TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK BİREYLERDE VİTAMİN D DÜZEYİNİN GLİSEMİK KONTROLE ETKİSİ

Dr. Fatma ÖZDEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rıfat EMRAL

ANKARA
2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK BİREYLERDE VİTAMİN D DÜZEYİNİN GLİSEMİK KONTROLE ETKİSİ

Dr. Fatma ÖZDEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Rıfat EMRAL

ANKARA
2019

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Fatma Özdemir	**Sınav tarihi:** 11 /12/ 2019
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Rıfat EMRAL	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: Diyabetik Bireylerde Vitamin D Düzeyinin Glisemik Kontrole Etkisi			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1	☒ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Prof.Dr.Rıfat EMRAL
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Prof.Dr.Mustafa ŞAHİN
Jüri Üyesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Doç.Dr.Uğur ÜNLÜTÜRK
Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalanarak mesleki gelişimime katkıda bulunduğum Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' nın saygıdeğer öğretim üyelerine; beni tez öğrencisi olarak kabul eden, mesleki ve bilimsel katkılarının yanısıra kendimi geliştirmemde de büyük katkıları olan tez danışmanım Prof. Dr. Rıfat Emral' a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık hayatım boyunca yol gösterici olan, tez çalışma sürecimde bilimsel desteğinin yanısıra manevi desteğini de esirgemeyen, benim için kurtarıcı olan değerli uzmanım Uzm. Dr Asena Gökçay Canpolat' a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca fikir alışverişinde bulunduğum, her zaman yanımda olan dostlarım Dr. Dilara Dönmez Güler, Dr. Hasan Selim Güler, Dr. Zehra Karaman, Dr. Özge Kındap ve Dr. Özden Özer, Uzm. Dr. Şahin Eyüpoğlu ve Tuba Güçlü başta olmak üzere tüm değerli arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tüm asistanlık hayatım boyunca birlikte çalıştığım, her an mesleki deneyimlerinden faydalandığım değerli uzmanlarıma, bu yolda beraber yürüdüğümüz tüm asistan arkadaşlarıma, ekip olarak çalıştığımız tüm hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hissettiğim, bu süreçte en az benim kadar emeği olan canım anne ve babama, çocukluğumdan bugüne hep kolum kanadım olan, sadece kan bağı değil can bağımın da olduğu ablam ve erkek kardeşime, manevi desteklerini hiç esirgemeyen eniştem Şahin Karçığa ve Feride Özdemir' e, varlıklarıyla hayatıma mutluluk katan canlarım Zeynep ve Egemen Karçığa' ya sevgilerimi ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma ÖZDEMİR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY ii

TEŞEKKÜR iii

İÇİNDEKİLER iv

SİMGELER VE KISALTMALAR vi

TABLOLAR ve ŞEKİL DİZİNİ viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. Diabetes Mellitus Tanımı 3

2.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi 3

2.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri 5

2.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırması 7

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus 7

2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus 8

2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus 9

2.4.4. Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Tipleri 9

2.5. Diabetes Mellitus Tedavisi ve Koruması 9

2.6. Diyabetik Hastalarda Glisemik Hedefler 10

2.7. Vitamin D 10

2.7.1. Vitamin D Kaynakları ve İhtiyacı 11

2.7.2. Vitamin D Sentezi ve Metabolizması 12

2.7.3. Vitamin D Durumu 12

2.7.4. Vitamin D Eksikliği ve Klinik Bulguları 13

2.7.5. Vitamin D Tarama Grupları 15

2.7.6. Vitamin D Eksikliği Olanlarda Tedavi 16

2.7.7. Vitamin D Fonksiyonları ve Etki Mekanizmaları 17

2.7.8. Vitamin D ve Kardiyovasküler Sistem 18

2.7.9. Vitamin D ve Obezite 19

2.7.10. Vitamin D ve İnsulin Direnci 19

2.7.11. Vitamin D ve Diyabet 20

3. GEREÇ VE YÖNTEM 23

3.1. İstatistiksel Analiz 24

4. BULGULAR 27

5. TARTIŞMA 38

6.SONUÇ 47

6.1. Çalışmamızın Kısıtlılıkları 48

ÖZET 49

ABSTRACT 51

7. KAYNAKLAR 53

8) EKLER 62

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ	:	Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri
ADA	:	Amerikan Diyabet Derneği
AKS	:	Akut koroner sendrom
APG	:	Açlık plazma glukozu
AKŞ	:	Açlık kan şekeri
ARB	:	Anjiotensin reseptör blokerleri
ASKVH	:	Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
BAG	:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı
cAMP	:	Siklik adenozin monofosfat
CRP	:	C reaktif protein
DASH	:	Hipertansiyonu durduran diyetsel yaklaşım
DKA	:	Diyabetik ketoasidoz
DPP4	:	Dipeptidil peptidaz 4
DPP4İ	:	Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri
GDM	:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	:	Glomeruler filtrasyon hızı
GİS	:	Gastrointestinal sistem
GLP-1 RA	:	Glukagon benzeri peptid 1 reseptör agonisti
GLP-1	:	Glukagon benzeri peptid 1
HbA1c	:	Glikozillenmiş hemoglobin A 1c
HDL-K	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
IDF	:	Uluslararası Diyabet Fedarasyonu
IL	:	İnterlökin
İBH	:	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
İg	:	İmmünglobilin

KBH	**:**	Kronik böbrek hastalığı
KH	**:**	Karbonhidrat
KVH	**:**	Kardiyovasküler hastalık
KVH	**:**	Kardiyovasküler hastalık
LADA	**:**	Latent otoimmün diyabet
LDL-K	:	Düşük dansiteli lipoprotein
MI	**:**	Miyokard infarktüsü
OGTT	**:**	Oral glukoz tolerans testi
PAH	**:**	Periferik arteriyel hastalık
PCOS	**:**	Polikistik Over Sendromu
PPAR	**:**	Peroksizom proliferatif aktifleştirici faktör
PPG	**:**	Postprandiyal plazma glukozu
PTH	**:**	Parathormon
RA	**:**	Romatoid artrit
RAAS	**:**	Renin anjiotensin aldesteron sistemi
SDBH	**:**	Son dönem böbrek hastalığı
SGLT2	**:**	Sodyum glukoz kotransporter 2
SGLT2İ	**:**	Sodyum glukoz kotransporter 2 inhibitörleri
TKŞ	**:**	Tokluk kan şekeri
YRG	**:**	Yüksek riskli grup
1,25 (OH)2 Vitamin D	**:**	1,25 dihidroksi Vitamin D
24,25 (OH)2 Vitamin D	**:**	24,25 dihidroksi Vitamin D
25 (OH) Vitamin D	**:**	25 hidroksi Vitamin D

TABLOLAR ve ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. HbA1c düzeyleri ile Vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyonun saçılım grafiği 27

Tablo 1. Vitamin D düzeyi 30 µg/L' den az olan Grup A ile 30 µg/L ve üzerinde olan Grup B ' deki olguların demografik ve klinik özellikleri 29

Tablo 2. Vitamin D düzeyi 30 µg/L' den az olan Grup A ile 30 µg/L ve üzerinde olan Grup B' deki olguların başlangıç biyokimyasal ölçümleri 30

Tablo 3. Vitamin D düzeyi 20 µg/L' den az (Grup C), 20-29,99 µg/L arasında (Grup D) ve ≥30 µg/L olan (Grup E) gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri 31

Tablo 4. Vitamin D düzeyi 20 µg/L' den az (Grup C), 20-29,99 µg/L arasında (GrupD) ve ≥30 µg/L olan (Grup E) gruplara göre olguların başlangıç biyokimyasal ölçümleri 32

Tablo 5. Ağırlıklandırılmış ortalamalara göre hesaplanan başlangıç Vitamin D ölçümlerine ilişkin çeyreklikler 33

Tablo 6. Ağırlıklandırılmış ortalamalar kullanılarak hesaplanan başlangıç Vitamin D ölçümlerine ilişkin çeyrekliklere göre olguların demografik ve klinik özellikleri 34

Tablo 7. Ağırlıklandırılmış ortalamalar kullanılarak hesaplanan başlangıç Vitamin D ölçümlerine ilişkin çeyrekliklere göre olguların başlangıç biyokimyasal ölçümleri 36

Tablo 8. Replasman tedavisi alan olgular içerisinde replasman öncesi ve sonrası antropometrik ve laboratuvar ölçümleri ile diğer klinik özellikler 37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) tüm dünyada ve Türkiye' de görülme sıklığı giderek artan, mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Vitamin D ise kemik sağlığı ve kalsiyum fosfor metabolizmasında görevli steroid yapıda bir hormondur. Ancak D vitamininin hücre içi etkilerinin kısmi olarak aydınlatılması ile sadece kemik üzerine değil, iskelet dışı sistemler üzerine de etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu etkilerden birisi; insulin direnci ve diyabet gelişimi üzerine olan etkisidir. Günümüzde bu konuda çok sayıda çalışma yapılmış olup, mekanizmaları tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Vitamin D, nükleer peroksizom proliferatif aktifleştirici faktör (PPAR) aracılığı ile insülin duyarlılığında artış sağlar, beta hücrelerinin insülin sentezini ve proinsülinin insüline dönüşümünü artırır. Aynı zamanda Vitamin D' ye bağımlı etki gösteren kalbindin aracılığı ile insülin sekresyonunu düzenler, beta hücrelerini apoptozisden korur. Vitamin D direkt ve indirekt yol ile sistemik inflamasyonun etkisini azaltarak diyabet gelişimin riskini azaltıcı rol oynayabilir. İnsülin sekrete eden hücrelerdeki VDR reseptörleri aracılığı ile insülin sentezini sağlar ve insülin reseptör sayısını artırabilir. Dolayısı ile VDR genlerinde polimorfizm veya VDBP geninde mutasyon gelişmesi diyabet patofizyolojisinde rol oynayabilir.

Vitamin D eksikliği insülin duyarlılığını ve pankreas beta hücrelerinin fonksiyonunu etkileyerek Tip 2 DM gelişiminde rol oynayabilir. Aynı zamanda immünmodülatör etkileri ile Tip 1 DM patogenezinde de rol oynayabilir. Vitamin D düşüklüğü metabolik sendrom gelişim riskini de artırabilir. D vitamini düşüklüğünde serum PTH düzeylerinin artması ile de insülin direnci gelişebilir.

Günümüzde Vitamin D' nin insülin direnci ve diyabet gelişiminde rolünü gösteren çalışmalar mevcut olup, glisemik regülasyon üzerine olan etkileri hala merak konusu olmaya devam etmektedir. D Vitamini eksikliğinin glisemik regülasyonda bozulmaya neden olabileceği düşünülmekle birlikte, bu konuda fikir birliğine varılamamıştır. Aynı zamanda D vitamininin diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişimi üzerine de etkisi

olduğu düşünülmektedir. Kan şekeri regülasyonu bozulmuş diyabetik bireylerin Vitamin D eksikliği açısından da değerlendirilmesi glisemik regülasyonlarını sağlamada önem arz edebilir. Vitamin D eksikliği olanlarda daha iyi glisemik profil sağlamak için Vitamin D replasmanı yapılması akla gelen fikirlerden olabilir, ancak bu konu henüz aydınlatılabilmiş değildir. Bazı çalışmalarda D vitamini alan bireylerin glisemik parametrelerinde düzelme gözlenirken, bazılarında fark saptanmamıştır. Serum 25(OH) Vitamin D düzeyinin <20 ng/ml (µg/L) olması Vitamin D eksikliği, 20-30 ng/ml (µg/L) olması Vitamin D yetersizliği, 30-100 ng/ml (µg/L)arasında olması yeterli Vitamin D düzeyleri olarak kabul edilmekte olup, bu sınırlar iskelet sistemi üzerine olan etkilerini göstermesi için gereklidir. İskelet dışı fonksiyonları için normal kabul edilmesi gereken Vitamin D düzeyleri de günümüzde netlik kazanmamış olup, merak edilen konulardan birisidir.

