışmaya dahil edilerek farklı etkenlerin azaltılması ve ön planda ilacın etkilerinin gözlemlenebilmesidir.

6. SONUÇ

Metformin APG'yi 131 (27) mg/dl'den 116 (30) mg/dl'ye ve metformin + DPP4-İ kombinasyonu APG'yi 183 (84) mg/dl'den 143 (57) mg/dl'ye istatistiksel olarak anlamlı düşürdü ($p<0,001$). Her iki grup da istatistiksel anlamlı olarak APG'yi 1 yıl sonra düşürdü. APG için metformin 1 yılda 8 (23) mg/dl düşürmüşken metformin + DPP4-İ kombinasyonu 37 (76) mg/dl düşürdü ve bu fark istatistiksel anlamlı bulundu ($p=0,001$). Yani metformin + DPP4-İ kombinasyonu APG'yi metformine göre daha fazla düşürdü.

Metformin başlanan grupta HbA1c %6,5 (1,3)'den %6,4 (1,3)'e geriledi ve HbA1c'deki düşüş istatistiksel anlamlı bulunmadı ($p=0,112$). Metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların HbA1c'si %8,6 (2,4)'dan %7,3 (1,2)'e istatistiksel anlamlı düştü ($p<0,001$). İkili OAD metformine kıyasla, literatüre uyumlu olarak, HbA1c'yi daha fazla düşürdü.

Metformin ile metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan hastaların başlangıç vitamin B12, ferritin, folat değerlerinin karşılaştırıldığında her iki grupta başlangıçta vitamin B12 değerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,122$). Vitamin B12 metformin başlanan grupta 275 (178)'den 232 (151) ng/L'ye ($p<0,001$), metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 309 (218)'den 260 (160) ng/L'ye istatistiksel anlamlı düştü ($p<0,001$). Her iki grup da istatistiksel anlamlı olarak, 1 yılda vitamin B12 yi düşürdüğü için gruplar arasında vitamin B12'yi düşürme gücünde üstünlük olup olmadığına baktık. Her iki gruptaki başlangıç ve 1.yıl arasındaki vitamin B12 farklarını karşılaştırdığımızda vitamin B12 düşürmede iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p= 0,346$).

Ferritin metformin başlanan grupta 46 (83) ug/L, metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 83 (121,4) ug/L olup metformin + DPP4-İ

kombinasyonu başlanan grupta ferritin değeri istatistiksel olarak daha yüksekti(0,020). Ferritin başlangıçta metformin + DPP4-İ kombinasyonu alan grupta daha yüksek çıkması bu grubun plazma glukozunun daha kontrolsüz olması ve buna bağlı inflamatuvar bir cevap olduğunu literatürle uyumlu olarak düşündürdü. Ferritin metformin başlanan grupta 46 (83) ug/L'den 38 (60,3) ug/L'ye ($p<0,001$), metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 83 (121)'den 66,2 (90) ng/L'ye istatistiksel anlamlı düştü ($p=0,002$). Yani her iki grupta da 1 yıl sonra ferritin anlamlı bir şekilde düştü. Gruplar arasında ferritin düşürme etkisinde bir fark olup olmadığına bakıldı. Her iki gruptaki başlangıç ve 1.yıl arasındaki bu farkları karşılaştırdığımızda vitamin B12 ve ferritin düşürmede iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,379$).

Folat metformin başlanan grupta 8,9 (4,8) ug/L, metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan grupta 6,9 (3,2) ug/L olup metformin başlanan grupta istatistiksel anlamlı yüksek bulundu($p<0,001$) ancak klinik olarak anlamlı fark değildi. Folat metformin grubunda 8,9 (4,8)'den 8,1 (5,9) ug/L'ye istatistiksel anlamlı düşmüşken ($p<0,001$) metformin + DPP4-İ kombinasyonu başlanan gruptaki düşüşte istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p=0,346$).

Çalışmamızda metformin veya metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastalarda bir yıllık kullanım sonucunda hem vitamin B12 hem de ferritin düzeylerinde başlangıç düzeylerine göre istatistiksel anlamlı düşüş bulduk.

