

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazma hüququnda

ŞƏKƏRLİ DİABET VƏ PREDİABET ZAMANI B12 VİTAMİN ÇATIŞMAZLIĞI

İxtisas: 3216.01 – Endokrinologiya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Aygün Rəhim qızı Hüseynova**

Fəlsəfə doktoru elmi adı almaq üçün təqdim edilmiş
dissertasiyanın

AVTOREFERATI

BAKİ – 2024

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun “Terapiya kafedrası” və “VM Endokrinologiya, Diabet və Metabolizm Mərkəzi”nin bazasında yerinə yetirilmişdir

Elmi rəhbər: tibb elmləri doktoru, dosent
Valeh Ağasafa oğlu Mirzə-zadə

Rəsmi opponentlər: tibb elmləri doktoru, dosent
Sain Səttar qızı Səfərova

tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Nərmin Yusif qızı İsmayılova

tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Leyla Qasım qızı Abbasova

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə. Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.11 Dissertasiya Şurası

Dissertasiya şurasının sədri: tibb elmləri doktoru, professor

Nazim Akif oğlu Qasimov

Dissertasiya şurasının elmi katibi: tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent

İlahə Kamal qızı Əkbərova

Elmi seminarın sədri: tibb elmləri doktoru, dosent

Ziba-Bəyim Qulam qızı Əhmədova

GİRİŞ

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi. B12 vitamin çatışmazlığı ilk dəfə 1849-cu ildə təsvir edilmiş və 1926-cı ilə qədər ölümcül hesab olunurdu.¹ Həmin ildə George Richards Minot və William Parry Murphy² tərəfindən göstərildi ki, B12 vitamini ilə zəngin olan yarım kilo dana qaraciyərinin xəstələrin gündəlik qida rasionuna daxil edilməsi xəstəliyin gedişatını əhəmiyyətli dərəcədə yüngülləşdirir. Bu kəşf 1934-cü ildə Fiziologiya və Tibb üzrə Nobel Mükafatına layiq görüldü.³

ABŞ-da B12 vitamini çatışmazlığının yayılması 1,5% ilə 15% arasında dəyişir.⁴ Ümumiyyətlə, epidemioloji məlumatlar ziddiyyətlidir. Belə ki, Hindistanda, müxtəlif tədqiqatların nəticələrinə görə, B12 vitamini çatışmazlığı 16%-dən 67% -ə qədərdir.^{5;6} Əvvəllər hesab olunurdu ki, B12 vitamini çatışmazlığı uzun illər nəticəsində yaranır və yalnız ciddi vegetarian pəhriz saxlayan və ya pernisiyoz anemiyası olan insanlarda inkişaf edir. Xəstəlik B12 vitamininin subklinik çatışmazlığı ilə başlayır.

Bəzi dərmanlar B12 vitamininin sorulmasına və metabolizminə təsir göstərir. Buraya, proton pompası inhibitorları, kolxisin, azot oksidi ilə anesteziya və epilepsiya üçün istifadə olunan dərmanlar aiddir.¹

¹O'Leary F., Samman S. Vitamin B12 in Health and Disease. //Nutrients, 2010, v.2, p.299-316.

² Minot G.R., Murphy W.P. Treatment of pernicious anemia by a special diet. //JAMA., 1926, v.87, p.470-476.

³Nobelprize.org: The Official Website of the Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1934. Nobel Media AB 2018

⁴The Guardian 2017 Carter A. Everything you need to know about vitamin B-12. Last updated Tue 28 November 2017.

⁵Yajnik C. et al. Vitamin B₁₂ Deficiency and Hyperhomocysteinemia in Rural and Urban Indians. // J.A.P.I., 2006, v.54, p.775–782.

⁶Shobhaa V., et al. Vitamin B₁₂ deficiency and levels of metabolites in an apparently normal urban south Indian elderly population. //Indian J. Med. Res., 2011, v.134, p.432–439.

“IDF Diabet Atlas 2021” 10-cu nəşrinə görə dünyada şəkərli diabet olan insanların sayı 2000-ci ildə 151 milyon nəfərdən 2023-cü ildə 537 milyon nəfərə yüksəldi və 2045-ci ildə bu rəqəmin 783 milyon nəfərə yüksələcəyi gözlənilir.⁷ Belə ki, hazırda 20-79 yaş arasında olan dünya əhalisinin 10,5%-i şəkərli diabetdən əziyyət çəkir və 2045-ci ilə qədər bu faiz 12,2%-ə qədər yüksələcək. 2021-ci ildə diabet üçün xərclər 966 milyard ABŞ dolları təşkil edib, 2030-cu ildə bu xərclərin 1,028 milyarda, 2045-ci ildə isə 1,054 milyarda yüksələcəyi gözlənilir.⁷ Azərbaycan Respublikasında şəkərli diabet həm də ciddi tibbi-sosial problemdir.^{8;9} Beynəlxalq Diabet Federasiyasının 2021-ci il üzrə məlumatına görə, Azərbaycanda 397,1 (95% CI 367,3-429,1) min şəkərli diabet xəstəsi var idi, bu da 20-79 yaş arasında olan əhalinin 5,6 (95% CI 5,2-6,1) faizini təşkil edirdi. Bir şəkərli diabetli xəstəyə ayrılan xərclər 482,4 ABŞ dolları təşkil edir. 2021-ci ildə də 7555 şəkərli diabet xəstəsi dünyasını dəyişmişdir⁷. Diabetli xəstələrdə bu xəstəliyə ayrılan xərclərin yüksək miqdarı, əlilliyin və ölüm hallarının artması diabetin xroniki ağırlaşmalarının mövcudluğu ilə birbaşa bağlıdır.^{7;9} Buna həm peri-ferik sinir sistemini, həm də avtonom innervasiyanı zədələyən ağır-laşma, yəni, diabetik neyropatiya da daxildir.^{10;11} Diabetik neyro-patiya geniş yayılmışdır və onun rastgəlmə tezliyi 30% -dən 100% -ə qədər dəyişir.¹² Periferik neyropatiya ağrının olmasına görə xəstələrin həyat keyfiyyətini əhəmiyyətli dərəcədə pisləşdirir. Bu vəziyyət ağrı sindromu

⁷International Diabetes Federation.IDF Diabetes Atlas 10th edn.Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021 p.37

⁸AEDTTA.Şəkərli diabet diaqnostika, profilaktikası və tibi yardım üzrə standartları. /Bakı, 2017, “Azərdiab” nəşriyyatı, 134 s.

⁹Saidova F.X., Mirzəzadə V.A. Endokrinologiya Giriş. / Bakı, «Təbib nəşriyyatı», 2016, 313 s.

¹⁰ Juster-Switlyk K., Smith A.G. Updates in diabetic peripheral neuropathy //F1000Research, 2016, v.5, p.738-745.

¹¹Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Care in Diabetes—2023. Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S203–S215

¹²Kempler P., Varkonyi T. Neuropathies. A Global Clinical Guide/. Zafir Press, Budapest, Hungary, 2012, 406 p.

müalicəsinə rezistentdir və diabetik ayaq sindromunun və sonrakı amputasiyaların inkişafı üçün ən vacib risk amillərindəndi.¹³ Diabetik neyropatiyanın patogenezi vitamin B12 çatışmazlığı ilə bağlı ola bilər.¹⁴ Şəkərli diabet tip 2 zamanı B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı ən çox istifadə edilən şəkərendirici dərman olan metformin ilə bağlı ola bilər.¹⁵ Metforminin istifadəsi həm də anemiyanın yaranmasına (proqressivləşməsinə) səbəb ola bilər.¹

Tədqiqatın obyektı və predmeti: Tədqiqatın obyektı 206 nəfər idi. Müşahidə mövzusu B12 vitamin səviyyələri idi.

Tədqiqatın məqsədi: Azərbaycan şəraitində şəkərli diabetdə tip 2, prediabet, həmçinin karbohidrat mübadiləsinin pozulması olmayan şəxslərdə B12 vitamini çatışmazlığının rastgəlmə tezliyini müəyyən etmək; şəkərli diabet tip 2 xəstələrində B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amillərini və qoruyucu amilləri müəyyənləşdirmək idi.