Günümüzde diyabetin birincil korumasında yüksek riskli bireylerde yaşam tarzı değişikliği umut vadeden bir stratejidir. Vitamin D' nin insülin direnci ve diyabet gelişimi üzerine etkisi düşünüldüğünde, yüksek riskli bireylerde Vitamin D düzeylerinin ölçülerek, varsa eksikliğin uygun şekilde giderilmesi, diyabetin önlenmesi ve tedavisinde değerlendirilebilecek yaklaşımlardan birisi olabilir. Yine yaşam tarzı değişikliği ve uygun medikal tedaviye rağmen yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalarda Vitamin D eksikliği olabileceği düşünülmelidir.

Sonuç olarak Vitamin D' nin diyabet gelişimi üzerine önemli etkileri mevcuttur ve Vitamin D eksikliğinin giderilmesinin glisemik regülasyonu nasıl etkilediği bilinmemektedir. Biz de bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından 01.01.2005 - 30.04.2019 tarihleri arasında takip edilen diyabetik hastalarda, Vitamin D düzeylerinin glisemik kontrolün sağlanmasında etkisini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus Tanımı

Diabetes mellitus; insülin eksikliği veya insülinin dokulara etkisindeki defektler sonucunda gelişen, organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, akut komplikasyonları ile hayatı tehtid eden, kronik dönemde retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler hasar verici etkisi olan multifaktöriyel bir hastalıktır [1, 2].

Diyabet her bireyde farklı semptom ve bulgular göstermektedir. Diyabetik bireylerde poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri gibi klasik semptomların yanısıra bulanık görme, kilo kaybı, kaşıntı, inatçı enfeksiyonlar ve tekrarlayan mantar enfeksiyonları da gözlenebilir.

2.2. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diyabet içinde bulunduğumuz yüzyılın en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi, obezite ve fiziksel inaktivitenin artmasına bağlı olarak tüm dünyada prevalansı hızla artmaktadır [3]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre diyabet prevalansı 1980 yılında 108 milyondan, 2017 yılında 425 milyona yükselmiştir ve 2045 yılında 629 milyona ulaşması beklenmektedir [4]. Uluslararası Diyabet Fedarasyonu (IDF) verilerine göre 2017 yılında dünya genelinde 451 milyon (18-99 yaş arası) diyabetli birey olduğu, bu sayının 2045 yılına kadar 693 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir [5]. Buna rağmen diyabetli bireylerin %49,7’ sinin teşhis edilemediği düşünülmektedir. Diyabet prevalansı yaş, cinsiyet, coğrafik bölge ve sosyoekonomik düzeye göre farklılık göstermektedir. 2017 yılında diyabet prevalansı kadınlarda (%8,4) erkeklerden (%8,9) daha düşük olup, 2045 yılında her iki cinsiyette de %9,9’ a ulaşacağı tahmin edilmektedir. Diyabet prevalansı yüksek gelirli ülkelerde 75-79 yaş

grubunda, orta gelirli ülkelerde 60-74 yaş grubunda, düşük gelirli ülkelerde ise 55-64 yaş grubunda pik yapmaktadır. Kırsal alanda yaşayanlarda diyabet prevalansı daha fazladır. 2017 yılında 20-99 yaş aralığında bütün nedenlere bağlı ölümlerin % 9,9' u diyabete bağlı olarak gerçekleşmiştir. Diyabetli bireyler için yapılan sağlık harcamaları coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekte olup, toplam sağlık harcamalarının % 6-16' sını oluşturmaktadır [5, 6].

Ülkemizde diyabet görülme oranı beklenenin çok üstünde artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, Türkiye'de 2000 yılında yaklaşık 3 milyon olan diyabetli sayısının 2030 yılında 6,5 milyona ulaşacağını tahmin etmiş, ancak 2014 yılında tahmin edilen bu değer aşılmıştır [1]. 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-1) çalışması sonuçlarına göre Tip 2 DM prevalansı %7,2 bulunmuştur [7]. TURDEP-2 çalışmasında ise 20 yaş üzerinde olan 26499 kişi incelenmiş; diyabet prevelansı %16,3, prediyabet prevalansı %30,8'e yükselmiştir ve hastaların %45,5' i hastalıklarının varlığından haberdar değildir. TURDEP-2 sonuçlarına göre diyabet kadınlarda erkeklerden, kentsel bölgede yaşayanlarda kırsalda yaşayanlardan daha sık görülmektedir. TURDEP-2 çalışmasında ortaya çıkan çarpıcı sonuçlardan birisi de ülkemiz nüfusunun %68,7'sinin obez veya fazla kilolu olarak sınıflandırılmasıdır [8]. Ülkemizde diyabet ve neden olduğu sorunlar için yapılan harcamalar, sağlığa yapılan harcamaların % 23' ünü oluşturmaktadır.

Diyabet prevalansının hızla artması, diyabete bağlı ölümler ve diyabet ile mücadele için yapılan sağlık harcamaları tüm dünyada ve ülkemizde sağlık sistemi üzerine önemli sosyal ve finansal bir yük oluşturmaktadır. Diyabetli bireylerin doğrudan takip ve tedavi maliyetlerinin yanısıra, bireyin iş verimliliğinde azalma, yaşam süresinde kısalma ve hasta yakınlarının meşguliyetinden kaynaklanan dolaylı maliyetlerin de göz ününde bulundurulması gerekir. Mevcut ve gelecekteki diyabet yükünün doğru tahmin edilmesi; sağlık kaynaklarını tahsis etmek ve riskleri azaltmaya yönelik stratejileri geliştirmek açısından önem arz etmektedir.

2.3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarının tanı ve sınıflamasında zaman içerisinde önemli değişiklikler yapılmıştır. En son güncellenen 2019 ADA (Amerikan Diyabet Derneği) tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1) En az 8 saat açlık sonrası sabah ölçülen açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L)
2) 75 gram glukoz ile yapılan oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saatte ölçülen plazma glukozu (PG) ≥200 mg/dl (11,1 mmol/L)
3) Standardize metodlarla ölçülen HbA1c ≥ %6,5 (48 mmol/mol)
4) Klasik diyabet semptomları ile birlikte rastgele bir zamanda ölçülen PG ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L)

Yukarıda belirtilen kriterlerden aynı anda ikisini sağlayanlara doğrudan, birini sağlayanlara ise yeni örnek alınarak test doğrulandıktan sonra diyabet tanısı konulabilir. Ancak çok ağır diyabet semptomları bulunanlar bireylerde doğrulama için beklemeye gerek yoktur. Diyabet tanısı için iki farklı test yapıldı ve farklı sonuçlar saptandıysa, anlamlı sonuç veren test tekrarlanarak diyabet tanısı netleştirilebilir [9].

Kan şekeri normalden yüksek olan ancak diyabet tanı kriterlerini karşılamayan hastalar prediyabet kabul edilir. Bunlar:

- İzole bozulmuş açlık glukozu (BAG): APG 100-125 mg/dl ve 2. Saat PG <140 mg/dl
- İzole bozulmuş glukoz toleransı (BGT): 2. saat PG 140-199 mg/dl ve APG <100 mg/dl
- Kombine BAG + BGT: APG 100-125 mg/dl ve 2. saat PG 140-199 mg/dl arasında
- 75 gram OGTT sonrası 2. saat PG 140-199 mg/dl
- Yüksek riskli grup (YRG): HbA1c % 5,7-6,4 arasında olan bireylerdir.

Prediyabetik hastalarda diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır [10]. Özellikle diyabet açısından YRG kategorisinde olan bireyler aşikar diyabet gelişmesine daha yakındırlar ve bu grup diyabet önleme çalışmalarına mutlaka dahil edilmelidir.

Diyabetin sınıflaması her zaman mümkün olmasa da, tarama programları ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmeden diyabet tanısını koymak hastaların hayat kalitesini artırabilir. Bu yüzden diyabet riski yüksek olan bireyler tarama programlarına dahil edilmelidir. Buna göre;

1) >45 yaş bireylerin 3 yılda bir APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.

2) Diyabet semptomları olmayıp, vücut kitle indeksi (VKİ) ≥25 kg/m² olan bireylerden aşağıda belirtilen risk faktörlerine sahip olanlar daha genç yaşlarda ve daha sık (yılda bir defa) diyabet tarama programlarına dahil edilmelidir.
   - Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet olanlar,
   - Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplar,
   - Kardiyovasküler hastalık (KVH) öyküsü bulunanlar,
   - Hipertansiyon saptananlar veya antihipertansif tedavi alanlar,
   - HDL-K düzeyi <35 mg/dl ve/veya trigliserid düzeyi >250 mg/dl olan dislipidemik bireyler,
   - Şiddetli obezite, akantozis nigrikans gibi insülin direncini gösteren klinik bulguları olanlar,
   - Koroner, periferik veya serebral vasküler patolojisi olanlar,
   - Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanısı olan kadınlar,
   - Fiziksel inaktif bireyler.

3) Prediyabet kabul edilen kişiler yıllık olarak taranmalıdır.

4) Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı olan veya makrozomik bebek doğuran kadınlar 3 yılda bir taranmalıdır.

Diyabet taramaları sonrası test sonuçları normal çıkarsa, 3 yılda bir tarama tekrarlanmalıdır ancak bu süre hastanın risk durumuna göre azaltılabilir [9].

2.4. Diabetes Mellitus Sınıflandırması

Tip 1 DM ve Tip 2 DM klinik semptom ve bulgularının, hastalık seyrinin kişiler arasında değişkenlik gösterdiği heterojen hastalıklardır. Bazı hastalarda diyabet sınıflaması net olarak yapılamayabilir.

2.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus otoimmün beta hücre hasarı ve mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Tip 1 DM hastalarının %90' ında çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, stres…) etkisi ile otoimmünite tetiklenir ve beta hücrelerinde progresif hasar görülür. Bu hastaların kanında adacık hücre antikorları pozitiftir. Bunlar endokrin pankreas hücrelerinin sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikorları ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikorlar, insülin otoantikorları, tirozin fosfataza karşı gelişen antikorlar ve adacık hücresi yüzey antikorlarına karşı meydana gelmiş antikorlardır [11]. Tip 1 DM hastalarının %10' unda ise otoimmünite dışında nedenlere bağlı olarak mutlak insülin eksikliği gözlenir ve bu grup otoimmün olmayan tip olarak isimlendirilir.

Tip 1 DM üç evreye ayrılmıştır [9]:

- Evre 1: Otoantikorlar aracılığı ile otoimmünite tetiklenmiştir ancak kan şekeri regülasyonu normaldir ve hastalar asemptomatiktir.
- Evre 2: Otoimmünite tetiklenmiş, kan şekeri regülasyonu bozulmaya başlamış, prediyabet kriterlerini karşılamaktadır ancak hastalar asemptomatikdirler.

- Evre 3: Hipergliseminin semptom ve bulguları mevcuttur, diyabet tanı kriterlerini karşılarlar.