Metformin en sık kullanılan OAD'dir. Vitamin B12 eksikliği yapabilir. Bu yüzden metformin veya metformin + DPP4-İ kombinasyonu kullanan hastalarda uzun sürede vitamin B12 düzeyi yakından takip edilmelidir. Ferritin ise glisemik durumun kontrol altında olup olmadığını öngörmede kullanılabilir.

KAYNAKÇA

1. Abdel-Moneim, A. *et al.* (2019) ‘Association of glycemic status and interferon- γ production with leukocytes and platelet indices alterations in type2 diabetes’, *Diabetes & metabolic syndrome*, 13(3), pp. 1963–1969.
2. Andres, E. (2004) ‘Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients’, *Canadian Medical Association Journal*, pp. 251–259. doi: 10.1503/cmaj.1031155.
3. Association, A. D. and American Diabetes Association (2010) ‘Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus’, *Diabetes Care*, pp. S62–S69. doi: 10.2337/dc10-s062.
4. Association, A. D. and American Diabetes Association (2014) ‘Standards of Medical Care in Diabetes--2014’, *Diabetes Care*, pp. S14–S80. doi: 10.2337/dc14-s014.
5. Association, A. D. and American Diabetes Association (2020a) ‘2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020’, *Diabetes Care*, pp. S14–S31. doi: 10.2337/dc20-s002.
6. Association, A. D. and American Diabetes Association (2020b) ‘3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020’, *Diabetes Care*, pp. S32–S36. doi: 10.2337/dc20-s003.
7. Bailey, C. J., Wilcock, C. and Scarpello, J. H. B. (2008) ‘Metformin and the intestine’, *Diabetologia*, 51(8), pp. 1552–1553.
8. Bauman, W. A. *et al.* (2000) ‘Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin’, *Diabetes Care*, pp. 1227–1231. doi: 10.2337/diacare.23.9.1227.
9. Bharucha, A. E. *et al.* (2015) ‘Delayed Gastric Emptying Is Associated With Early and Long-term Hyperglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus’, *Gastroenterology*, 149(2), pp. 330–339.

10. Black, C. *et al.* (2007) 'Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus', *Cochrane database of systematic reviews*, (2), p. CD004654.
11. Boulton, A. J., Gries, F. A. and Jervell, J. A. (1998) 'Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy', *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 15(6), pp. 508–514.
12. Boulton, A. J. M. *et al.* (2005) 'Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association', *Diabetes care*, 28(4), pp. 956–962.
13. Brunton, S. (2016) 'Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding', *The Journal of family practice*, 65(4 Suppl). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27262256>.
14. Cabreiro, F. *et al.* (2013) 'Metformin Retards Aging in *C. elegans* by Altering Microbial Folate and Methionine Metabolism', *Cell*, pp. 228–239. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.035.
15. Campbell, R. K., White, J. R., Jr and Saulie, B. A. (1996) 'Metformin: a new oral biguanide', *Clinical therapeutics*, 18(3), pp. 360–71; discussion 359.
16. Canturk, Z. *et al.* (2003) 'Serum Ferritin Levels in Poorly- and Well-Controlled Diabetes Mellitus', *Endocrine Research*, pp. 299–306. doi: 10.1081/erc-120025037.
17. Chandrashekhar, H. R. *et al.* (2014) 'Association of serum ferritin levels with glycemic control in type-2 diabetes mellitus', *Indian Journal of Pharmacy Practice*, 7(1). Available at: <https://ijopp.org/article/82> (Accessed: 1 January 2021).
18. Chatterjee, S., Khunti, K. and Davies, M. J. (2017) 'Type 2 diabetes', *The Lancet*, 389(10085), pp. 2239–2251.
19. Cheng, A. Y. Y. (2005) 'Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus', *Canadian Medical Association Journal*, pp. 213–226. doi: 10.1503/cmaj.1031414.
20. Chiasson, J.-L. *et al.* (2002) 'Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial', *The Lancet*, pp. 2072–2077. doi: 10.1016/s0140-6736(02)08905-5.
21. Committee, T. I. E. and The International Expert Committee (2009)