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Azərbaycan şəraitində şəkərli diabet tip 2, prediabet və karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayan hallarda B12 vitaminin mütləq və nisbi çatışmazlığının rastgəlmə tezliyini müəyyən etmək;
2. B12 vitamini çatışmazlığının inkişafının risk faktörəri kimi şəkərli diabet tip 2-nin və karbohidrat mübadiləsi pozulması-nın əhəmiyyətini öyrənmək;
3. Şəkərli diabet tip 2 xəstələrində B12 vitamini çatışmazlığının inkişafında cinsin, yaşın, bədən çəkisinin, qlükozaya nəzarət

¹³Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019 Aug 27;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8. PMID: 31456118; PMCID: PMC6755905.

¹⁴Pop-Busui, Rodica et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1 January 2017; 40 (1): 136–154.

¹⁵Bell DSH. The Consequences of Lowering Vitamin B12 With Chronic Metformin Therapy. *Endocr Pract.* 2023 Nov;29(11):928-929. doi: 10.1016/j.eprac.2023.08.010. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37625545.

- vəziyyətinin, qan təzyiqinin və arterial hipertenziyanın risk amilləri (qoruma amilləri) kimi əhəmiyyətini müəyyən etmək;
4. Şəkərli diabet tip 2 xəstələrində xəstəlik müddətinin, qlükozaya nəzarətin vəziyyətinin və metforminlə müalicənin B12 vitamini çatışmazlığının inkişaf ehtimalına təsirini öyrənmək;
 5. Metforminin B12 vitamini çatışmazlığının inkişaf ehtimalına təsiri müəyyən edilərsə, diabet tip 2 xəstələrində bu təsirə səbəb olan amilləri müəyyənləşdirmək.

Tədqiqatın metodları:

Qidalanma xüsusiyyətlərinin, karbohidrat mübadiləsi vəziyyətinin (normal, prediabet, şəkərli diabet), boy, bədən çəkisi, bədən kütləsi indeksinin, alınan müalicənin (şəkərendirici terapiyanın olub-olmaması, o cümlədən, metforminin gündəlik dozasının qeydiyyatı) qlikemiya, qlikohemoqlobin, B12 vitamini, qaraciyər və böyrəklərin funksional vəziyyətinin laboratoriya müayinələrinin təhlili.

Müdafiəyə çıxarılan əsas müddəaları:

1. Şəkərli diabet tip 2 B12 vitamininin minimal orta səviyyəsi (normal karbohidrat mübadiləsi və prediabet ilə müqayisədə), həmçinin B12 vitamininin mütləq və nisbi çatışmazlığının maksimal rastgəlmə tezliyi ilə xarakterizə olunur.

2. Şəkərli diabet zamanı B12 vitamini çatışmazlığının yüksək rastgəlmə tezliyinə baxmayaraq, bu xəstəlik, eləcə də karbohidrat mübadiləsinin pozulması ümumilikdə B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amilləri kimi baxıla bilməz.

3. Cins, piylənmə və arterial hipertenziyanın olması B12 vitamini çatışmazlığı üçün risk amili deyil, halbuki, yaşı 65-dən az olması bu patologiyadan qoruyur, 65 və ondan yuxarı yaş isə risk amilidir.

4. Metforminin qəbulu özü-özlüyündə B12 vitamini çatışmazlığının inkişaf riskini 6,5 dəfə artırır; 5 il və ya daha çox müddətdə metforminin qəbulu B12 vitamini çatışmazlığı riskini 4,9 dəfə artırır; Metforminin gündəlik 2000 mq və ya daha çox dozası B12 vitamini çatışmazlığı riskini 8,9 dəfə artırır.

Tədqiqatın elmi yeniliyi:

- Azərbaycan şəraitində ilk dəfə olaraq praktiki sağlam insanlarda, prediabetli insanlarda və ŞD2 olan xəstələrdə B12 vitamininin mütləq və nisbi çatışmazlığının rastgəlmə tezliyi göstərilmişdir;
- Prediabetli insanlarda B12 vitamini çatışmazlığının tezliyi haqqında məlumatların nəşri dünya ədəbiyyatında bu mövzuda 4-cü iş olmuşdur;
- ŞD2 olan xəstələrdə B12 vitamini çatışmazlığı üçün statistik əhəmiyyətli risk amilləri müəyyən edilmişdir;
- ŞD2 olan xəstələrdə B12 vitamini çatışmazlığının baş verməsindən qorunmanın statistik əhəmiyyətli amilləri müəyyən edilmişdir;
- Metformin qəbulu, dərmanın dozası və dərmanın istifadə müddəti faktının B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün əhəmiyyəti müəyyən edilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti:

- Göstərilmişdir ki, B12 vitamininin mütləq və nisbi çatışmazlığı həm karbohidrat mübadiləsi pozulması olmadıqda, həm də, daha çox hallarda prediabet və ŞD2 zamanı baş verə bilər;
- ŞD2 olan xəstələrdə B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amilləri müəyyən edilmişdir;
- ŞD2 zamanı B12 vitamini çatışmazlığının inkişafına qarşı qorumanı təmin edən amillər müəyyən edilmişdir;

İşin aprobasiyası: Dissertasiyanın əsas müddəaları V Beynəlxalq Bariatrik - Metabolik Cərrahiyyə Konqresində (Bakı, 2019), Diabetdə Klinik Tədqiqatlar üzrə IV Ümumdünya Konqresində (Amsterdam, 2019), II Azərbaycan Diabet Konqresində, Ə. M. Əliyev və həsr olunmuş Elmi-Praktik Konfransda (Bakı, 2021) təqdim edilmişdir (Bakı, 2020).

İşin ilkin müzakirəsi 13.02.2024-cü il (protokol №4) tarixində Ə. Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunda, kafedralar arasında (Terapiya, Ailə təbabəti, Kardiologiya və Mərkəzi Elmi Tədqiqat Laboratoriyası) aparılıb.

Dissertasiyanın aprobasıyası Ə. Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.11 Dissertasiya Şurasının elmi seminarında 17.04.2024-cü il tarixində (protokol №01) məruzə və müzakirə edilmişdir.

Nəşrlər: Dissertasiyanın mövzusu üzrə 9 elmi əsər nəşr edilmişdir, onlardan 5 məqalə (2 xaricdə) və 4 tezisdir.

Nəticələrin icrası: Tədqiqatın nəticələri Ə. Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun Terapiya kafedrasının, Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-Tərapevtik Klinikasının şəkərli diabet şöbəsinin işinə, o cümlədən, Respublika Endokrinoloji Mərkəzinin və Azər-Türk Klinikasının işinə daxil edilmişdir.

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı: Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun “Terapiya kafedrası”nda yerinə yetirilmişdir. Kliniki materialın toplanması “VM Endokrinologiya, Diabet və Metabolizm Mərkəzi”nin bazasında aparılmışdır.

Dissertasiyanın strukturu və həcmi. Dissertasiya - “Giriş” 9314 işarə, 1-ci fəsil - “Ədəbiyyat icmalı” 36378 işarə, 2-ci fəsil - “Materiallar və metodlar” 19237 işarə, 3-cü fəsil - “Nəticələr və onların müzakirəsi” 86636 işarə, Yekun -19610 işarə, Nəticələr-1607 işarə, Praktiki tövsiyələr-948 işarə, ədəbiyyat siyahısı daxildir. Əsər 24 şəkil və 65 cədvəllə təsvir edilmişdir.

Bibliografik göstəriciyə 315 mənbə daxildir ki, onlardan 12 əsər Azərbaycan dilində, 27 əsər rus dilində, 276 əsər ingilis dilindədir. İşarələrin ümumi sayı - 172730

TƏDQIQAT MATERIALLARI VƏ METODLARI

Tək mərhələli, tək mərkəzli tədqiqat.

Tədqiqatın yeri: VM Endokrinologiya, Diabet və Metabolizm Mərkəzi, Bakı , Azərbaycan Respublikası.

Tədqiqatın müddəti: 1 fevral 2012-ci ildən 31 yanvar 2014-cü il tarixinədək.

Tədqiqat üçün əsas daxiletmə meyarları bunlar idi:

- yaş 35 yaşdan yuxarı;

- karbohidrat mübadiləsinin vəziyyətinə görə qruplara differensiasiya etməyə imkan verən məlumatların mövcudluğu;
- karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayanlar qrupu
- prediabet qrupu;
- ŞD2 qrupu.