Tip 1 DM hastalarında klinik semptomlar sağlam beta hücre oranı %20 civarına indikten sonra başlar [1]. Hiperglisemi semptom ve bulguları aniden ortaya çıkar, bu hastalar diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkındırlar. Tip 1 DM klinik olarak akut başladığı için, tanı esnasında HbA1c yüksek olmayabilir. Bu yüzden tanıda HbA1c yerine APG esas alınmalıdır [9].

Tip 1 DM genelde çocukluk ve adolesan dönemde ortaya çıkmaktadır. Ancak son yıllarda latent otoimmün diyabet (LADA) olarak isimlendirilen, daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen formuna da sık rastlanmaktadır [12].

Tip 1 DM hastaları genelde zayıf veya normal kilolu bireylerdir. Ancak son yıllarda fenotipik olarak Tip 2 DM' a benzeyen, obez kişilerde de Tip 1 DM görülmeye başlanmıştır ve bu grup 'Duble diyabet', 'Dual Diyabet', 'Hibrid diyabet' olarak isimlendirilmiştir [13].

2.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnflamasyon, metabolik stres, genetik gibi multifaktöriyel nedenlere bağlı olarak beta hücrelerinin insülin salınımında yetersizlik ve insülin direnci sonrasında gelişir. Tip 2 DM patofizyolojisinde hücre reseptör defekti nedeniyle periferik dokular insülin etkisinden yararlanamaz ve insülin direnci gelişir. İlerleyen dönemlerde ise pankreasın insülin salınımında azalma gözlenebilir. Genellikle kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür ancak genetiği tam olarak aydınlatılabilmiş değildir [9].

Tip 2 DM tüm diyabet vakalarının % 90-95' ini oluşturmaktadır. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Hastalar genelde 30 yaşından sonra tanı alırlar, hatta hiperglisemi yavaş geliştiği ve semptom vermediği için yıllarca teşhis edilemeyebilirler. Günümüzde çocukluk çağında da obezitenin

artması nedeniyle daha erken yaşlarda Tip 2 DM vakaları görülmeye başlamıştır [9, 14].

2.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelik öncesi açıkça belli olmayan, gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde tespit edilen, genellikle doğum ile birlikte düzelen diyabet çeşididir [9].

2.4.4. Diğer Nedenlere Bağlı Spesifik Diyabet Tipleri

Beta hücre disfonksiyonuna neden olan monogenik defektler MODY, neonatal diyabet gibi tüm diyabetik hastaların %5' inde görülebilen diyabet formlarına neden olabilir [9].

2.5. Diabetes Mellitus Tedavisi ve Koruması

Diyabet tanısı alan bireylerde hastalığın yönetimi ve tedavi başarısı için hastaya diyabet nedenleri, tedavi seçenekleri, beslenme ve egzersizin önemi, öz bakım, kan glikoz düzeylerinin takibi, tedavi uyumu, beklenmeyen durumlarla başa çıkma, komplikasyonları tanıma ve önleme gibi konularda eğitim verilmesi çok önemlidir. Diyabet tedavisinde kan şekeri kontrolünün yanı sıra, akut komplikasyon riskini azaltmak, uzun dönemde retinal, renal, nöral, kardiyak ve vasküler hasar verici etkilerinden korumak asıl hedef olmalıdır [15].

Diyabetli olgularda glisemik kontrol hedeflerine ulaşmak üzere kullanılabilecek tedavi yaklaşımları şunlardır [16]:

1) Yaşam tarzı değişiklikleri (bireyselleştirilmiş diyet tedavisi, egzersiz, ideal vücut ağırlığının sağlanması)

2) Medikal tedaviler

a) İnsülin dışı antihiperglisemik ilaçlar (Oral antidiyabetikler ve insulinomimetik ilaçlar)

b) İnsülinler ve insülin analogları

2.6. Diyabetik Hastalarda Glisemik Hedefler

HbA1c bireyin son 3 aylık kan şekerlerinin ortalamasını yansıtmaktadır ve standartize yöntemle bakılan HbA1c glisemik gidişatı takip etmede kullanılabilir. Diyabetik bireylerde tedavi etkinliğini değerlendirmede preprandiyal kapiller plazma glukozu 80-130 mg/dl, postprandiyal kapiller plazma glukozu <180 mg/dl, Hba1c < %7 olarak hedeflenmelidir[17]. Ancak diyabet süresi kısa, genç, kardiyovasküler hastalığı olmayan, yaşam beklentisi yüksek bireylerde HbA1c < %6,5 hedeflenerek daha sıkı glisemik kontrol yapılabilir. Diyabet süresi uzun, ileri yaş, çok sayıda komorbiditesi olan, diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları gelişen, şiddetli hipoglisemi öyküsü olan ve yaşam beklentisi kısa bireylerde HbA1c < %8 olarak hedeflenebilir [17].

HbA1c; glisemik hedeflere ulaşılan Tip 2 DM hastalarında yılda 2 defa, ulaşılamayanlarda veya tedavi değişikliği yapılanlarda ise yılda 4 defa bakılmalıdır. Gebelik, Tip 1 DM' lu bireylerde ise glisemik hedeflere ulaşılsa da daha sık kontrol edilmesi gerekir [17].

2.7. Vitamin D

Vitaminler besinler ile veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin maddeleri olmasına rağmen, D vitamini bir dokuda üretilerek dolaşıma verilen, diğer dokular üzerine geri dönüşümlü mekanizmalarla etkisi olan, vitaminden çok steroid yapıda bir hormon olarak değerlendirilmektedir [18]. Günümüzde D vitaminin sağlıklı kemik gelişimi ve kalsiyum dengesini sağlamanın yanı sıra,

birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğuna yönelik çalışmalar devam etmektedir.

2.7.1. Vitamin D Kaynakları ve İhtiyacı

Vitamin D besinlerde çok az miktarda bulunur. Somon balığı, uskumru, ton balığı, sardalya gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz D vitamini yönünden zengin gıdalar olmasına rağmen hiçbiri günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez [19]. Vitamin D' nin % 80-90 kadarı ultraviyole ışınların etkisi ile deride sentezlenir. Sentez için güneş ışınlarının direkt cilt ile teması gerekmektedir. Güneş koruyucu kullanımı, cam veya tül arkasından güneşlenme, kapalı giyinme gibi direkt teması önleyen faktörler D vitamini sentezine engel olmaktadır. Ülkemizin konumu göz önüne alınırsa D vitamini sentezi en çok Mayıs - Kasım ayları arasında gerçekleşir ve saat 10-15 arası en uygun zaman dilimidir. Ciltte hafif pembelik oluşturacak güneş ışığı maruziyetine minimal eritem dozu denir ve bu süre açık tenli bireylerde 10-15 dakika iken, koyu tenlilerde 1 saate kadar uzayabilir. Tüm vücutta hafif pembelik oluşturacak şekilde güneşlenme ile oral alınan 20000 İÜ vitamin D dozuna eşdeğer D vitamini sentezlenir. Sadece el, kol ve bacakların güneşe maruziyeti ile yaklaşık 3000 İÜ vitamin D sentezi sağlanır [20, 21].

19-70 yaş arası bireylerde kemik sağlığını korumak için önerilen D vitamini dozu 600 İÜ/gün iken, >70 yaş bireylerde 800 İÜ/gün önerilmektedir. Yaşlılarda veya Vitamin D eksikliği yönünden riskli bireylerde daha yüksek dozlar gerekebileceği için >65 yaş bireylere 800-1000 İÜ/gün Vitamin D önerilir. Gebelik ve emzirme döneminde Vitamin D ihtiyacı artmaktadır. Günlük güvenli D vitamini limiti 4000 İÜ' dir [21]. Verilen her 100 İÜ D vitamini serum 25(OH) Vitamin D düzeyini 0,7-1 µg/L arttırır [22]. D vitamininin kemik dışı etkilerini gösterebilmesi için gerekli olan optimal doz günümüzde hala tartışılan konulardandır [23].

2.7.2. Vitamin D Sentezi ve Metabolizması

Steroid yapıda bir hormon olan D vitamininin (kalsiferol) çok çeşitli formları mevcut olup, iki temel formu; besinlerle alınan Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve deride sentezlenen Vitamin D3 (kolekalsiferol)' dür. D2 vitamininin yarılanma ömrü daha kısadır. D2 vitamini şilomikronların yapısında kana geçerken; D3 vitamini Vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak serumda taşınır [21, 23].

Normalde Vitamin D' nin %90' ı ultraviyole B (UVB) ışınların etkisi ile sentezlenir. 7-dehidrokolesterol UVB etkisi sonrası deride previtamin D' ye, vücut ısısı etkisi ile de D vitaminine dönüşür. D vitamini VDBP' e bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde 25 hidroksilaz enziminin etkisi ile D vitamininin inaktif depo formu olan 25(OH) Vitamin D' ye dönüşür. 25 hidroksilasyonun çoğu karaciğerde gerçekleştiği halde; az bir kısmı fibroblast, böbrek, duedenum ve kemik dokuda da gerçekleşebilir. 25 hidroksilasyon sonucu oluşan 25(OH) Vitamin D böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenerek, D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)2 Vitamin D' ye dönüşür. 1 alfa hidroksilaz enzimi özellikle böbrekte proksimal tübül hücrelerinde bulunmakla birlikte; meme dokusu, prostat, kolon ve makrofajlarda da 1,25 (OH)2 Vitamin D sentezlendiği bilinmektedir [24]. D vitamini karaciğer ve böbrekte 24 hidroksilasyon ile katabolize olur. Katabolizma sonucu oluşan 24,25 (OH)2 Vitamin D böbrekten atılırken; 1,25 (OH)2 Vitamin D, kalsitroik asite dönüşerek safra ile itrah edilir [25]. 25(OH) Vitamin D' nin yarılanma ömrü 2-3 hafta iken, 1,25 (OH)2 Vitamin D' nin yarılanma ömrü 4-6 saat civarındadır [19, 23].

2.7.3. Vitamin D Durumu

Vitamin D durumunun değerlendirilmesi için serumda 25(OH) Vitamin D düzeyi ölçülmelidir. Vitamin D' nin optimal düzeyi hakkında görüş birliği olmamasına rağmen serum 25(OH) Vitamin D düzeyi >30 µg/L (ng/ml)

durumunda yeterli Vitamin D düzeyi, 20-30 µg/L Vitamin D yetersizliği, <20 µg/L Vitamin D eksikliği, <10 µg/L ciddi Vitamin D eksikliği, >180 µg/L ise Vitamin D toksisitesi olarak kabul edilir [23, 26].

Genel popülasyonda Vitamin D eksikliği % 7-77' ye kadar değişkenlik gösterebilmektedir. 2017 yılında yapılan bir çalışmada Türkiye' de 25(OH) Vitamin D düzeyi <50 nmol/ml olanların prevalansının %41,3 olduğu ve çoğunun kadın olduğu saptanmıştır [26]. Başka bir çalışma ise ülkemizde Vitamin D eksikliği görülme oranı % 75,5 saptanmıştır [27]. Ülkemizde Vitamin D eksikliğinin prevalansı net olarak bilinmemesine rağmen, çok yaygın görüldüğü söylenebilir.