- ‘International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes’, *Diabetes Care*, pp. 1327–1334. doi: 10.2337/dc09-9033.
22. Crandall, J. P. *et al.* (2008) ‘The prevention of type 2 diabetes’, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, pp. 382–393. doi: 10.1038/ncpendmet0843.
 23. Crider, K. S., Bailey, L. B. and Berry, R. J. (2011) ‘Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions’, *Nutrients*, 3(3), pp. 370–384.
 24. DeFronzo, R. A. and Goodman, A. M. (1995) ‘Efficacy of Metformin in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus’, *New England Journal of Medicine*, pp. 541–549. doi: 10.1056/nejm199508313330902.
 25. Dharmarajan, T. S. and Norkus, E. P. (2001) ‘Approaches to vitamin B12 deficiency’, *Postgraduate Medicine*, pp. 99–105. doi: 10.3810/pgm.2001.07.977.
 26. Diabetes Prevention Program Research Group (2012) ‘The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS’, *Diabetes care*, 35(4), pp. 723–730.
 27. Domingueti, C. P. *et al.* (2016) ‘Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications’, *Journal of Diabetes and its Complications*, pp. 738–745. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
 28. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators *et al.* (2006) ‘Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial’, *The Lancet*, 368(9541), pp. 1096–1105.
 29. Eriksson, K.-F. and Lindg rde, F. (1991) ‘Prevention of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise The 6-year Malm  feasibility study’, *Diabetologia*, pp. 891–898. doi: 10.1007/bf00400196.
 30. Filioussi, K., Bonovas, S. and Katsaros, T. (2003) ‘Should we screen diabetic

- patients using biguanides for megaloblastic anaemia?', *Australian family physician*, 32(5), pp. 383–384.
31. Finch, C. A. *et al.* (1986) 'Plasma ferritin determination as a diagnostic tool', *The Western journal of medicine*, 145(5), pp. 657–663.
 32. Fumeron, F. *et al.* (2006) 'Ferritin and transferrin are both predictive of the onset of hyperglycemia in men and women over 3 years: the data from an epidemiological study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR) study', *Diabetes care*, 29(9), pp. 2090–2094.
 33. Gomez-Peralta, F. *et al.* (2018) 'Safety and Efficacy of DPP4 Inhibitor and Basal Insulin in Type 2 Diabetes: An Updated Review and Challenging Clinical Scenarios', *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, 9(5), pp. 1775–1789.
 34. Goodarzi, M. O. and Bryer-Ash, M. (2005) 'Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents', *Diabetes, obesity & metabolism*, 7(6), pp. 654–665.
 35. Group, D. P. P. R. and Diabetes Prevention Program Research Group (2009) '10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study', *The Lancet*, pp. 1677–1686. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61457-4.
 36. Group, T. D. C. A. C. T. R. and The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1994) 'The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complications in Insulin-dependent Diabetes Mellitus', *Retina*, pp. 286–287. doi: 10.1097/00006982-199414030-00022.
 37. Group, T. D. P. P. R. and The Diabetes Prevention Program Research Group (2012) 'Long-Term Safety, Tolerability, and Weight Loss Associated With Metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study', *Diabetes Care*, pp. 731–737. doi: 10.2337/dc11-1299.
 38. Group, U. K. P. D. S. and U. K. Prospective Diabetes Study Group (1995) 'U.K. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease', *Diabetes*, pp. 1249–1258. doi: 10.2337/diab.44.11.1249.

39. Hermann, L. S. *et al.* (1994) 'Therapeutic Comparison of Metformin and Sulfonylurea, Alone and in Various Combinations: A double-blind controlled study', *Diabetes Care*, pp. 1100–1109. doi: 10.2337/diacare.17.10.1100.
40. Herrmann, W. and Obeid, R. (2008) 'Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency', *Deutsches Arzteblatt international*, 105(40), pp. 680–685.
41. Hintze, K. J. and Theil, E. C. (2005) 'DNA and mRNA elements with complementary responses to hemin, antioxidant inducers, and iron control ferritin-L expression', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(42), pp. 15048–15052.
42. Ingram, C. F. *et al.* (1997) 'Evaluation of DNA analysis for evidence of apoptosis in megaloblastic anaemia', *British journal of haematology*, 96(3), pp. 576–583.
43. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board and A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients (2000) *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline*. National Academies Press.
44. Inzucchi, S. E. *et al.* (2012) 'Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)', *Diabetes Care*, pp. 1364–1379. doi: 10.2337/dc12-0413.
45. Jiang, R. *et al.* (2004) 'Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women', *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 291(6), pp. 711–717.
46. Klein, S. *et al.* (2004) 'Weight Management Through Lifestyle Modification for the Prevention and Management of Type 2 Diabetes: Rationale and Strategies: A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition', *Diabetes Care*, pp. 2067–2073. doi: 10.2337/diacare.27.8.2067.
47. Knowler, W. C. *et al.* (2002) 'Reduction in the incidence of type 2 diabetes