Bu məqsədlə A1c və acqarına qlükoza dəyərləri yoxlanılmışdı. Anamnez, A1c və venoz qanda qlükozanın acqarına ofis təyini əsasında müraciət edənləri 3 qrupa bölmək olar:

1. ŞD2 xəstələri:
 - Anamnezində ŞD2 və ya
 - $A1c \geq 6,5\%$ və acqarına qlükoza ≥ 126 mq/ dl
 2. Karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayan şəxslər:
 - Anamnezdə ŞD2 olmayan və
 - $A1c \leq 5,6\%$ və acqarına qlükoza <100 mq/ dl
 3. Prediabetli şəxslər:
 - Anamnezdə ŞD2 olmayan və
 - $A1c$ 5,6%-dən 6,4%-ə qədər və/və ya acqarına qlükoza 100 mq/ dL- dən 125 mq/dL-ə qədər.
- Qanın biokimyəvi analizinin olması:
- Qanda B12 vitamini;
 - Kreatinin;
 - Qaraciyərin funksional vəziyyətinin göstəriciləri:
 - Alanin aminotransferaza - ALT;
 - Aspartat aminotransferaza - AST;
- Şəkərendirici terapiya və xüsusilə metformin ilə müalicə (dərman dozası və istifadə müddəti qeydiyyatı ilə) daxil olmaqla, qəbul edilmiş cari (və keçmiş) müalicə haqqında məlumatın mövcudluğu.

Tədqiqatdan xaric olma meyarları:

- Tədqiqatda iştirak etmək üçün subyektin razılığının olmaması;
- Hamiləlik;
- Vegetarianlıq;
- Bədən kütlə indeksi 18,5% -dən az;
- Qreyppfrut şirəsinin istifadəsi;

- Hazırda və ya son 6 ay ərzində vitamin B12 səviyyəsinə təsir edən dərmanlarla müalicə: omeprazol və digər proton pompası inhibitorları; H2-histamin reseptorlarının blokerləri; kolxisin; rifampisin, neomisin; barbituratlar; karbamazepin və ya fenitoin; simetidin; ritonavir; ketonazol; kontraseptiv dərmanlar; alfa-qlükozidaza inhibitorları; kalsium preparatları; multivitamin preparatları və/və ya vitamin B12 preparatları;
 - Anamnezdə bariatrik cərrahiyyə və mədə-bağırsaq traktına digər cərrahi müdaxilələr;
 - Xəstəliklər: Tədqiqat başlamazdan son 3 ay ərzində kəskin xəstəliyin olması; Kişilər üçün həftədə 21 vahiddən, qadınlarda isə 14 vahiddən çox alkoqol qəbulu ilə xroniki alkoqolizm; Kron xəstəliyi və digər xroniki iltihablı bağırsaq xəstəlikləri; Yumaqcıqların filtrasiya sürətinin azalması ilə böyrəklərin xroniki və ya kəskin patologiyasının olması (eGFR CKD-EPI 60 ml/dəq/1,73 m² -dən az); Vərəm; Xoşxassəli və/və ya bəd-xassəli törəmələr və kimyaterapiya;
 - İİV/İDS; Daxili orqanlar tərəfindən ifadə olunmuş bir patologiyanın olması, o cümlədən qaraciyərin funksional vəziyyətində ifadə olunmuş pozulmalar (ALT və AST səviyyələrinin 80 “IU/l”-dən çox artması ilə); Endokrin sistemin disfunksiyası ilə şəkərli diabetdən başqa xəstəliklərin olması;
 - Şəkərli diabet tip 2 ilə xəstələnmə müddətinin 1 ildən az olması;
 - Hal-hazırda metforminlə müalicənin olmaması, lakin tədqiqatın başlamasından ən azı 1 il əvvəl müalicənin dayandırılması.
- Tədqiqatda iştirak edən şəxslər aşağıdakı müayinələrdən keç-

məli idilər:

1. Passport hissəsinin qeydiyyatı.
 2. Pəhrizin xarakteri (vegetarianlığın olması və ya olmaması) müəyyən edilmişdir.
 3. Hal-hazırda alınan müalicə haqqında məlumatın qeydiyyatı:
- a. şəkər endirici terapiya (yox, bəli, hansı (istifadə olunan dərmanlar qrupunu və metforminin istifadəsi və onun gündəlik dozası haqqında məlumatın qeydi);
 - b. arterial hipertenziyanın müalicəsi (xeyr, bəli);

c. B12 vitamin səviyyəsinə təsir edə bilən farmakoterapiya.

2. Boy və bədən çəkisinin qeydiyyatı və düsturdan istifadə edərək bədən kütləsi indeksini (BKİ) hesablanması: $BKİ = \text{bədən çəkisi} / \text{boy}^2$, burada bədən çəkisi kiloqramla və boy metrle ifadə edilir. BKİ dəyərləri Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının tövsiyələrinə uyğun olaraq qiymətləndirildi¹⁶;

3. Ümumi qəbul edilmiş qaydalara uyğun olaraq ofis qan təzyiqi ölçülürdü və sistolik və diastolik arterial təzyiq (SAT; DAT) dəyərləri qeyd edilirdi, mmHg ilə ifadə edilirdi. Arterial hipertenziya diaqnozu xəstəlik tarixi və arterial hipertenziyanın müasir təsnifatı əsasında qoyulurdu¹⁷;

4. Xəstələrin laborator müayinəsi aparılırdı.

Qan nümunələri gecə (8-12 saat) aclığından sonra götürülürdü. Analizdən 30 dəqiqə əvvəl siqaret istisna edildi. Tədqiqatlar venoz qan üzərində aparıldı. B12 vitamin səviyyələri müvafiq reagentlərdən istifadə etməklə (qapalı sistem) "AxSYM Sistem" analizatoru ilə müəyyən edilirdi (Abbott, ABŞ). Ədəbiyyat tövsiyələrinə uyğun olaraq B12 vitamin səviyyələri >221 pmol/L normal, 148 pmol/L ilə 221 pmol/L arasında olan B12 vitamini səviyyələri sərhəd (və ya yüngül çatışmazlıq), 148 pmol/l və ya daha aşağı səviyyələr isə ağır vitamin B12 çatışmazlığı hesab edilirdi.

Qlikemiya səviyyələri ac qarına Precision PCx Medi Sense (Abbot, ABŞ) glikemik nəzarət cihazı və ona uyğun test zolaqları ilə ölçülürdü. A1c səviyyəsi Nyco Card II aparatı (Axis-Shield, Norveç) ilə müəyyən edilirdi və faizlə ifadə edilirdi. Anamnezdə diaqnoz qoyulmuş diabet (və/və ya onun müalicəsi) haqqında etibarlı məlumatlar olduğu halda, diabet diaqnozu təsdiqlənirdi. Şəkərli diabet tip 2 xəstələrin seçilməsinin differensial diaqnostikası Azərbaycan Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevtik Təlimat Assosiasiyasının

¹⁶World Health Organization. A healthy lifestyle - WHO recommendations. World Health Organization Europe. <https://www.who.int/europe/news-room/factsheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>

¹⁷Williams B. et al. 2018 ESC/ESH. European Heart Journal, 2018, v.39, Iss. 33, p. 3021–3104.

tövsiyələrinə¹⁸, Amerika Diabet Assosiasiyasının standartlarına¹⁹ və Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının tövsiyələrinə²⁰ uyğun olaraq aparılmışdır. Prediabet Azərbaycan Endokrinologiya, Diabetologiya və Terapevtik Təlimat Assosiasiyasının standartları və Amerika Diabet Assosiasiyasının standartlarına uyğun olaraq, qlikemiya səviyyəsinin yuxarıda göstərilən "diabet" göstəricilərinə nail olunmadığı, lakin göstərilən "norma" parametrlərdən yüksək olduğu halda müəyyən edilmişdir. Cobas Mira (Roche Diaqnostika Korporasiyası, İsveçrə) avtomatik analizatorunda və "Human Diagnostic Worldwide" (Almaniya) şirkətinin reaktivləri ilə ALT ("U/L" ilə), AST ("U/L" ilə) və kreatinin ("mg/dL" ilə) səviyyələri təyin edilirdi. Yumaqcıqların filtrasiya sürəti CKD-EPI düsturuna əsasən qlomerulyar filtrasiya sürəti adlı onlayn kalkulyatordan istifadə etməklə hesablanmışdır.²¹ Statistik təhlili zamanı seçimin minimum, maksimum və orta göstəriciləri, standart meyllik və orta göstəricinin xətası müəyyən edilmişdir.²²

Dissertasiyanın mətnində standart meyllilik ($M \pm SD$) ilə birlikdə göstəricinin orta qiyməti verilmişdir. Statistik təhlil standart Microsoft Excel proqramından istifadə etməklə aparılmışdır. "Confidence Limits for Mean Calculator" adlı onlayn kalkulyatordan istifadə edərək 95% ehtimal səviyyəsi üçün orta dəyərlərin etibarlıq intervalı (CI) müəyyən