2.7.4. Vitamin D Eksikliği ve Klinik Bulguları

Vitamin D eksikliğinin nedenleri aşağıda belirtilmiştir [21]:

1) Yetersiz alım veya emilim
   - Besinlerle yetersiz alım
   - Yetersiz güneş maruziyeti (Kuzey enlemlerde yaşamak, koyu cilt rengi, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı, hava kirliliği…)
   - Yağ malabsorbsiyonu
   - Gastrektomi
   - İnce bağırsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları…)
   - Pankreas yetersizliği
2) Defektli 25 hidroksilasyon
   - Kronik karaciğer hastalığı
3) Vitamin D' nin inaktif metabolitlerine aktif yıkımı

- Antikonvülzan ilaçlar (Fenitoin, fenobarbital)
- Antifungal ilaçlar (Ketokonazol)
- Antitüberküloz ilaçlar (Rifampisin, izoniyazid)
- Antiretroviral ilaçlar
- Glukokortikoidler

4) Vitamin D bağlayan protein kaybı
   - Nefrotik sendrom

5) Defektli 1 alfa 25 hidroksilasyon
   - Hipoparatiroidi
   - Renal yetmezlik
   - 1 alfa hidroksilaz eksikliği

6) Aktif Vitamin D' ye hedef organ cevapsızlığı (Vitamin D direnci)
   - Herediter Vitamin D bağımlı rikets

D vitamini eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Klinik bulgular Vitamin D eksikliğinin süresi ve derecesine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Hastaların çoğu asemptomatik olup, serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri normaldir. 25(OH) Vitamin D <20 µg/L olanların yaklaşık yarısında sekonder hiperparatiroidi gözlenebilir ve bu bireylerde kemik kaybı hızlanarak osteoporoz gelişir. Ağır ve uzamış D vitamini eksikliğinde ise çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalazi görülebilir. D vitamini eksikliği yaygın kemik ve kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklara neden olabilir [21].

2.7.5. Vitamin D Tarama Grupları

Günümüzde mevcut kılavuzlar doğrultusunda tüm toplumun D vitamini düzeylerinin tarama amaçlı ölçülmesi önerilmemektedir. 25(OH) Vitamin D ölçümü sadece Vitamin D eksikliği yönünden yüksek riskli gruplara yapılmalıdır. Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar aşağıda belirtilmiştir [21]:

- Yaşlılar,
- Koyu cilt rengine sahip bireyler,
- Antiepileptikler, glukokortikoidler, antifungaller, AİDS ilaçları, kolestiramin gibi Vitamin D düzeylerini etkileyen ilaçları kullananlar,
- Obez çocuk ve gençler (VKİ >30 kg/m²)
- Güneşe maruziyeti yeterli olmayanlar,
- Osteoporozu olanlar,
- Düşme veya nontravmatik kırık öyküsü olan yaşlı bireyler,
- Malabsorbsiyon sendromu olanlar (kistik fibrozis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, Crohn hastalığı, bariatrik cerrahi, radyasyon enteriti),
- Hiperparatiroidi öyküsü olanlar,
- Kronik böbrek hastalığı ve kronik karaciğer yetmezliği öyküsü olanlar,
- Osteomalazi,
- Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar,
- Granülomatoz hastalığı olanlar (Sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmoz, berilyozis…)
- Bazı lenfomalar

2.7.6. Vitamin D Eksikliği Olanlarda Tedavi

Vitamin D düzeyi <20 µg/L olan bireylere D vitamini replasmanı yapılması gerekir. Replasman için seçilecek Vitamin D çeşidi, replasman formu ve dozu, replasman süresi bireyin yaşı, vücut ağırlığı, yaşadığı bölge ve komorbiditelerine göre değişkenlik göstermektedir. Replasman tedavisinde hedef 1-3 ay içerisinde 25(OH) Vitamin D düzeyini 30-50 µg/L seviyesine yükseltmektir. Replasman yapılırken Vitamin D2 veya D3 tipleri kullanabilir ancak daha etkin tedavi ve standardizasyonun sağlanması için Vitamin D3 kullanımı önerilmektedir. Replasman yapılanlarda ilk kontrol tedavi başlangıcından 8-12 hafta sonra yapılmalıdır [23].

25(OH) Vitamin D düzeyi <20 µg/L olan yetişkinlere D vitamini yüklemesi yapılmalıdır. Vitamin D eksikliği olanlara (<10-20 µg/L) 6-8 hafta süreyle 50000 İÜ/hafta Vitamin D verilmeli ve 25(OH) Vitamin D düzeyinin ≥ 30 µg/L' ye çıkarılması hedeflenmelidir. Hedeflenen serum 25(OH) Vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, Vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir. Hedeflenen serum düzeyine ulaşılamadığı durumlarda, Vitamin D tedavisine 50000 İÜ/hafta, 3-6 hafta süre ile devam edilebilir [22].

Malabsorbsiyon sendromlu hastalarda 10000 – 50000 İÜ/gün gibi daha yüksek dozlar verilmelidir. Bu dozlara rağmen hala Vitamin D eksikliği veya yetersizliği devam ediyorsa, daha iyi emilen hidroksile D vitamini formları verilmelidir.

Vitamin D metabolizmasını hızlandıran ilaç kullananlarda, obez hastalarda yükleme ve idame dozları 2-3 kat daha fazla olmalıdır (yükleme dozu 6-8 hafta 100000 İÜ/hafta, idame dozu 3000-6000 İÜ/gün).

Kronik böbrek yetmezliğinde, tahmini glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) <30 ml/dk/1,73 m² olanlarda kalsitriol kullanılmalıdır. eGFR >30 ml/dk/1,73 m² olanlarda Vitamin D suplemantasyonunun normal böbrek fonksiyonu olanlardaki gibi yapılması önerilir.

Kronik karaciğer hastalarında D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için 25 hidroksilasyon gerektirmeyen alfakalsidiol kullanılmalıdır.

Granülomatöz hastalık veya lenfoması olan bireylerde hiperkalsemi riski yüksek olduğu için çok dikkatli replasman yapılmalı ve 25(OH) Vitamin D düzeyinin 20-30 µg/L aralığında tutulması hedeflenmelidir [23].

Primer hiperparatiroidi öyküsü olan bireylerde D vitamini replasmanı yapılırken daha düşük dozlar tercih edilmeli ve hastaların hiperkalsemi riski daima göz önünde bulundurulmalıdır. Tersiyer hiperparatiroidi öyküsü olanlarda ise 25(OH) Vitamin D >30 µg/L hedeflenmelidir [23].

2.7.7. Vitamin D Fonksiyonları ve Etki Mekanizmaları

Vitamin D' nin uzun yıllar sadece kemik sağlığı ve kalsiyum fosfor metabolizmasında görevli olduğu düşünülmüştür. Vitamin D' nin hücre içi etki mekanizmalarının aydınlatılmaya başlanması, Vitamin D reseptörlerinin (VDR) vücuttaki diğer dokularda da fonksiyon göstermesi, 1 alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin böbrekler dışında bağışıklık sistemi, endotel ve pankreas beta hücrelerinde de tespit edilmesi ile D vitamininin yaygın pleotropik etkileri olduğu kabul edilmeye başlanmış ve günümüzde en çok merak edilen konulardan birisi haline gelmiştir [23, 28].

Vitamin D reseptörü (VDR), çekirdekli hücrelerin çoğunda bulunan bir steroid reseptörüdür. D vitamininin VDR' ye bağlanması gen transkripsiyonuna neden olarak, Vitamin D' nin genomik etkilerini ortaya çıkarır. [29, 30] Vitamin D' nin genomik etkilerini göstermesi saatler veya günler alabilir. Vitamin D' nin VDR aracılığıyla etkilediği genler şunlardır:

- Kalsiyum ve fosfat taşıyıcıları ile onların böbrek ve ince bağırsakta bulunan iyon pompaları,

- NF-kB ligandının osteoklastik differansiyasyon faktörü reseptör aktivatörü RANKL (mevcut osteoklast aktivitelerini arttırıp ömürlerini uzatarak yeni kemik oluşumu için yer açılmasını indükler),
- Ksenobiyotiklerin yıkılması ile ilgili genler,
- Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta rol oynayan genler,
- Ciltte keratinosit farklılaşmasını düzenleyen genler,
- Dermal kıl gelişimi ile ilgili genler,

D vitamini MAP kinaz, cAMP, plazma membran reseptörü gibi sinyal ileti sistemlerini uyararak, daha hızlı başlayan genomik olmayan etkilere de sahiptir. Bu genomik olmayan etkiler pankreasın beta hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, monositler ve bağırsakta görülmektedir [30].

2.7.8. Vitamin D ve Kardiyovasküler Sistem

Vitamin D, kalsiyum ve fosfor metabolizmasına etkileri yanısıra lökosit, vasküler düz kas, jukstaglomeruler hücrelerde de bulunan VDR aracılığı ile kardiyovasküler sistemi de etkilemektedir [31]. Vitamin D aritmi, myokardiyal hipertrofi ve kan basıncında artış yapabilen parathormonu baskılayarak kardiyoprotektif etki gösteririr. Vitamin D jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını bloke eder ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu önler [32, 33]. Vitamin D eksikliğinde renin ve anjiotensin 2 üretimi artarak hipertansiyon, kardiyak hipertrofi ve ödem gözlenebilir. D vitamininin kardiyoprotektif etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar etkisi de bulunmakta olup CRP ve İL-10 salınımını azaltmaktadır. Aynı zamanda makrofajların köpük hücresine dönüşümünü engelleyerek ve endotelde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu tetikleyen inflamasyonu baskılayarak vasküler hastalıklara karşı koruyucu rol oynar [31, 33].

Vitamin D eksikliği hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği, kronik vasküler inflamasyon, hipertrigliseridemi ve obezite ile ilişkilendirilmiştir [33, 34]. Vitamin D eksikliği ve hipokalsemisi olanlarda dışarıdan kalsiyum takviyesi verilmesinin arteriyel kalsifikasyona neden olabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur [34]. Bazı çalışmalarda ise dışarıdan fazla miktarda D vitamini alınmasının makrofajlarda gen ekspresyonunu artırarak Vitamin D' nin aterosklerotik plaklarda birikmesine neden olduğu gösterilmiştir [35].

2.7.9. Vitamin D ve Obezite

Obezite, vitamin D düşüklüğü ve serum PTH düzeylerinde artış ile ilişkilendirilmiştir. PTH yağ dokuya kalsiyum alınmasını sağlayarak lipogenezi uyarır. Obez bireylerde derinin Vitamin D sentezleme kapasitesinde azalma veya yağ dokusunun artması ile D vitamininin depolanmasının artması Vitamin D eksikliğinin nedenlerinden olabilir. [36] Vitamin D eksikliği lipogenezi artırarak kilo alımına katkıda bulunmaktadır. Obez bireylerde D vitamininin düşüklüğü bütün nedenlere bağlı ölümleri ve kardiyovasküler mortaliteyi artırır [37].