- with lifestyle intervention or metformin', *The New England journal of medicine*, 346(6), pp. 393–403.
48. Koski, R. R. (2006) 'Practical review of oral antihyperglycemic agents for type 2 diabetes mellitus', *The Diabetes educator*, 32(6), pp. 869–876.
49. Koury, M. J. and Horne, D. W. (1994) 'Apoptosis mediates and thymidine prevents erythroblast destruction in folate deficiency anemia', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91(9), pp. 4067–4071.
50. Koury, M. J. and Ponka, P. (2004) 'New insights into erythropoiesis: the roles of folate, vitamin B12, and iron', *Annual review of nutrition*, 24, pp. 105–131.
51. Kreutzkamp, B. (2016) '[Drug treatment of diabetes mellitus type 2]', *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 39(2), pp. 58–62.
52. Larry Jameson, J. (2016) *Harrison's Endocrinology*, 4E. McGraw Hill Professional.
53. Lee, D.-H., Folsom, A. R. and Jacobs, D. R. (2004) 'Dietary iron intake and Type 2 diabetes incidence in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study', *Diabetologia*, pp. 185–194. doi: 10.1007/s00125-003-1307-1.
54. Lerner, V. and Kanevsky, M. (2002) 'Dementia with delirium caused by vitamin B12 deficiency', *European Psychiatry*, p. 120. doi: 10.1016/s0924-9338(02)80535-1.
55. Lindenbaum, J. *et al.* (1994) 'Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population', *The American Journal of Clinical Nutrition*, pp. 2–11. doi: 10.1093/ajcn/60.1.2.
56. Marks, J. B. and Raskin, P. (2000) 'Cardiovascular risk in diabetes: a brief review', *Journal of diabetes and its complications*, 14(2), pp. 108–115.
57. Mishriky, B. M., Cummings, D. M. and Tanenberg, R. J. (2015) 'The efficacy and safety of DPP4 inhibitors compared to sulfonylureas as add-on therapy to metformin in patients with Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis', *Diabetes research and clinical practice*, 109(2), pp. 378–388.
58. Mo, D. *et al.* (2019) 'Effects of acarbose and metformin on the inflammatory state in newly diagnosed type 2 diabetes patients: a one-year randomized clinical study', *Drug Design, Development and Therapy*, pp. 2769–2776. doi:

10.2147/ddd.s208327.

59. Out, M. *et al.* (2018) 'Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and vitamin D levels: A post-hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial', *Diabetes, obesity & metabolism*, 20(8), pp. 1951–1956.
60. Pan, X.-R. *et al.* (1997) 'Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study', *Diabetes Care*, pp. 537–544. doi: 10.2337/diacare.20.4.537.
61. Papatheodorou, K. *et al.* (2018) 'Complications of Diabetes 2017', *Journal of diabetes research*, 2018, p. 3086167.
62. Perry, T. *et al.* (2002) 'A novel neurotrophic property of glucagon-like peptide 1: a promoter of nerve growth factor-mediated differentiation in PC12 cells', *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 300(3), pp. 958–966.
63. Perry, T. *et al.* (2007) 'Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy', *Experimental Neurology*, pp. 293–301. doi: 10.1016/j.expneurol.2006.09.028.
64. Polat, H. B. and Ayaz, T. (2019) 'Metformin Kullanan Tip 2 Diyabetli Bireylerde B12 Vitamin Eksikliğinin Belirlenmesi', *Turkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 4(3), pp. 237–241.
65. Reynolds, E. H. (2014) 'The neurology of folic acid deficiency', *Handbook of clinical neurology*, 120, pp. 927–943.
66. Roehrig, S. (1994) 'Current Medical Diagnosis and Treatment, ed 33. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds, Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1994, paperback, 1417 pp, \$41.95', *Journal of Physical Therapy Education*, pp. 83–84. doi: 10.1097/00001416-199407000-00018.
67. Saenz, A. *et al.* (2015) 'Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.cd002966.pub4.
68. Sahin, M. *et al.* (2007) 'Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus', *Journal of diabetes and its complications*, 21(2), pp. 118–123.