¹⁸ AEDTTA / Şəkərli diabetin diaqnostikası, profilaktikası və tibbi yardım üzrə standartları. /Bakı, 2017, "Azərdiab" nəşriyyatı, 135 s

¹⁹ ElSayed, Nuha A., et al. "Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023." *Diabetes Care*, vol. 46, no. Supplement_1, 2023, pp. S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>

²⁰ World Health Organization. "Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation." Accessed 19 November 2023, <https://www.who.int/publications/i/item/definition-and-diagnosis-of-diabetes-mellitus-and-intermediate-hyperglycaemia>

²¹ National Kidney Foundation. eGFR Calculator. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator

²² Лакин Г. Ф. Биометрия. Учебное пособие для биол. спец. вузов, 4-е изд., перераб. и доп. / Москва, «Высшая школа», 1990, 352 с.

edilmişdir. Etibarlıq intervalı dedikdə bu dəyərin həqiqi səviyyəsinin (müəyyən bir etibarlıq səviyyəsi ilə) yerləşdiyi diapazon nəzərdə tutulur. χ^2 metodu və “Fişerin dəqiq metodundan” (Fisher’s exact test) istifadə etməklə paylar arasındakı fərqlərin əhəmiyyəti hesablandı. Adı çəkilən üsullarla hesablamalar MEDCALC onlayn kalkulyatorundan istifadə edərək aparılmışdır.

Şanslar və şanslar nisbətinin müəyyən edilməsi metodu tətbiq edilmişdir - OR. Eyni zamanda, risk müəyyən bir nəticənin baş vermə ehtimalı kimi başa düşülürdü. Şans bir hadisənin baş vermə ehtimalının baş verməməsi ehtimalına nisbəti kimi qəbul edilmişdir. Şans dəyəri aşağıdakı kimi şərh edilmişdir:

- Əgər Şans=1 olarsa, onda hadisənin baş vermə ehtimalı hadisənin baş verməməsi ehtimalına bərabərdir;
- Şans >1 olarsa, onda hadisənin baş vermə ehtimalı hadisənin baş verməməsi ehtimalından böyükdür;
- Şans <1 olarsa, onda hadisənin baş vermə ehtimalı hadisənin baş verməməsi ehtimalından azdır.

Şansların nisbəti dedikdə birinci qrup obyektlərin şanslarının ikinci qrup obyektlərinin şanslarına nisbəti nəzərdə tutulurdu. Şansların nisbətini təyin edərkən 95% etibarlıq intervalının aşağı həddi 1-dən az, yuxarı həddi isə böyük olduqda, belə nəticəyə gəlmək olar ki, OR göstəricisinin səviyyəsindən asılı olmayaraq ($p>0,05$) nəticənin tezliyinə amilin təsirinin statistik əhəmiyyəti yoxdur.

Tədqiqat zamanı 206 subyektin məlumatları təhlil edilib, onlardan 3 əsas qrup formalaşmış:

- ŞD2 qrupu ($n=123$);
- Prediabet qrupu ($n = 24$);
- Karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayan qrup və ya başqa sözlə, nəzarət qrupu ($n = 59$).

Tədqiqat müddətində karbohidrat mübadiləsi pozulması olan (müəyinə edilən ŞD2 və prediabet qrupları birləşdirilmişdir ($n = 147$)) və müvafiq olaraq karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayan qruplar ($n= 59$) formalaşdırılmışdır. Ümumilikdə tədqiqata 109 qadın və 97 kişi (206 nəfər) daxil idi. ŞD2 qrupuna 63 qadın və 60 kişi daxil idi. Prediabet qrupunda 13 qadın və 11 kişi var idi. Nəzarət qrupuna 33

qadın və 26 kişi daxil idi. 3 qrupun hər biri üçün gender fərqlərinin təhlili aparılmışdır. Təhlil zamanı χ^2 metoduna əsaslanan onlayn kalkulyator “Comparison of proportions calculator” (MEDCALC) istifadəsi göstərdi ki, bütün qruplarda fərqlər əhəmiyyətsiz hesab edilə bilər (bütün hallarda $p > 0,05$).

Qruplar yaş və boy baxımından əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmirdi. ŞD2 qrupunda bədən kütləsi indeksi ($30,4 \pm 4,01 \text{ kg/m}^2$) nəzarət qrupundan ($27,9 \pm 2,77 \text{ kg/m}^2$) statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksək idi ($p < 0,001$). Prediabet qrupunda bədən kütləsi indeksi ($28,8 \pm 3,39 \text{ kg/m}^2$) digər qruplardan statistik cəhətdən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənmirdi.

ŞD2 qrupunda orta sistolik qan təzyiqi (SAT) $137,1 \pm 19,79$ mmHg idi. Prediabet qrupunda bu göstərici $130,2 \pm 15,32$ mmHg, nəzarət qrupunda isə $128,2 \pm 15,73$ mmHg olmuşdur. Yalnız ŞD2 qrupu ilə nəzarət qrupu arasındakı fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0,001$).

ŞD2 qrupunda orta diastolik təzyiq (DAT) $84,2 \pm 13,60$ mmHg idi. Prediabet qrupunda bu göstərici $80,1 \pm 13,05$ mmHg, nəzarət qrupunda isə $78,5 \pm 11,56$ mmHg olmuşdur. Yalnız ŞD2 qrupu və nəzarət qrupu arasındakı fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0,01$).

Arterial hipertenziya ŞD2 qrupunda müayinə olunanların 58,5%-də, prediabet qrupunda müayinə olunanların 50,0%-də və nəzarət qrupunda müayinə olunanların 40,7%-də baş verib. χ^2 üsulu ilə müəyyən edilən rastgəlmə tezliyindəki fərqlər yalnız ŞD2 qrupu və nəzarət qrupu müqayisəsi zamanı statistik əhəmiyyətli idi ($p < 0,05$).

A1c-nin orta səviyyəsi ŞD2 qrupunda $8,7 \pm 2,05\%$, prediabet qrupunda $6,0 \pm 0,32\%$ və nəzarət qrupunda $4,8 \pm 0,52\%$ təşkil etmişdir. Bütün qruplar arasındakı fərqlər yüksək statistik əhəmiyyətli idi ($p < 0,001$). Orta qlikemik səviyyə ŞD2 qrupunda $8,8 \pm 2,31$ mmol/l, prediabet qrupunda $6,1 \pm 0,40$ mmol/l, nəzarət qrupunda $4,7 \pm 0,33$ mmol/l olmuşdur.

Qaraciyərin funksional vəziyyəti orta səviyyədədir. AST ŞD2 qrupunda $30,2 \pm 9,27$ vahid /l, prediabet qrupunda $30,5 \pm 5,54$ vahid /l,

nəzarət qrupunda $429,7 \pm 8,95$ vahid /l olub. Qruplar arasında fərqlər bütün hallarda statistik əhəmiyyətli deyildi ($p > 0.05$).

Orta ALT səviyyəsi ŞD2 qrupunda $31,8 \pm 10,98$ U/L, prediabet qrupunda $33,8 \pm 10,05$ U/L, nəzarət qrupunda $31,0 \pm 10,64$ U/L olub. Qruplar arasında fərqlər bütün hallarda statistik əhəmiyyətli deyildi ($p > 0.05$).

Böyrəklərin funksional vəziyyətinin göstəriciləri - kreatinin orta səviyyəsi ŞD2 qrupunda $0,74 \pm 0,135$ mq/dl, prediabet qrupunda $0,72 \pm 0,156$ mq/dl və nəzarət qrupunda $0,72 \pm 0,125$ mq/dl idi. Qruplar arasında fərqlər bütün hallarda statistik əhəmiyyətli deyildi ($p > 0.05$). Orta eGFR səviyyəsi ŞD2 qrupunda $92,3 \pm 15,70$ ml/dəq/ $1,73 \text{ m}^2$, prediabet qrupunda $95,7 \pm 13,75$ ml/dəq/ $1,73 \text{ m}^2$ və nəzarət qrupunda $94,6 \pm 12,15$ ml/dəq/ $1,73 \text{ m}^2$ olmuşdur.

Qruplar arasında fərqlər bütün hallarda statistik əhəmiyyətli deyildi ($p > 0.05$).