2.7.10. Vitamin D ve İnsülin Direnci

İnsulin direnci, hedef dokularda insüline cevabın azalması olarak tanımlanabilir. Vitamin D yağ dokuda adipogenez, lipogenez ve lipolizi artırır, inflamasyonu baskılar [38, 39]. Kas dokuda glukoz alımı ve insülin uyarısına katkıda bulunur [40], mitokontriyal fonksiyonları iyileştirir [41]. Pankreasda insülin salınımını artırır [42] ve inflamasyonu baskılar [43]. Pankreas beta hücrelerinde bulunan VDR' leri direkt olarak pankreastan insülin salınımına katkıda bulunabilir, ya da indirekt olarak intraselluler Ca' u yükseltir ve kalbindin aracılığı ile insülin salınımına katkıda bulunabilir. Aynı zamanda aktif

Vitamin D beta hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasına katkıda bulunabilir [44]. İnce bağırsaklarda bağırsak bütünlüğü, mikrobiyata çeşitliliği ve immün fonskiyonlarda artış sağlar [45, 46]. Karaciğerde ise lipid birikimi ve inflamasyonu azaltarak insülin duyarlılığında artış sağladığı gösterilmiştir [46-49]. Vitamin D bütün bu mekanizmalar ile insülin duyarlılığında artış sağlayarak, diyabet gelişim riskini azaltabilir [47, 48, 50, 51]

D vitaminini düştüğünde PTH düzeylerinde yükselme olur ve bu durum insülin direncinin gelişmesinde rol oynar [52]. Vitamin D' nin renin anjiotensin aldesteron sistemi (RAAS) aracılığı ile insülin direncini etkileyebildiğine yönelik çalışmalar mevcuttur ancak bu konuda yeterli kanıt yoktur [53].

Vitamin D düşüklüğü insülin salınmasında azalma ve insülin direncine neden olarak diyabet gelişimine katkıda bulunur, aynı zamanda metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörüdür [47]. Vitamin D nükleer peroksizom proliferatif aktifleştirici faktör (PPAR) aracılığı ile insülin duyarlılığında artış sağlar, beta hücrelerinin insulin sentezini ve proinsulinin insüline dönüşümünü artırır [54, 55]. Vitamin D replasmanının insülin duyarlılığında artış, prediyabet ve diyabet riskinde azalma sağladığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bu konuda fikir birliğine varılamamıştır [56].

2.7.11. Vitamin D ve Diyabet

Vitamin D insülin duyarlılığını ve pankreas beta hücre fonksiyonunu etkileyerek Tip 2 DM patogenezinde rol oynayabilir [57]. Aynı zamanda immünmodülatör etkileri ile Tip 1 DM gelişiminde de rol oynar.

İnsülin sekrete eden hücrelerde VDR ekspresyonu mevcuttur ve D vitamini beta hücreleri üzerine etkisini VDR reseptörüne bağlanarak gösterir. VDR reseptörü de insan insülin gen promoter bölgesine bağlanarak transkripsiyonel faktörlerin salınımı ile insülin sentezini sağlar. Tip 2 DM

gelişiminde VDR polimorfizmi rol oynayabilir, yapılan çalışmalarda çok sayıda polimorfizm tespit edilmiştir. Aynı zamanda VDBP geninde meydana gelen değişiklikler de diyabet patofizyolojisinde rol oynar. Bu faktörler Tip 2 DM' un genetik riskine katkıda bulunur [57-59].

D vitamini insülin reseptörlerinin ekspresyonunu uyararak insülin duyarlılığını artırır. VDR aracılığı ile afiniteden bağımsız olarak insülin reseptör sayısını artırır. Aynı zamanda yağ ve kas dokuda bulunan, yağ asitlerinin metabolizmasında görevli olan PPAR-delta reseptörlerini aktive ederek insülin duyarlılığını artırır [60].

Pankreas beta hücrelerinde sitozolik kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin bulunur ve kalbindinin etki gösterebilmesi için D vitaminine ihtiyaç vardır. Kalbindin intrasellüler kalsiyum regülasyonu ile insülin sekresyonunu düzenler ve beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden korur [61].

Tip 2 DM gelişiminde inflamasyon da önem arz etmekte olup, D vitamini direkt veya indirekt yol ile sistemik inflamasyonun etkisini azaltır. Sitokinlerin aktivite ve ekspresyonunu regüle ederek, beta hücre apoptozisini önler, insülin sensitivitesi geliştirir. Aynı zamanda TNF alfa ve diğer proinflamatuvar sitokinler için transkripsiyon faktörü olan NF-Kb' nin inaktivasyonunu sağlayarak, sitokinlerin indüklediği Fas salınımını azaltır ve pankreas beta hücrelerinin apoptozisini engeller [42, 62].

Epidemiyolojik çalışmalarda Tip 2 DM tanılı bireylerde Vitamin D düzeyi, diyabetik olmayan bireylere göre daha düşük saptanmıştır. Yaşamın erken döneminde Vitamin D desteği alınırsa Tip 1 DM gelişiminin önlenebileceğini savunan çalışmalar da mevcut olmakla birlikte, bu konuda bilgiler henüz netlik kazanmış değildir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda Vitamin D replasmanı ile açlık plazma glukozu, insülin direnci, HbA1c ve Tip 2 DM arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir [58, 63, 64]. Başka bir çalışmada ise diyabetik bireylere

tek seferde yüksek doz D vitamini verilmesinin açlık kan glukozunu artırdığı gösterilmiştir [65].

Sonuç olarak Vitamin D' nin diyabet gelişimi üzerine önemli etkileri mevcuttur. Vitamin D eksikliği insülin direnci ve diyabet riskinde artış ile ilişkilendirilmiş ancak Vitamin D replasmanının glisemik sonuçlar üzerine etkisi kanıtlanamamıştır. Günümüzde diyabet ile Vitamin D ilişkisi merak edilen konulardandır ve bu konuda uzun süreli çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından 01.01.2005 - 30.04.2019 tarihleri arasında Diabetes Mellitus tanısı ile takip edilen 8600 hastanın kaydı incelenmiştir. Arşiv kayıtlarından hastaların temel demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara ve alkol kullanımı), poliklinik ve klinik takip notları, görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, diyabet tedavisi ve komplikasyonları hakkındaki bilgiler elde edilmiştir. Çalışma için gerekli bilgilerin elde edilemediği hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Açlık kan glukozu ve/veya postprandiyal kan glukozu, HbA1c, 25(OH) Vitamin D düzeyi aynı anda bakılan hastaların kayıtları ayrıntılı incelenmiştir. Bu hasta grubu içinden 18 yaşından küçük olanlar, sekonder diyabet veya gestasyonel diyabet tanısı olanlar, HbA1c > %12 olup kontrolsüz diyabeti olanlar, kronik böbrek hastalığı olup eGFR <30 mg/dl/1.73m² olanlar veya renal replasman tedavisi uygulananlar, hemoglobinopati öyküsü mevcut olanlar, akut hemoraji öyküsü olan veya hemoglobin düzeyi <7 mg/dl olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamıza toplamda 518 hasta kaydedilmişdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuruları sırasında bakılan açlık kan glukozu, tokluk kan glukozu, HbA1c, 25(OH) Vitamin D düzeyi, lipid profili (total kolesterol, LDL-K , HDL-K, trigliserid), hemoglobin, ferritin, CRP, spot idrarda mikroalbümin, Vitamin B12, folik asit düzeyleri kaydedilmiştir. Hastaların başvurusundaki poliklinik muayene notlarından boy, kilo, bel çevresi, sigara öyküsü, alkol öyküsü, diyabet tipi, Vitamin D replasman durumu, diyabet tedavisi, diyabet tedavisinin değişiklik durumu, diyabet komplikasyonları (nefropati, retinopati, nöropati, koroner arter hastalığı, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, serebrovasküler olay) hakkındaki bilgiler elde edilmiştir. Çalışmaya kabul edilen hastaların Vitamin D replasman durumları başvurularından 3 ay önce düzenli replasman alıp almadıklarına göre kaydedilmiş, replasman önerildiği halde sonraki poliklinik muayene notunda replasman almadığı veya düzensiz replasman aldığı belirtilen hastalar, D vitamini replasmanı almıyor olarak kabul edilmiştir. Hastalar diyabet tedavilerine göre sadece diyet, sadece metformin veya

monoterapi alanlar, kombine insülin dışı antidiyabetik ajan kullananlar, sadece insülin tedavisi alanlar, insülin ve insülin dışı antidiyabetik ajanları birlikte kullananlar olarak 5 gruba ayrılmıştır. Aynı zamanda hastaların kullandıkları diyabet ilaçları ve son 3 ay içinde antidiyabetik tedavilerinde değişim durumları da kayıt altına alınmıştır. Hastaların lipid profilinin yanısıra antilipidemik tedavi durumları da veri tabanına kaydedilmiştir. İlk değerlendirme sonrası 518 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, başlangıçtaki D vitamini düzeylerine göre 3 farklı gruplandırma yapılmış ve her gruplandırmada vakalar ayrı ayrı karşılaştırılarak analiz edilmiştir. İlk gruplandırma 25(OH) Vitamin D <30 µg/L olanlar (D vitamini istenen düzeyin altında olanlar: Grup A) ve 25(OH) Vitamin D ≥30 µg/L olanlar (D vitamini istenen düzeyde olanlar: Grup B) şeklinde yapılmıştır. İkinci gruplandırmada vakalar 25(OH) Vitamin D düzeyi <20 µg/L olanlar (D vitamini eksikliği olan grup: Grup C), 20-29,99 µg/L arasında olanlar (D vitamini yetersizliği olan grup: Grup D) ve ≥30 µg/L olanlar (D vitamini yeterli grup: Grup E) şeklinde üç farklı grup oluşturularak yapılmıştır. Son olarak da D vitamini düzeyleri tüm grupta analiz edilmiş ve çalışmaya alınan vakalar ortanca D vitamini düzeylerine göre çeyrekliklere ayrılarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen 518 hastadan başlangıç muayenesi sonrası 3-6 ay içinde tekrar hastaneye başvurup, çalışma kriterlerini karşılayan 196 hastanın ikinci poliklinik başvurusundaki bilgileri, kontrol kaydı olarak veri tabanına kaydedilmiştir. Kontrol başvurusu mevcut olan hastalar Vitamin D replasmanı alıp almamalarına göre sınıflandırılmış ve bu iki grup demografik ve klinik özellikler, glisemik profilleri ve biyokimyasal parametrelerindeki değişim açısından karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelenirken, varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama ± standart

sapma veya medyan (minimum - maksimum) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve yüzde (%) şeklinde gösterildi.

Başlangıç Vitamin D düzeyine ait 25., 50. ve 75.persentil değerleri (başka bir ifadeyle çeyreklik değerleri) ağırlıklandırılmış ortalamalar dikkate alınarak hesaplandı.

Yapılan uyum iyiliği testleri sonucunda parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student' s t testi ile, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkların önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile, ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Tek yönlü varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post-hoc Tukey HSD veya Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak söz konusu farka neden olan gruplar tespit edildi.

2x2' lik çapraz tablolarda gözelerin en az 1/4'ünde beklenen frekansın 5' in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Fisher' in kesin sonuçlu olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi kullanılıp aksi durumlarda Pearson' un Ki-Kare testiyle inceleme yapıldı. RxC (satır ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarda gözelerin en az 1/4' ünde beklenen frekansın 5' in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler Olabilirlik oran testi ile incelenirken aksi durumlarda Pearson' un Ki-Kare testiyle değerlendirildi.