69. Saltiel, A. R. (2001) 'New perspectives into the molecular pathogenesis and treatment of type 2 diabetes', *Cell*, 104(4), pp. 517–529.
70. Satman, I. *et al.* (2002) 'Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP)', *Diabetes Care*, pp. 1551–1556. doi: 10.2337/diacare.25.9.1551.
71. Satman, I. *et al.* (2013) 'Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults', *European Journal of Epidemiology*, pp. 169–180. doi: 10.1007/s10654-013-9771-5.
72. Savage, D. G. and Lindenbaum, J. (1995) 'Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects', *Bailliere's clinical haematology*, 8(3), pp. 657–678.
73. Scaglione, F. and Panzavolta, G. (2014) 'Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing', *Xenobiotica*, pp. 480–488. doi: 10.3109/00498254.2013.845705.
74. Scarpello, J. H. (2001) 'Review: Optimal dosing strategies for maximising the clinical response to metformin in type 2 diabetes', *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, pp. 28–36. doi: 10.1177/14746514010010010501.
75. Selvin, E. *et al.* (2010) 'Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults', *The New England journal of medicine*, 362(9), pp. 800–811.
76. Sharma, D. *et al.* (2018) 'Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges', *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 108, pp. 952–962.
77. Sigal, M. (2014) 'Comment on Evert *et al.* Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3821–3842', *Diabetes Care*, pp. e100–e100. doi: 10.2337/dc13-2901.
78. Singh, S. R. *et al.* (2009) 'Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis', *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 180(4), pp. 385–397.

79. Spallone, V. *et al.* (2011) ‘Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management’, *Diabetes/metabolism research and reviews*, 27(7), pp. 639–653.
80. Sramek, M., Neradil, J. and Veselska, R. (2017) ‘Much more than you expected: The non-DHFR-mediated effects of methotrexate’, *Biochimica et Biophysica Acta, General Subjects*, 1861(3), pp. 499–503.
81. Syngle, A., Chahal, S. and Vohra, K. (2020) ‘Efficacy and tolerability of DPP4 inhibitor, teneligliptin, on autonomic and peripheral neuropathy in type 2 diabetes: an open label, pilot study’, *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. doi: 10.1007/s10072-020-04681-2.
82. Tabák, A. G. *et al.* (2012) ‘Prediabetes: a high-risk state for diabetes development’, *The Lancet*, 379(9833), pp. 2279–2290.
83. Ting, R. Z.-W. *et al.* (2006) ‘Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin’, *Archives of internal medicine*, 166(18), pp. 1975–1979.
84. Tomkin, G. H. *et al.* (1971) ‘Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy’, *British medical journal*, 2(5763), pp. 685–687.
85. Va/Dod Evidence-Based Practice Guideline and VA/DOD Evidence-Based Practice Guideline Work Group (U.S.) (2017) *Va/Dod Clinical Practice Guideline for Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care Guideline Summary*. Government Printing Office.
86. Wang, W. *et al.* (2010) ‘Serum ferritin: Past, present and future’, *Biochimica et biophysica acta*, 1800(8), pp. 760–769.
87. Wild, S. *et al.* (2004) ‘Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030’, *Diabetes care*, 27(5), pp. 1047–1053.
88. Wulffele, M. G. *et al.* (2003) ‘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’, *Journal of Internal Medicine*, pp. 455–463. doi: 10.1046/j.1365-2796.2003.01213.x.
89. Yang, W. *et al.* (2019) ‘Associations between metformin use and vitamin B levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis’,

Journal of diabetes, 11(9), pp. 729–743.

90. Yki-Järvinen, H. (2004) ‘Thiazolidinediones’, *The New England journal of medicine*, 351(11), pp. 1106–1118.
91. Zhang, X. *et al.* (2010) ‘A1C level and future risk of diabetes: a systematic review’, *Diabetes care*, 33(7), pp. 1665–1673.
92. Zinman, B. *et al.* (2015) ‘Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes’, *New England Journal of Medicine*, pp. 2117–2128. doi: 10.1056/nejmoa1504720.