Tədqiqatın birinci mərhələsində Azərbaycan şəraitində tip 2 şəkərli diabet, prediabet və karbohidrat mübadiləsinin pozulması olmayan xəstələrdə B12 vitaminin mütləq və nisbi çatışmazlığının rastgəlmə tezliyinin müəyyən edilməsi vəzifəsi qoyulmuş, aşağıdakı nəticələr əldə edilmişdir.

Nəzarət qrupunda B12 vitamininin minimum səviyyəsi 76 pmol/l, maksimum isə 588 pmol/l olmuşdur. Bu qrupda müayinə olunanlarda B12 vitamininin orta səviyyəsi $401,6 \pm 138,06$ pmol/l olmuşdur.

Prediabet qrupunda B12 vitamininin minimum səviyyəsi 81 pmol/L, maksimum səviyyəsi isə 600 pmol/L idi. Nəzarət qrupunda B12 vitamininin orta səviyyəsi $364,7 \pm 149,68$ pmol/l olmuşdur.

ŞD2 qrupunda B12 vitamininin minimum səviyyəsi 82 pmol/l, maksimum isə 585 pmol/l təşkil etmişdir. Nəzarət qrupunda B12 vitamininin orta səviyyəsi $337,7 \pm 129,84$ pmol/l olmuşdur.

Nəzarət qrupunda B12 vitamininin orta dəyərləri ŞD2 qrupundan statistik əhəmiyyətli dərəcədə yüksək idi ($p < 0,01$). Nəzarət qrupu və prediabet qrupu arasındakı fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli deyildi ($p > 0.05$), eləcə də prediabet qrupu ilə ŞD2 qrupu arasında fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli deyildi ($p > 0.05$). Nəzarət

qrupunda (n=59) B12 vitamininin mütləq çatışmazlığı 5,1% hallarda, nisbi çatışmazlıq 8,5%, yəni cəmi 13,6% hallarda baş vermişdir. Alınan nəticələr ABŞ-da aparılan tədqiqatların nəticələrinə yaxındır. ABŞ-da B12 vitamin çatışmazlığının yayılması 1,5% ilə 15% arasında dəyişir və Latın Amerika ölkələri ilə müqaisədə (40%), eləcə də, Asiya və Afrika ölkələri ilə müqaisədə (80%-ə qədər) daha azdır.

Prediabet qrupunda (n=24) B12 vitamininin mütləq çatışmazlığı tədqiqat iştirakçılarının 4,2%-də, nisbi çatışmazlıq 12,5%-də və ümumi çatışmazlıq 16,7%-də var idi. Aroda V. R. və b., müəllifliyi ilə aparılan və 2016-cı ildə nəşr olunan "Diabetes Prevention program Outcomes Study" çərçivəsində, prediabetdə metforminin vitamin B12 səviyyələrinə təsirinə dair araşdırma aparıldı. Tədqiqatçı-ların fikrincə, tədqiqata başladıqdan bir il sonra B12 vitamininin mütləq çatışmazlığı metformin qəbul etməyənlərdə 2,3%, metformin qəbul edənlərdə isə 4,3% təşkil edib, yəni bizim tədqiqatın nəticələri ilə demək olar ki, eyni olub. Tədqiqatın 9-cu ilində metformin olan qrupda B12 vitamininin mütləq çatışmazlığı 7,4%, metforminsiz qrupda isə 5,4% təşkil etmişdir. Birinci ildə B12 vitaminin ümumi çatışmazlığı (mütləq çatışmazlıq + nisbi çatışmazlıq) metforminsiz 9,5%, metforminlə isə 19,1% təşkil etmişdir. Tədqiqatın 9-cu ilində çatışmazlıq səviyyəsi metformin qrupunda 20,3%, metforminsiz qrupda isə 15,6% olmuşdur. Əldə etdiyimiz nəticə - 16,7% - son dərəcə yaxındır. Jayashri R. və b., görə mütləq B12 vitamin çatışmazlığı prediabetli insanların 15% -də rast gəlinirdi. Prediabetli insanlarda B12 vitamin çatışmazlığı qlükoza tolerantlığı normal olanlar ilə müqayisədə daha çox rast gəlinirdi və ŞD2 ilə müqaisədə daha az rast gəlinirdi. Bu tədqiqatların nəticələri Azərbaycanda əldə etdiyimiz nəticələrə yaxındır.

ŞD2 qrupunda (n =123) B12 vitamininin mütləq çatışmazlığı tədqiq edilənlərin 6,5%-də, nisbi çatışmazlıq 16,3%-də, ümumi çatışmazlıq isə 22,8%-də baş vermişdir. ŞD2-də B12 vitamini çatışmazlığının rastgəlmə tezliyi adətən 2,4%-dən 33%-ə qədər olur, bəzi hallarda isə, məsələn, Nigeriyada olduğu kimi 100%-ə çatır.

Tədqiqatın növbəti məqsədi B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amilləri kimi karbohidrat mübadiləsi pozulması və ŞD2-nin əhəmiyyətini öyrənmək idi.

Nəzarət qrupunda, yəni KMP olmayan insanlarda ($n=59$) B12 vitamininin orta səviyyəsi $401,6 \pm 138,06$ pmol/l idi. Prediabet ($n=24$) və ŞD2 ($n=123$) qruplarını özündə birləşdirən KMP olanlarda ($n=147$) isə, B12 vitamininin orta səviyyəsi $342,1 \pm 133,10$ pmol/l -ə bərabər idi. Qruplar arasındakı fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0.01$), bu da KMP-nın B12 vitamini çatışmazlığı üçün bir risk amili kimi əhəmiyyətini ehtimal etməyə imkan verdi.

Tədqiqat iştirakçıları əhalinin həqiqi vəziyyətini əks etdirə bilmədiyinə görə nəzərdən keçirilən amillər üçün şansların nisbəti hesablanmışdır (Odds ratio):

- KMP-nın mövcudluğu amili (risk amili)
- KMP-nın olmaması amili (qoruma amili).

KMP-sı 147 nəfərdə olub, 59 nəfərdə isə yox idi. B12 vitamini çatışmazlığı 40 nəfərdə baş verib, 166 nəfərdə isə yox idi. B12 vitamini çatışmazlığının KMP-sı ilə birgə rast gəlməsi 32 nəfərdə (21,8%) olmuşdur. 115 nəfərdə (78,2%) KMP-nın olması vitamin B12 çatışmazlığı ilə müşayiət olunmurdu. 8 nəfərdə (13,5%) KMP yox idi, lakin B12 vitamini çatışmazlığı var idi. 51 nəfərdə (86,4%) isə nə KMP, nə də B12 vitamini çatışmazlığı müşahidə edilməmişdir.

KMP-nın olması hallarında B12 vitamini çatışmazlığının tapılma şansı 0,278, KMP olmadıqda isə tapılma şansı isə 0,157 idi. Şansların nisbətinin standart xətası (S) 0,430 olmaqla, şansların nisbəti 1,774 idi, yəni, KMP olan insanlarda B12 vitamini çatışmazlığını aşkar etmək şansı, KMP olmayan insanlarda tapma şansından 1,774 dəfə yüksək idi. 95% etibarlıq intervalının (CI) aşağı həddi 0,764, 95% etibarlıq intervalının (CI) yuxarı həddi isə 4,117 olub. Şansların nisbəti statistik cəhətdən əhəmiyyətli deyildi ($p > 0.05$).

Nəticələr onu göstərir ki, KMP qrupunda B12 vitamini orta səviyyəsində statistik əhəmiyyətli azalma olmasına baxmayaraq ($342,1 \pm 133,10$ pmol / l-ə qarşı $401,6 \pm 138,06$ pmol / l; $p < 0,01$) və KMP qrupunda B12 vitamini çatışmazlığının daha yüksək rastgəlmə tezliyinin olmasına baxmayaraq (müvafiq olaraq 21,8% və 13,5%),

tədqiqatın nəticələri KMP-nin mövcudluğunu B12 vitamini çatışmazlığı üçün risk amili kimi nəzərdən keçirməyə imkan vermir.

ŞD2 qrupunda ($n=123$) B12 vitamininin orta səviyyəsi $337,7 \pm 129,84$ pmol/l, və KMP olmayanlar ($n=59$) ilə prediabet qrupundan ($n=24$) təşkil olunmuş ŞD2 olmayan qrupda ($n=83$) isə, B12 vitamininin orta səviyyəsi $390,9 \pm 141,60$ pmol/l -ə bərabər idi. ŞD2 və “ŞD2 olmayanlar” qrupları arasındakı fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0.01$), bu da ŞD2-nin B12 vitamini çatışmazlığı üçün risk amili kimi əhəmiyyətini göstərirdi. ŞD2 olduqda B12 vitamini çatışmazlığının tapılma şansının ŞD2 olmadıqda tapılma şansına nisbəti etibarlıq intervalının aşağı həddi 0,830 və yuxarı həddi 3.666 olmaqla, 1,744-ə bərabər idi, yəni statistik əhəmiyyətli deyildi ($p > 0.05$).