Replasman tedavisi alan olgular içerisinde replasman öncesine göre replasman sonrası ortalama değerlerde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı t testi ile incelenirken parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkların

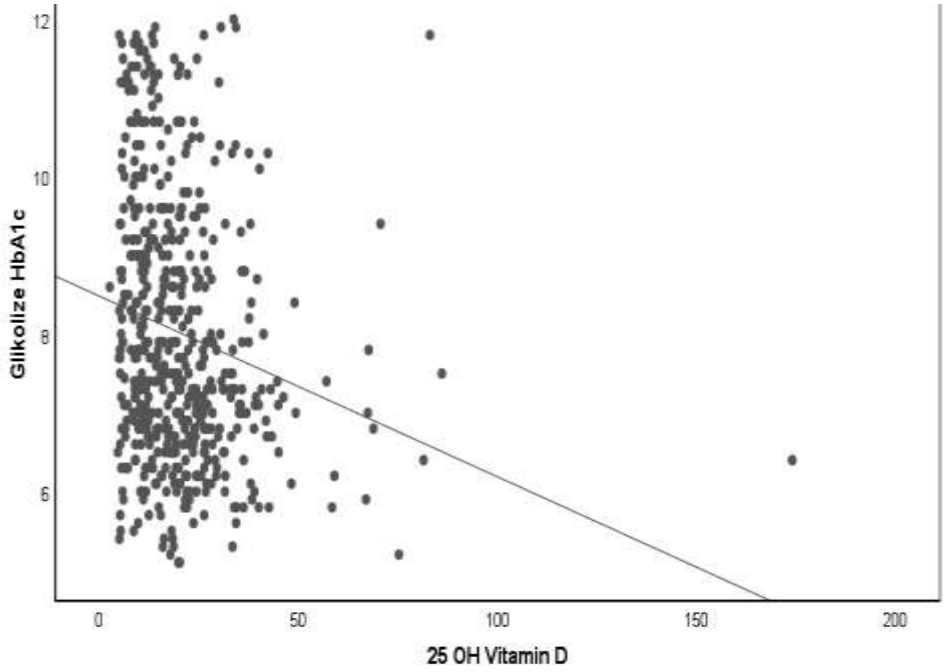
önemliliği Wilcoxon işaret testi ile değerlendirildi. Tedavi öncesine göre tedavi sonrası kategorik verilerin dağılımda istatistiksel olarak anlamlı bir değişimin olup olmadığı ise McNemar veya McNemar-Bowker testi ile incelendi.

Replasman tedavisi alan olgular içerisinde replasman öncesine göre replasman sonrası Vit D düzeyinde meydana gelen değişim ile HbA1c ölçümlerinde meydana gelen değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testiyle değerlendirildi.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı, $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı tarafından 01.01.2005 - 30.04.2019 tarihleri arasında Diabetes Mellitus tanısı ile takip edilen 518 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen 518 hastanın 196 tanesinin 3-6 ay sonra olmak üzere tekrar poliklinik başvurusunun değerlendirildiği kontrol kaydı da mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen hastaların 193' ü erkek, 325' i kadındır ve yaş ortalaması 62±13,26' dır. Hastaların 487 (% 94)' si Tip 2 DM, 26 (% 5)' sı Tip 1 DM, 5 (% 1)' i diğer diyabet gruplarında olup, 465 (%89,8) olguda diyabet tedavi rejiminde değişiklik yapılmazken, 53 (%10,2) olguda tedavi değişikliği yapılmıştır. Diyabet komplikasyonlarına bakıldığında 105 (%20,3) kişide nefropati, 60 kişide retinopati (% 11,6), 117 (% 22,6) kişide nöropati, 123 (% 23,7) kişide koroner arter hastalığı, 428 (% 82,6) kişide hipertansiyon, 26 (% 5) kişide periferik arter hastalığı, 29 (%5,6) kişide serebrovasküler olay öyküsü olduğu saptanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 518 hastanın HbA1c düzeyleri ile Vitamin D düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon (p<0,001, r= -0,235) saptanmış olup, saçılım grafiği Şekil 1' de verilmiştir.



Şekil 1. HbA1c düzeyleri ile Vitamin D düzeyleri arasındaki korelasyonun saçılım grafiği

Çalışmamızda hastalar başlangıç D vitamini düzeylerine göre farklı gruplara ayrılmıştır. İlk gruplandırmada hastalar başlangıç D vitamini düzeylerine göre 25(OH) Vitamin D <30 µg/L olanlar (D vitamini istenen düzeyin altında olanlar: Grup A) ve 25(OH) Vitamin D ≥30 µg/L olanlar (D vitamini istenen düzeyde olanlar: Grup B) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. 25(OH) Vitamin D <30 µg/L olan (D vitamini istenen düzeyin altında olanlar) Grup A' da toplam 432 hasta, 25(OH) Vitamin D ≥30 µg/L olan (D vitamini istenen düzeyde olanlar) Grup B' de toplam 86 hasta mevcuttur. Bu iki grubun demografik ve klinik özellikleri Tablo 1' de gösterilmiştir. Grup A' nın yaş ortalaması 60,4±13,3 iken, Grup B' nin yaş ortalaması 62,4±12,8 saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,201). Grup A' nın VKİ' i 30,9±6,6 kg/m^2 iken, Grup B' 29,7±6,1 kg/m^2 saptanmış olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup A' daki hastaların bel çevresi 101 (64-147) cm, Grup B' deki hastaların ki ise 99 (63-126) cm saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Gruplar arasında cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, diyabet tipi ve tedavisi, diyabet komplikasyonları ve ek komorbiditeleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p<0,05). Grupların biyokimyasal parametreleri açısından istatistiksel analizi Tablo 2' de gösterilmiştir. Grup A' nın açlık kan şekeri 140,0 (37,0-484,0) mg/dl, Grup B' nin 125,0 (35,0-355,0) mg/dl saptandı ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,014). Aynı şekilde Grup A' daki olguların HbA1c düzeyleri % 7,8 (5,1-11,9) saptanmış olup, Grup B' deki olguların ki %7,2 (5,2-12,0) saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,004). Ancak grupların tokluk kan şekerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,363). Hastaların lipid profilleri değerlendirildiğinde Grup A' nın HDL-K düzeyi 43,0 (44,51±12,15) mg/dl, Grup B' nin HDL-K düzeyi 48 (26,0 - 29,0) mg/dl saptanırken; Grup B' nin HDL-K düzeyinin daha yüksek olması istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,004), ancak diğer lipid parametrelerinde anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05). Olguların Vitamin B12 düzeyi Grup A' da 297 (91-2000) pg/ml, Grup B' de 411 (105-1586) pg/ml saptandı ve aradaki fark anlamlıydı (p<0,001). Gruplar arasında diğer biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo 1. Vitamin D düzeyi 30 µg/L' den az olan Grup A ile 30 µg/L ve üzerinde olan Grup B' deki olguların demografik ve klinik özellikleri

	Vit D <30 µg/L (Grup A) (n=432)	**Vit D ≥30 µg/L (Grup B) (n=86)**	***p değeri***
Yaş (yıl)	60,4±13,3	62,4±12,8	0,201†
Cinsiyet			0,324‡
Erkek	165 (%38,2)	28 (%32,6)	
Kadın	267 (%61,8)	58 (%67,4)	
VKİ (kg/m^2)	30,9±6,6	29,7±6,1	0,121†
VKİ Grubu			0,579¶
Zayıf	2 (%0,5)	0 (%0,0)	
Normal kilolu	68 (%15,7)	21 (%24,4)	
Fazla kilolu	149 (%34,5)	22 (%25,6)	
Obez	213 (%49,3)	43 (%50,0)	
Bel çevresi (cm)	101 (64-147)	99 (63-126)	***0,014***¶
Sigara öyküsü	146 (%33,8)	20 (%23,3)	0,056‡
Alkol öyküsü	28 (%6,5)	4 (%4,7)	0,690$
DM tipi			0,916#
Tip 1	21 (%4,9)	5 (%5,8)	
Tip 2	407 (%94,2)	80 (%93,0)	
Diğer	4 (%0,9)	1 (%1,2)	
DM tedavisi			0,681‡
Sadece diyet	28 (%6,5)	6 (%7,0)	
Metformin	102 (%23,6)	23 (%26,7)	
Kombine insülin dışı ajan	108 (%25,0)	16 (%18,6)	
İnsülin	49 (%11,3)	8 (%9,3)	
İnsülin ve insülin dışı ajan	145 (%33,6)	33 (%38,4)	
DM tedavi değişikliği	42 (%9,7)	11 (%12,8)	0,508$
Antilipidemik tedavi	129 (%29,9)	32 (%37,2)	0,179‡
KAH	102 (%23,6)	21 (%24,4)	0,982$
HT	352 (%81,5)	76 (%88,4)	0,166$
PAH	22 (%5,1)	4 (%4,7)	>0,999¥
SVO	25 (%5,6)	5 (%5,8)	>0,999¥
Nefropati	91 (%21,1)	14 (%16,3)	0,389$
Retinopati	51 (%11,8)	9 (%10,5)	0,865$
Nöropati	98 (%22,7)	19 (%22,1)	>0,999$

†: Student's t testi, **‡:** Pearson'un Ki-Kare testi, **¶:** Mann Whitney U testi, **$:** Süreklilik düzeltmeli Ki-Kare testi, **#:** Olabilirlik oran testi, **¥:** Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi.

Tablo 2. Vitamin D düzeyi 30 µg/L' den az olan Grup A ile 30 µg/L ve üzerinde olan Grup B' deki olguların başlangıç biyokimyasal ölçümleri

	<30 µg/L (Grup A) (n=432)	**≥30 µg/L (Grup B) (n=86)**	***p değeri***
AKŞ (mg/dl)	140,0 (37,0 - 484,0)	125,0 (35,0 - 355,0)	***0,014†***
TKŞ (mg/dl)	169,5 (37,0 - 469,0)	160,0 (58,0 - 489,0)	0,363†
HbA1c (%)	7,8 (5,1 - 11,9)	7,2 (5,2 - 12,0)	***0,004†***
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,4 - 2,2)	0,8 (0,4 - 1,9)	0,944†
Total kolesterol (mg/dl)	194,0 (94,0 - 367,0)	196,0 (121,0 - 301,0)	0,465†
HDL-K (mg/dl)	43,0 (19,2 - 98,0)	48,0 (26,0 - 99,0)	***0,004†***
LDL-K (mg/dl)	115,0 (39,0 - 232,0)	116,0 (46,0 - 204,0)	0,386†
Trigliserid (mg/dl)	152,0 (39,0 - 1172,0)	137,0 (30,0 - 871,0)	0,053†
Hemoglobin (g/L)	13,5±1,74	13,3±1,59	0,417‡
Ferritin (ng/ml)	34,0 (2,5 - 709,0)	18,0 (4,0 - 343,0)	0,089†
CRP (mg/L)	3,8 (0,1 - 138,0)	4,7 (0,2 - 266,0)	0,990†
Mikroalbumin (mg/dl)	14,7 (2,0 - 2880,0)	13,9 (2,1 - 416,0)	0,698†
Vitamin B12 (pg/ml)	297,0 (91,0 - 2000,0)	411,0 (105,0 - 1586,0)	***<0,001†***
Folik asit (ng/ml)	9,2 (2,6 - 24,0)	8,3 (2,0 - 25,0)	0,364†

†: Mann Whitney U testi, **‡:** Student's t testi.