Beləliklə, aparılan statistik təhlil bizə KMP və ŞD2-ni B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amili hesab etməyə imkan vermədi.

Tədqiqatın növbəti mərhələsinin məqsədi KMP-sı olmadıqda, prediabetli insanlarda və ŞD2 xəstələrində cinsin, yaşın, piylənmənin və arterial hipertenziyanın B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amilləri (qoruma) kimi əhəmiyyətini müəyyən etmək idi.

Hər üç qrupda (nəzarət qrupu, prediabet qrupu və ŞD2 qrupu) cins, piylənmə və arterial hipertenziyanın B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı (və ya ondan qorunma) üçün risk amilləri kimi təsiri yox idi (bütün hallarda risk nisbəti statistik əhəmiyyətli deyil; $p > 0.05$).

Nəzarət qrupunda yaşı < 65 olanlarda B12 vitamininin orta dəyərləri $446,4 \pm 95,24$ pmol/l, ≥ 65 yaşda isə $361,2 \pm 158,54$ pmol/l idi. Qruplar arasındakı fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0.05$). Bu da 65 yaş və yuxarı yaşın KMP olmayan şəxslərdə B12 vitamini çatışmazlığı üçün risk amili kimi rolunu təklif etməyə əsas verdi. Lakin, KMP-sı olmadığı halda B12 vitamini çatışmazlığının inkişafına yaşın təsirinin tendensiyası öz statistik təsdiqini tapmadı ($p > 0.05$) və ehtimal ki, bu qrup iştirakçılarının kiçik sayı ($n = 59$) ilə əlaqədar idi. Eləcə də, prediabetdə zamanı qrup iştirakçılarının sayı kiçik idi ($n = 24$) deyə, statistik əhəmiyyət əldə olunmamışdır.

Eyni zamanda, Aroda V. R. və b., apardığı Diabetes Prevention Program tədqiqatında əldə olunan nəticələri qeyd etməmək olmaz. Müəlliflər bu tədqiqat zamanı prediabet zamanı yaşın B12 vitamini çatışmazlığına təsirinin olmadığını aşkar etmişlər.

ŞD2 qrupunda B12 vitamininin orta dəyəri <65 yaşda $366,7 \pm 124,26$ pmol/l, ≥ 65 yaşda isə $306,3 \pm 129,46$ pmol/l idi. Qruplar arasındakı fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0.01$).

65 yaşdan aşağı müayinə olunanlarda B12 vitamini çatışmazlığının aşkarlanma şansı 0,143 olub. Eyni qrupda, 65 və yuxarı yaşı olanlarda B12 vitamini çatışmazlığını aşkar etmə şansı 0,513 idi. Şansların nisbəti, yəni yaşı 65-dən az olanlarda B12 vitamini çatışmazlığının aşkarlanması şansı, 65 yaş və ya daha yuxarı olanlarla müqaisədə 0,279 idi. Şansların nisbətinin standart xətası 0,467 idi. 95% etibarlıq intervalının (CI) aşağı həddi 0,111 və 95% etibarlıq intervalının (CI) yuxarı həddi 0,696 idi. 95%-lik etibarlıq intervalının həm aşağı həddinin 1-dən az olduğuna (0,111) görə, həm də yuxarı həddi 1-dən az olduğuna (0,696) görə əldə edilən nəticəni statistik cəhətdən əhəmiyyətli hesab etmək olar ($p < 0,05$).

65 yaşdan yuxarı insanlarda B12 vitamini çatışmazlığı aşkar edilmə şansı, 65 yaşdan kiçik insanlarda B12 vitamini çatışmazlığı aşkar edilmə şansından 3,590 dəfə yüksək idi. Şansların nisbətinin statistik cəhətdən əhəmiyyətli olduğunu nəzərə alsaq ($p < 0.05$), “65 yaş və ya daha yuxarı” amili ŞD2 zamanı B12 vitamini çatışmazlığı üçün risk amili kimi nəzərə alınmalıdır.

Hesab edə bilərik ki, elmi tədqiqatların nəticələri tamamilə bir-mənalı olmasa da, tədqiqatçıların böyük əksəriyyəti həm ŞD olmayan, həm də ŞD olan yaşlı insanlarda B12 vitamini çatışmazlığının artması ilə bağlı fikirlərini bölüşürlər.

Tədqiqatın məqsədləri həmçinin tip 2 diabetli xəstələrdə xəstəliyin müddəti, qlükoza nəzarəti vəziyyəti, metforminlə müalicənin tip 2 şəkərli diabetli xəstələrdə B12 vitamini çatışmazlığının inkişaf ehtimalına təsirini öyrənmək olmuşdur. Metforminin B12 vitamini çatışmazlığının inkişaf ehtimalına təsiri müəyyən edilərsə, şəkərli diabet tip 2 xəstələrində və prediabetli insanlarda bu təsirə səbəb olan amilləri müəyyənləşdirilməsi olmuşdur.

ŞD2 olan xəstələrdə ŞD2 xəstəliyinin müddətinin və ŞD2-yə nəzarət vəziyyətinin (A1c görə) B12 vitamini çatışmazlığının inkişaf riskinə təsiri yox idi. Hər iki halda şansların nisbəti statistik əhəmiyyət kəsb etməmişdir ($p>0.05$).

Metformin, ŞD2 zamanı ən çox istifadə edilən əsas şəkərendirici dərmanlardan biridir. Metforminlə müalicə alan şəkərli diabetli 25 xəstədə və ya 27,8%-də B12 vitamini çatışmazlığı var idi. Metforminlə müalicə olunan 90 xəstədən 65-də (72,2%) B12 vitamini çatışmazlığı yox idi. Metforminlə müalicə almayan 33 xəstədən 3-də (9,1%) vitamin B12 çatışmazlığı var idi. Metforminlə müalicə olunan 33 nəfər ŞD2 xəstədən 3-də (9,1%) B12 vitamin çatışmazlığı var idi. Metformin almayan ŞD2 xəstələrinin 33-dən 30 nəfərində (90,9%) B12 vitamin çatışmazlığı yox idi. “Fişerin dəqiq metodu” nun köməyi ilə aparılan statistik təhlil zamanı metformin ilə müalicə zamanı B12 vitamini çatışmazlığının rastgəlmə tezlikləri arasında statistik əhəmiyyəti aşkar edilmişdir ($p< 0,01$). ŞD2 qrupunda metforminlə müalicə zamanı vitamin B12 çatışmazlığını tapmaq şansı 0,385 idi. Eyni qrupda metformin terapiyası olmadıqda vitamin B12 çatışmazlığını aşkar etmək şansı daha aşağı olub və 0,100-ə bərabər idi. Şansların nisbəti, yəni ŞD2-nin metforminlə müalicəsi zamanı B12 vitamini çatışmazlığının aşkarlanması şansının, xəstənin qəbul etdiyi hipoxlikemik dərmanlar arasında metformin olmadıqda aşkarlanma şansına nisbəti 3.846- ya bərabər idi. Bu zaman şanslar nisbətinin (S) standart səhvi 0,650, həmçinin, 95% etibarlıq intervalının (CI) aşağı həddi 1.007 və 95% etibarlıq intervalının (CI) yuxarı həddi 13.741 idi.

Yəni, ŞD2-ni metforminlə müalicə edərkən B12 vitamini çatışmazlığının olma şansı, bu cür müalicənin olmaması ilə müqayisədə təxminən dörd dəfə (3,846 dəfə) yüksəkdir. Şansların nisbəti statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p<0.05$), yəni tədqiqatımızın nəticələri metformin müalicəsinin ŞD2 olan xəstələrdə B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amili olduğunu sübut etdi.

Alınan nəticələr B12 vitamini çatışmazlığının inkişafında metforminin rolunu göstərən çoxsaylı tədqiqatların nəticələri ilə tamamilə uyğundur.

İşin növbəti mərhələsində metforminlə müalicə olunan ŞD2 qrupuna daxil olan 90 xəstənin tədqiqinin nəticələri təhlil edilmişdir.

Qrupda 44 qadın (48,9%) və 46 kişi (51,1%) olub.

66 nəfərin (73,3%) qan zərdabında B12 vitamininin miqdarı normal idi (>221 pmol/l). 24 nəfərdə (26,7%) B12 vitamin səviyyəsi 221 pmol/l və ya daha az idi, yəni B12 vitamin çatışmazlığı var idi. Bu halların arasında B12 vitamininin mütləq çatışmazlığı (<149 pmol/l) 7 nəfərdə (7,8%), nisbi çatışmazlıq isə ŞD2 olan 17 xəstədə (18,9%) mövcud olmuşdur. Nisbi çatışmazlıq “sərhəd vəziyyəti” adlanır və plazma B12 səviyyələrinin 149 pmol/L ilə 221 pmol/L arasında olması ilə xarakterizə olunur.

Tədqiq olunanların yaşı 42 ilə 76 arasında idi. Orta yaş $62,1 \pm 9,14$ il, xəstələrin boyu 155 sm-dən 178 sm-ə qədər, bədən çəkisi 63 kq-dan 110 kq-a qədər, minimum BKİ $25,3$ kq/m², maksimum isə $40,7$ kq/m² idi.

Orta boy: $166,4 \pm 6,54$ sm, orta bədən çəkisi $86,3 \pm 10,95$ kq və orta bədən kütlə indeksi $31,1 \pm 3,56$ kq/m² idi.

ÜST tövsiyələrinə uyğun BKİ göstəricilərinin qiymətləndirilməsi zamanı, müayinə edilənlərin heç birinin normal bədən çəkisinin olmadığı, yəni, 40 nəfərin (44,4%) BKİ-nin $25,0$ kq/m²-dən $29,9$ kq/m²-ə arasında artıq çəkisinin olduğu, 50 nəfərdə (55,6%) isə piylənmənin olması məlum olmuşdur. SAT 100 mmHg ilə 200 mmHg arasında dəyişirdi (orta hesabla $135,4 \pm 19,49$ mmHg). Minimum DAT 60 mmHg idi, maksimal isə 110 mmHg idi (orta hesabla $83,9 \pm 13,70$ mmHg). Arterial hipertenziya 51 xəstədə və ya xəstələrin 56,7%-də olmuşdur. Qrupda diabetə nəzarət səviyyəsi ($A1c \pm 8,7-2,13\%$) pis idi, bu, tədqiqatın dizaynı ilə əlaqədar ola bilər, çünki müayinəyə gələn xəstələr vəziyyətlərinin pis olması ilə bağlı məcburi vəziyyətdə özəl tibb mərkəzinə gələnlər idi, yəni, müraciət zamanı çox yaxşı vəziyyətdə deyildilər.

Qrupun formalaşdırılması meyarlarına uyğun olaraq böyrəklərin funksional vəziyyətinin göstəriciləri normal (kreatinin $0,75 \pm 0,14$ mq/dl, GFR EPI-CKD $92,3 \pm 16,19$ ml/dəq/1,73 m²), qaraciyərin funksional vəziyyətinin göstəriciləri isə aşağıdakı kimi idi: AST- $29,7 \pm 8,18$ U/l; AST: $30,6 \pm 1,14$ U/l.

Metforminin gündəlik dozası 500 mq ilə 3000 mq arasında dəyişir. Metformin dozası orta hesabla $1922,2 \pm 543,2$ mq olmuşdur.

Gündəlik 2000 mq-dan az dozada metformin qəbul edən ŞD2 xəstələrinin alt qrupunda B12 vitamininin orta dəyəri $380,8 \pm 115,27$ pmol/l təşkil etmişdir. Metformin ilə gündəlik 2000 mq və ya daha çox dozada müalicə alan ŞD2 xəstələrinin alt qrupunda B12 vitamininin orta dəyəri $251,6 \pm 119,95$ pmol/l təşkil etmişdir. Orta göstəricilər arasındakı fərqlər statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0.001$).

Metforminlə gündə 2000 mq-dan az dozada müalicə alan 55 xəstədən 5-də (9,1%) vitamin B12 çatışmazlığı var idi. 2000 mq/gündən az dozada metformin qəbul edən 50 xəstədə (90,9%) isə B12 vitamin çatışmazlığı yox idi. Gündəlik 2000 mq və ya daha çox dozada metformin qəbul edən ŞD2 olan 35 xəstədən 19-da (34.5%) vitamin B12 çatışmazlığı var idi, 16-da (45.7%) isə yox idi. Metforminlə gündə 2000 mq-dan az və 2000 mq və ya daha çox dozada müalicə zamanı B12 vitamini çatışmazlığı hallarının "Fisher dəqiq üsulu" ilə statistik təhlili zamanı, statistik əhəmiyyətli fərqlər aşkar edilmişdir ($p < 0.00001$).

Metforminin gündəlik 2000 mq və ya daha çox dozada qəbulu zamanı ŞD2 qrupunda vitamin B12 çatışmazlığının aşkarlanması şansı 1,188 idi. Eyni qrupda, 2000 mq-dan az gündəlik dozada metformin ilə müalicə edildikdə B12 vitamini çatışmazlığının tapılma şansı daha aşağı idi və 0,100-ə bərabər idi. Şansların nisbəti (OR), yəni, ŞD2-ni 2000 mq və ya daha çox gündəlik dozada metforminlə müalicə edərkən və ya 2000 mq-dan az gündəlik dozada metformin ilə müalicə edərkən B12 vitamini çatışmazlığının aşkar edilməsi şanslarının nisbəti 11.875-ə bərabərdir. Bu halda şansların nisbətinin standart xətası (S) 0,579-a bərabərdir. Həmçinin, 95% etibarlıq intervalının (CI) aşağı həddi 3,818 və 95% etibarlıq intervalının (CI) yuxarı həddi 36,932 olmuşdur.

ŞD2-ni 2000 mq və ya daha çox gündəlik dozada metforminlə müalicə edərkən B12 vitamini çatışmazlığının yaranma şansı, 2000 mq/gündən az dozada müalicə ilə müqayisədə demək olar ki, 12 dəfə yüksəkdir. Şansların nisbəti statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0,05$), yəni tədqiqatımızın nəticələri yüksək dozada metforminin

(gündə 2000 mq və ya daha çox) ŞD2 olan xəstələrdə B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amili olduğunu sübut etdi.

Aldığımız nəticələr metforminin dozası ilə vitamin B12 çatışmazlığı arasında əlaqənin əvvəlki məlumatlara uyğun olduğunu göstərir. Qeyd etmək lazımdır ki, Ahmed M. A və b., öz tədqiqatında 2000 mq və ya daha çox metforminin gündəlik dozasını risk amili kimi göstərmişdir. Bu da bizim nəticələr ilə üst-üstə düşür.

Tədqiqatımızda metforminlə müalicə müddətinin şəkərli diabet tip 2 xəstələrində B12 vitamini çatışmazlığının inkişafına təsiri öyrənilmişdir. Metforminlə müalicə olunan 90 nəfər ŞD2 xəstəsinin məlumatları yenidən təhlil edildi.

Metforminlə 5 il və ya daha çox müalicə alan 62 xəstənin 21-də (33,9%) vitamin B12 çatışmazlığı var idi, 41-də (66,1%) isə yox idi. Metforminlə 5 ildən az müddətə müalicə olunan 28 nəfər ŞD2 xəstənin 3-də (10,7%) B12 vitamini çatışmazlığı var idi. 25 nəfərdə (89,3%) B12 vitamini çatışmazlığı yox idi. ŞD2 üçün metformin ilə 5 ildən az müalicə müddəti və bu dərmanla 5 il və ya daha çox müalicə müddəti ilə B12 vitamini çatışmazlığının rastgəlmə tezlikləri arasındakı fərqlərinin statistik təhlili "Fisher's exact method" ilə aparılmış və fərqlərin statistik əhəmiyyətinin olması göstərmişdir. ($p < 0,05$).

ŞD2-ni metforminlə 5 il və ya daha çox müddətdə müalicəsi zamanı B12 vitamini çatışmazlığının tapılma şansı 0,512 idi. Eyni qrupda ŞD2-nin metforminlə müalicə müddətinin 5 ildən az olması zamanı B12 vitamini çatışmazlığının tapılma şansı 0,120 idi. Şansların nisbəti (OR), yəni, ŞD2-nin 5 il və ya daha çox müddətdə metformin ilə müalicəsi zamanı B12 vitamini çatışmazlığının tapılma ehtimalının, metformin ilə müalicə müddəti 5 ildən az olan ŞD2 xəstələrində birinin tapılma ehtimalının nisbəti 4,268-ə bərabər idi. Bu zaman şansların nisbətinin (S) standart səhvi 0,667-ə bərabər idi, həmçinin, 95% etimad intervalının (CI) aşağı həddi 1.154 və 95% etimad intervalının (CI) yuxarı həddi 15.787 idi. Şansların nisbəti (OR) statistik cəhətdən əhəmiyyətli idi ($p < 0,05$).