Çalışmamızda ikinci gruplandırma şeklinde ise hastalar 25(OH) Vitamin D düzeyi <20 µg/L olanlar (D vitamini eksikliği olan grup: Grup C), 20-29,99 µg/L arasında olanlar (D vitamini yetersizliği olan grup: Grup D) ve ≥30 µg/L olanlar (D vitamini yeterli grup: Grup E) şeklinde üç farklı gruba ayrıldı. Bu üç grubun demografik ve klinik özellikleri yönünden karşılaştırmalı analizleri Tablo 3' de gösterilmiştir. Hastaların başlangıç yaşları arasındaki fark anlamlı saptanırken (p=0,005), bu farka neden olan durum Grup C' deki hastaların Grup D' ye göre daha genç olması idi (p=0,008). Grupların VKİ' leri arasında anlamlı fark saptanmazken, bel çevreleri arasındaki fark anlamlıydı (p=0,034) ve farka neden olan durum Grup E' nin bel çevresinin Grup C' ye göre anlamlı daha düşük saptanması idi (p=0,028). Grupların sigara kullanım oranlarına bakıldığında Grup C' nin sigara kullanımı diğer gruplara göre anlamlı daha yüksekti (p=0,01). Diğer demografik ve klinik özellikler arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p>0,05). Her üç grup biyokimyasal parametreler açısından da değerlendirildi ve bulgular Tablo 4' de gösterildi. Buna göre hastaların açlık kan şekerleri (AKŞ) arasındaki fark anlamlı iken (p=0,007), farka neden olan durum Grup E' nin açlık kan şekerlerinin diğer gruplara göre anlamlı daha düşük saptanmasıydı. Hastaların HbA1c düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı farklıydı (p<0,001) ve farka neden olan durum Grup C' deki

hastaların HbA1c düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı daha yüksek olmasıydı. Diğer gruplandırma şeklinde de görüldüğü gibi olguların tokluk kan şekerleri (TKŞ) arasında anlamlı fark yoktu (*p*=0,390). Hastaların HDL-K düzeyine bakıldığında Grup C' deki hastaların HDL-K' ü Grup E' deki hastalara göre anlamlı daha düşük saptandı (p=0,004). Gruplar arasında Vitamin B12 düzeyleri açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark olup (*p*< 0,001), söz konusu farka neden olan durum Grup E' deki olguların Vitamin B12 düzeylerinin diğer gruplara göre anlamlı daha yüksek saptanmasıydı. Diğer biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (*p*>0,05).

Tablo 3. Vitamin D düzeyi 20 µg/L' den az (Grup C), 20-29,99 µg/L arasında (Grup D) ve ≥30 µg/L olan (Grup E) gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	<20 µg/L (Grup C) (n=300)	**20-29,99 µg/L (Grup D) (n=132)**	**≥30 µg/L (Grup E) (n=86)**	***p değeri***
Yaş (yıl)	59,1±12,9[a]	63,3±13,9[a]	62,4±12,8	***0,005†***
Cinsiyet				0,468‡
Erkek	118 (%39,3)	47 (%35,6)	28 (%32,6)	
Kadın	182 (%60,7)	85 (%64,4)	58 (%67,4)	
VKİ (kg/m²)	31,1±6,8	30,3±6,1	29,7±6,1	0,155†
VKİ Grubu				0,326¶
Zayıf	1 (%0,3)	1 (%0,8)	0 (%0,0)	
Normal kilolu	47 (%15,7)	21 (%15,9)	21 (%24,4)	
Fazla kilolu	96 (%32,0)	53 (%40,2)	22 (%25,6)	
Obez	156 (%52,0)	57 (%43,2)	43 (%50,0)	
Bel çevresi (cm)	102 (64-143)[b]	101 (69-147)	99 (63-126)[b]	***0,034¶***
Sigara öyküsü	112 (%37,3)[a,b]	34 (%25,8)[a]	20 (%23,3)[b]	***0,010‡***
Alkol öyküsü	19 (%6,3)	9 (%6,8)	4 (%4,7)	0,798‡
DM tipi				0,946$
Tip 1	16 (%5,3)	5 (%3,8)	5 (%5,8)	
Tip 2	281 (%93,7)	126 (%95,5)	80 (%93,0)	
Diğer	3 (%1,0)	1 (%0,8)	1 (%1,2)	
DM tedavi değişikliği	35 (%11,7)	7 (%5,3)	11 (%12,8)	0,092‡
Antilipidemik tedavi	86 (%28,7)	43 (%32,6)	32 (%37,2)	0,292‡
KAH	71 (%23,7)	31 (%23,5)	21 (%24,4)	0,986‡
HT	242 (%80,7)	110 (%83,3)	76 (%88,4)	0,243‡
PAH	16 (%5,3)	6 (%4,5)	4 (%4,7)	0,928‡
SVO	16 (%5,3)	8 (%6,1)	5 (%5,8)	0,951‡
Nefropati	68 (%22,7)	23 (%17,4)	14 (%16,3)	0,276‡
Retinopati	38 (%12,7)	13 (%9,8)	9 (%10,5)	0,658‡
Nöropati	73 (%24,3)	25 (%18,9)	19 (%22,1)	0,463‡

†: Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), **‡:** Pearson'un Ki-Kare testi, **¶:** Kruskal Wallis testi, **$:** Olabilirlik oran testi, **a:** <20 ng/ml grubu ile 20-29.99 ng/ml grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), **b:** <20 ng/ml grubu ile ≥30 ng/ml grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 4. Vitamin D düzeyi 20 µg/L' den az (Grup C), 20-29,99 µg/L arasında (Grup D) ve ≥30 µg/L olan (Grup E) gruplara göre olguların başlangıç biyokimyasal ölçümleri

	<20 µg/L (Grup C) (n=300)	**20-29,99 µg/L (Grup D) (n=132)**	**≥30 µg/L (Grup E) (n=86)**	***p* değeri**
AKŞ (mg/dl)	144,0 (37,0 - 484,0)[a]	134,0 (55,0 - 310,0)[b]	125,0 (35,0 - 355,0)[a,b]	***0,007†***
TKŞ (mg/dl)	171,0 (37,0 - 469,0)	164,5 (50,0 - 412,0)	160,0 (58,0 - 489,0)	0,390†
HbA1c (%)	7,9 (5,1 - 11,9)[a,c]	7,3 (5,1 - 11,8)[c]	7,2 (5,2 - 12,0)[a]	***<0,001†***
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,4 - 2,0)	0,8 (0,5 - 2,2)	0,8 (0,4 - 1,9)	0,805†
Total kolesterol (mg/dl)	194,0 (94,0 - 318,0)	193,0 (104,0 - 367,0)	196,0 (121,0 - 301,0)	0,745†
HDL-K (mg/dl)	42,0 (19,2 - 98,0)[a]	44,0 (22,0 - 77,0)	48,0 (26,0 - 99,0)[a]	***0,004†***
LDL-K (mg/dl)	115,0 (42,0 - 220,0)	113,0 (39,0 - 232,0)	116,0 (46,0 - 204,0)	0,630†
Trigliserid (mg/dl)	151,0 (39,0 - 1172,0)	157,0 (41,0 - 1020,0)	137,0 (30,0 - 871,0)	0,153†
Hemoglobin (g/L)	13,5±1,77	13,3±1,67	13,3±1,59	0,361‡
Ferritin (ng/ml)	37,5 (2,5 - 709,0)	28,0 (4,0 - 535,0)	18,0 (4,0 - 343,0)	0,095†
CRP (mg/L)	3,9 (0,1 - 138,0)	3,4 (0,2 - 108,0)	4,7 (0,2 - 266,0)	0,254†
Mikroalbumin (mg/dl)	13,4 (2,0 - 2880,0)	18,5 (3,7 - 1760,0)	13,9 (2,1 - 416,0)	0,419†
Vitamin B12 (pg/ml)	305,0 (91,0 - 2000,0)[a]	282,5 (101,0 - 2000,0)[b]	411,0 (105,0 - 1586,0)[a,b]	***<0,001†***
Folik asit (ng/ml)	9,2 (2,6 - 24,0)	9,4 (2,7 - 24,0)	8,3 (2,0 - 25,0)	0,515†

†: Kruskal Wallis testi, **‡:** Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), **a:** <20 ng/ml grubu ile ≥30 ng/ml grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), **b:** 20-29.99 ng/ml grubu ile ≥30 ng/ml grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), **c:** <20 ng/ml grubu ile 20-29.99 ng/ml grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,006)

Çalışmamızda hastalar başlangıç 25(OH) Vitamin D düzeyi ölçümleri ağırlıklı ortalamalar kullanılarak çeyrekliklere ayrıldı ve çeyrekliklerin kesim noktaları Tablo 5' de verildi. Buna göre 1. çeyrek (Q2) değeri 10,875 µg/L, 2. çeyrek (medyan veya Q2) değeri 18 µg/L, 3. çeyrek (Q3) ise 25,825 µg/L olarak tespit edildi. Daha sonra 25(OH) Vitamin D düzeyi <10,875 µg/L olanlar Grup 1, 25(OH) Vitamin D düzeyi 10,875-18µg/L arasında olanlar Grup 2, 25(OH) Vitamin D düzeyi 18-25,825 µg/L arasında olanlar Grup 3 ve 25(OH) Vitamin D düzeyi >25,825µg/L olanlar ise Grup 4 olarak tanımlandı. Buna göre Grup 1' de 129, Grup 2' de 132, Grup 3' de 128, Grup 4' de 129 kişi mevcuttu.

Tablo 5. Ağırlıklandırılmış ortalamalara göre hesaplanan başlangıç Vitamin D ölçümlerine ilişkin çeyreklikler

	Referans değerler	**Olgu sayısı**	**Yüzde**
1. Çeyrek (Grup 1)	<10,875 µg/L	129	24,9
2. Çeyrek (Grup 2)	10,875 – 18,00 µg/L	132	25,5
3. Çeyrek (Grup 3)	18,01 – 25,825 µg/L	128	24,7
4. Çeyrek (Grup 4)	>25,825 µg/L	129	24,9

Çalışmamızda hastaların demografik ve klinik özellikleri bakımından çeyreklik dilimlere göre yapılan istatistiksel analizler Tablo 6' da gösterilmiştir. Grupların yaş ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup (p=0,002), Grup 3' ün yaş ortalaması Grup 1 ve Grup 2' ye göre anlamlı daha yüksekti (sırasıyla p<0,005, p<0,001). Diğer gruplandırmalarda da saptandığı gibi olguların bel çevreleri arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut olup (p=0,007), Grup 4' ün bel çevresi Grup 2' ye göre anlamlı daha düşüktü (p<0,001). Grupların antilipidemik tedavi alma oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p=0,002), Grup 1' in antilipidemik tedavi alma oranları Grup 2 ve Grup 4' ten anlamlı daha düşüktü (sırasıyla p<0,001, p=0,002). Olguların sigara kullanım öyküleri de istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (p=0,008). Hastalar arasında diğer demografik ve klinik özellikler yönünden anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Tablo 6. Ağırlıklandırılmış ortalamalar kullanılarak hesaplanan başlangıç Vitamin D ölçümlerine ilişkin çeyrekliklere göre olguların demografik ve klinik özellikleri