Beləliklə, metforminlə 5 il və ya daha çox müalicə müddəti B12 vitamini çatışmazlığı riskini 4,268 dəfə artırır. B12 vitamini

çatışmazlığının inkişafı üçün metforminlə müalicə müddətinin əhəmiyyəti haqqında məlumatlarımız ədəbiyyat məlumatları ilə yaxşı uyğun gəlir.

NƏTİCƏLƏR

1. Karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayan qrupda B12 vitaminin orta səviyyələri ($M \pm SD$) $401,6 \pm 138,06$ pmol/l, prediabet qrupunda B12 vitaminin orta səviyyələri $364,7 \pm 149,68$ pmol/l və şəkərli diabet tip 2 xəstələrində B12 vitamininin orta səviyyələrinin statistik əhəmiyyətli ($p < 0,01$) aşağı olması ($337,7 \pm 129,84$ pmol/l) ilə B12 vitamini çatışmazlığı karbohidrat metabolizması pozulmayanların 13,6%-də, prediabeti olanların 16,7%-də və şəkərli diabet tip 2 xəstələrin 22,8%-də aşkar edilmişdir [3].

- Mütləq vitamin B12 çatışmazlığı karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayan şəxslərin 5,1%-də ($n=59$), prediabet qrupunda olanların 4,2%-də ($n=24$) və tip 2 diabetli xəstələrin 6,5%-də baş vermişdir [3].
- Nisbi vitamin B12 çatışmazlığı karbohidrat mübadiləsi pozulması olmayan şəxslərin 8,5%-də, prediabet qrupunda olanların 12,5%-də və şəkərli diabet tip 2 xəstələrin 16,3%-də baş vermişdir [3].

2. Şansların nisbətinin tədqiqi vitamin B12 çatışmazlığının inkişafı üçün risk amili kimi karbohidrat mübadiləsi pozulması ($p > 0,05$) və şəkərli diabet tip 2-nin rolunu ($p > 0,05$) aşkar etməmişdir [4].

3. Karbohidrat mübadiləsi pozulması olmadıqda, həmçinin, prediabet və şəkərli diabet tip 2 zamanı cins, piylənmə və arterial hipertenziyanın B12 çatışmazlığının inkişaf riskinə təsiri olmamışdır. Yaşın 65 və daha çox olması şəkərli diabet tip 2 xəstələrində B12 vitamini çatışmazlığının inkişafının risk amili kimi nəzərdə tutulmalıdır ($p < 0,05$). Yaşın 65-dən az olması isə şəkərli diabet tip 2 xəstələrində B12 vitamini çatışmazlığının inkişafından qorunma amilidir (qoruyur) ($p < 0,05$).

4. Şəkərli diabet tip 2 zamanı metforminin qəbulu bu dərmanı qəbul etməyən qrupla müqayisədə vitamin B12 çatışmazlığının inkişaf riskini ($p < 0,05$) 6,5 dəfə artırır. Şəkərli diabet tip 2 ilə xəstələnmə

müddəti və qlükoza nəzarətin vəziyyəti B12 vitamini çatışmazlığının inkişafına təsir göstərmir [5].

5. Metforminlə müalicə olunan şəkərli diabet tip 2 xəstələrdə preparatın 5 il və ya daha çox istifadə müddəti, həmçinin preparatın gündə 2000 mq və ya daha çox dozası B12 vitamini çatışmazlığının inkişafı üçün risk amilləridir ($p < 0,05$) və bu riski müvafiq olaraq 4,9 və 8,9 dəfə artırır [5].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Karbohidrat mübadiləsi pozulması olmadığı zaman 13,6% hallarda B12 vitamini çatışmazlığı aşkar edildiyinə görə, risk amilləri və B12 vitamin çatışmazlığı simptomları olan şəxslərdə plazmada B12 vitamininin səviyyəsini yoxlamaqla skrining aparmaq lazımdır;
2. Prediabetli insanlarda B12 vitamini çatışmazlığının yüksək olması (16,7%), xüsusilə, metforminlə müalicə alanlarda bu vitaminin səviyyəsinin yoxlanılması ilə skriningin aparılmasını tələb edir.
3. Şəkərli diabet tip 2 zamanı, xüsusilə, yaşı 65 və yuxarı olan insanlarda vitamin B12 səviyyəsinin periodik yoxlanılması məqsədəuyğundur.
4. Şəkərli diabet tip 2 xəstələrinin metforminlə müalicəsi zamanı, xüsusən də, dərmanı 2000 mq və ya daha çox dozada qəbul edən xəstələrdə vitamin B12 səviyyəsinin mütləq monitorinqini nəzərə almaq lazımdır.
5. Metformin ilə 5 il və ya daha çox müalicə müddəti B12 vitamini çatışmazlığının inkişafına gətirir və qanda onun konsentrasiyasının vaxtaşırı monitorinqini tələb edir.

DİSSERTASININ MÖVZUSUNDA NƏŞR EDİLMİŞ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI

1. Гусейнова, А.Р., Мирзазаде, В.А. Витамин В12 и его физиологическое значение // - Bakı: Azərbaycan Metabolizm Jurnalı. - 2018, №2, - s. 10-15
2. Гусейнова, А.Р., Мирзазаде В.А. Дефицит витамина В12 и ассоциированные с ним заболевания //- Bakı: Azərbaycan Metabolizm Jurnalı. - 2019, №1, - s. 21-33
3. Гусейнова, А.Р. Частота встречаемости абсолютной и относительной недостаточности витамина В12 у людей без нарушения углеводного обмена, лиц с предиабетом, и у больных сахарным диабетом типа 2 //- Украина: Вестник проблем биологии и медицины. - 2020, выпуск 1, -с. 124-128
4. Гусейнова, А.Р. Наличие и отсутствие нарушений углеводного обмена как фактор влияния на развитие недостаточности витамина В12 //- РФ: Пермский медицинский журнал. 2020, выпуск 4, - с. 5-10
5. Гусейнова, А.Р. Метформин и недостаточность витамина В12 у больных сахарным диабетом типа 2 в Азербайджане // - Bakı:Azərbaycan Metabolizm Jurnalı, -2021, cild 18, №2, -s.66
6. Huseynova, A.R. Vitamin B12 in healthy and prediabetic people in Azerbaijan // LESS journal-Laporoscopic Endoscopic Surgical Science, p.146. 5th International Bariatric Metabolic Surgical Congress. - May - 2019
7. Huseynova A.R, Mirzazada, V.A. Vitamin B12 Deficiency in Diabetes Mellitus in Azerbaijan // Abstract Book, The 4th World Congress on Clinical Trials in Diabetes,: - Amsterdam-2019 -p. 8
8. Huseynova, A.R. Şəkərli diabet tip 2 xəstələrində B12 vitamin çatışmazlığının yaranmasına metforminlə müalicənin təsiri // Azərbaycan Metabolizm Jurnalı. - Bakı 2020, №1, - s.29
9. Hüseynova, A.R. B12 vitamin çatışmazlığının rastgəlmə tezliyinə yaşın təsiri // Əziz Məmmədkərim oğlu Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş, elmi-praktiki konfransın məcmuəsi: - Bakı, - 2021,- s.24

İXTİSARLARIN SİYAHISI

IDF- Beynəlxalq Diabet Federasiyası

ŞD2- şəkərli diabet tip 2

A1c- qlikohemoqlabin

BKİ- Bədən Kütlə İndeksi

SAT- sistolik arterial təzyiq

DAT- diastolik arterial təzyiq

KMP- karbohidrat mübadiləsinin pozulması

Dissertasiyanın müdafiəsi _____ 2024-cü il tarixində saat ____ Əziz Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən FD 2.11 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ1012, Bakı ş., Müzəffər Həsənov küç. 35

Dissertasiya ilə Əziz Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları <http://www.adhti.edu.az> rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat _____ 2024-cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: _____ 2024

Kağızın formatı: 60 x 84 1/16 (A5)

Həcm: 39621

Tiraj: 30