	Grup 1 (n=129)	**Grup 2 (n=132)**	**Grup 3 (n=128)**	**Grup 4 (n=129)**	***p* değeri**
Yaş (yıl)	58,9±13,5[a]	58,3±12,3[b]	63,5±12,5[a,b]	62,4±14,0	***0,002†***
Cinsiyet					0,572‡
Erkek	49 (%38,0)	54 (%40,9)	48 (%37,5)	42 (%32,6)	
Kadın	80 (%62,0)	78 (%59,1)	80 (%62,5)	87 (%67,4)	
VKİ (kg/m^2)	31,2±7,5	31,3±5,8	30,8±6,3	29,4±6,2	0,067†
VKİ Grubu					0,072¶
Zayıf	0 (%0,0)	0 (%0,0)	1 (%0,8)	1 (%0,8)	
Normal kilolu	25 (%19,4)	16 (%12,1)	16 (%12,5)	32 (%24,8)	
Fazla kilolu	39 (%30,2)	41 (%31,1)	52 (%40,6)	39 (%30,2)	
Obez	65 (%50,4)	75 (%56,8)	59 (%46,1)	57 (%44,2)	
Bel çevresi (cm)	100,5 (64-140)	103 (70-143)[c]	103 (69-141)	99 (63-147)[c]	***0,007¶***
Sigara öyküsü	46 (%35,7)[a]	55 (%41,7)[b,c]	31 (%24,2)[a,b]	34 (%26,4)[c]	***0,008‡***
Alkol öyküsü	8 (%6,2)	8 (%6,1)	9 (%7,0)	7 (%5,4)	0,962‡
DM tipi					0,766$
Tip 1	9 (%7,0)	5 (%3,8)	4 (%3,1)	8 (%6,2)	
Tip 2	119 (%92,2)	125 (%94,7)	123 (%96,1)	120 (%93,0)	
Diğer	1 (%0,8)	2 (%1,5)	1 (%0,8)	1 (%0,8)	
DM Tedavi değişikliği	12 (%9,3)	20 (%15,2)	8 (%6,3)	13 (%10,1)	0,121‡
Antilipidemik tedavi	25 (%19,4)[d,e]	52 (%39,4)[d]	37 (%28,9)	47 (%36,4)[e]	***0,002‡***
KAH	28 (%21,7)	37 (%28,0)	27 (%21,1)	31 (%24,0)	0,544‡
HT	100 (%77,5)	108 (%81,8)	109 (%85,2)	111 (%86,0)	0,259‡
PAH	10 (%7,8)	4 (%3,0)	4 (%3,1)	8 (%6,2)	0,216‡
SVO	10 (%7,8)	5 (%3,8)	4 (%3,1)	10 (%7,8)	0,207‡
Nefropati	23 (%17,8)	36 (%27,3)	24 (%18,8)	22 (%17,1)	0,139‡
Retinopati	18 (%14,0)	16 (%12,1)	13 (%10,2)	13 (%10,1)	0,733‡
Nöropati	34 (%26,4)	32 (%24,2)	23 (%18,0)	28 (%21,7)	0,411‡

†: Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), **‡:** Pearson'un Ki-Kare testi, **¶:** Kruskal Wallis testi, **a:** Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), **b:** GruP 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), **c:** Grup 2 ile Grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01) **d:** Grup 1ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), **e:** Grup 1 ile Grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,002)

Çeyrekliklere göre yapılan grupların biyokimyasal analizleri Tablo 7' de gösterilmiştir. Diğer gruplandırma şekillerinde de gösterildiği gibi grupların açlık kan şekerleri ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı fark mevcut iken (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$), tokluk kan şekerleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,431$). Grup 4' ün açlık kan şekeri Grup 1 ve 2' ye göre anlamlı daha düşüktü ($p>0,05$). HbA1c düzeylerine bakıldığında Grup 4' ün HbA1c düzeyleri Grup 1 ve 2 ye göre anlamlı daha düşüktü ($p<0,05$). Aynı zamanda Grup 1' e göre Grup 3' ünde HbA1c düzeyi anlamlı daha düşük saptandı ($p<0,01$). Olguların lipid profilleri değerlendirildiğinde HDL-K ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark mevcut iken (sırasıyla $p=0,008$, $p=0,033$), total kolesterol ve LDL-K düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). HLD kolesterol düzeylerinde anlamlı farka neden olan durum Grup 4' ün HDL-K düzeyinin Grup 1 ve 2' ye göre daha yüksek saptanması ($p<0,05$) iken, trigliserid düzeyinde fark yaratan durum Grup 2' ye göre Grup 4' ün trigliserid düzeyinin anlamlı daha düşük saptanması idi ($p=0,030$). Hastaların Vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,012$) ve Grup 3' ün Vitamin B12 düzeyi Grup 4' e göre anlamlı daha düşüktü ($p=0,006$). Diğer gruplandırmalardan farklı olarak çeyreklik dilimlere göre yapılan sınıflandırmada olguların CRP düzeyleri arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,009$) ve bu farka neden olan durum Grup 3' ün CRP düzeyinin Grup 1' e göre anlamlı daha düşük saptanmasıydı ($p<0,001$). Hastaların hemoglobin düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı farklı iken ($p=0,015$), farka neden olan durum Grup 1' in hemoglobin düzeyinin Grup 2' den daha düşük olmasıydı ($p=0,017$). Grupların diğer biyokimyasal parametreleri arasında yapılan analizler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).

Tablo 7. Ağırlıklandırılmış ortalamalar kullanılarak hesaplanan başlangıç Vitamin D ölçümlerine ilişkin çeyrekliklere göre olguların başlangıç biyokimyasal ölçümleri

	Grup 1 (n=129)	**Grup 2 (n=132)**	**Grup 3 (n=128)**	**Grup 4 (n=129)**	***p* değeri**
AKŞ (mg/dl)	155,0 (54,0 - 484,0)[a]	140,0 (37,0 - 463,0)[b]	134,0 (55,0 - 362,0)	125,0 (35,0 - 355,0)[a,b]	***<0,001†***
TKŞ (mg/dl)	185,0 (37,0 - 469,0)	167,5 (91,0 - 435,0)	161,5 (50,0 - 412,0)	162,0 (58,0 - 489,0)	0,431†
HbA1c (%)	8,3 (5,4 - 11,8)[a,c]	7,9 (5,2 - 11,9)[b]	7,4 (5,1 - 11,5)[c]	7,2 (5,2 - 12,0)[a,b]	***<0,001†***
Kreatinin (mg/dl)	0,8 (0,4 - 1,9)	0,8 (0,5 - 2,0)	0,8 (0,5 - 2,2)	0,8 (0,4 - 1,9)	0,679†
Total kolesterol (mg/dl)	193,5 (101,0 - 318,0)	194,0 (94,0 - 316,0)	193,0 (104,0 - 367,0)	193,5 (113,0 - 322,0)	0,960†
HDL-K (mg/dl)	40,0 (19,2 - 85,0)[a]	42,5 (21,0 - 84,0)[b]	44,0 (26,0 - 98,0)	47,0 (22,0 - 99,0)[a,b]	***0,008†***
LDL-K (mg/dl)	116,0 (42,0 - 199,0)	115,5 (42,0 - 220,0)	114,0 (39,0 - 223,0)	115,0 (46,0 - 232,0)	0,957†
Trigliserid (mg/dl)	141,0 (47,0 - 1069,0)	163,0 (39,0 - 1172,0)[b]	158,0 (41,0 - 1020,0)	133,5 (30,0 - 871,0)[b]	***0,033†***
Hemoglobin (g/L)	13,2±1,88[d]	13,9±1,62[d]	13,4±1,69	13,3±1,63	***0,015‡***
Ferritin (ng/ml)	37,5 (2,5 - 709,0)	43,0 (7,0 - 243,0)	23,5 (4,0 - 363,0)	21,0 (4,0 - 535,0)	0,132†
CRP (mg/L)	5,6 (0,2- 138,0)[c]	3,4 (0,1 - 56,0)	2,9 (0,2 - 108,0)[c]	4,6 (0,2 - 266,0)	***0,009†***
Mikroalbumin (mg/dl)	10,8 (2,1 - 2880,0)	14,4 (2,1 - 601,0)	16,9 (2,0 - 1860,0)	15,6 (2,1 - 416,0)	0,234†
Vitamin B12 (pg/ml)	327,0 (91,0 - 1500,0)	308,0 (97,0 - 2000,0)	284,0 (101,0 - 1270,0)[e]	346,5 (105,0 - 2000,0)[e]	***0,012†***
Folik asit (ng/ml)	9,1 (2,6 - 21,4)	8,8 (3,1 - 24,0)	9,2 (2,7 - 24,0)	9,1 (2,0 - 25,0)	0,923†

†: Kruskal Wallis testi, **‡:** Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), **a:** 1.çeyrek grubu ile 4.çeyrek grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), **b:** Grup 2 ile Grup 4 fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), **c:** Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,01), **d:** Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,017), **e:** Grup 3 ile Grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,006).

Çalışmamızda başlangıç ve kontrol verisi olan 196 hasta mevcuttu ve bu hastalar kontrol başvuruları öncesi Vitamin D replasmanı alanlar ve almayanlar olarak ikiye ayrıldı. Vitamin D replasmanı alan 89 hasta, replasman almayan 107 hasta mevcuttu. D vitamini replasmanı alan hastalar replasman öncesi ve sonrası demografik ve klinik özellikler ile biyokimyasal parametreler açısından

istatistiksel olarak analiz edildi ve elde edilen veriler Tablo 8' de gösterildi. Hastaların başlangıçta ortalama Vitamin D düzeyleri 16,4 (4,9-174,0) µg/L iken replasman sonrası kontrolde 21,6 (5,0-86,3) µg/L' ye yükseldi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,005). Vitamin D replasmanı alan hastaların glisemik profilleri değerlendirildiğinde başlangıç ve kontrol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Replasman alan hastaların antilipidemik tedavi alma oranları kontrolde anlamlı artış gösterdi (p=0,016). Vitamin D replasmanı alan hastaların diğer klinik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde başlangıç ve kontrolde saptanan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p>0,05).

Tablo 8. Replasman tedavisi alan olgular içerisinde replasman öncesi ve sonrası antropometrik ve laboratuvar ölçümleri ile diğer klinik özellikler

	Replasman öncesi	**Replasman sonrası**	***p değeri***
VKİ (kg/m²)	30,5±6,2	30,5±6,1	0,721†
Bel çevresi (cm)	98 (67 - 147)	100 (73 - 151)	0,163‡
AKŞ (mg/dl)	132 (72 - 356)	118 (27 - 360)	0,265‡
TKŞ (mg/dl)	145,5 (50 - 392)	153 (41 - 312)	0,785‡
HbA1c (%)	7,1 (5,6 - 11,9)	7,1 (5,2 - 11,8)	0,709‡
Vitamin D (µg/L)	16,4 (4,9 – 83,6)	21,6 (5,0 - 86,3)	***0,005‡***
Kreatinin (mg/dl)	0,75 (0,37 - 1,90)	0,75 (0,33 - 1,60)	0,690‡
Total kolesterol (mg/dl)	195 (94 - 301)	179,5 (96 - 380)	0,823‡
HDL-K (mg/dl)	45 (21 - 80)	43,5 (23 - 86)	0,998‡
LDL-K (mg/dl)	116 (42 - 204)	105 (41 - 245)	0,721‡
Trigliserid (mg/dl)	135,5 (39 - 1172)	132 (48 - 824)	0,239‡
Antilipidemik tedavi	33 (%37,1)	40 (%44,9)	***0,016¶***
Hemoglobin (g/L)	13,4±1,69	13,4±1,61	0,837†
Ferritin (ng/ml)	19,6 (5 - 367)	21,1 (5,3 - 130)	0,575‡
Vitamin B12 (pg/ml)	306,5 (101 - 1340)	326 (94 - 1500)	0,937‡
Folik asit (ng/ml)	8,4 (2,6 - 12,1)	9,1 (2,9 - 14,8)	0,367‡
CRP (mg/L)	2,7 (0,5 - 138,0)	3,3 (0,4 - 142,0)	0,903‡
Mikroalbumin (mg/dl)	13,1 (2 - 206)	13,9 (2 - 276)	0,241‡
Nefropati	20 (%22,5)	23 (%25,8)	0,250¶
Retinopati	8 (%9,0)	7 (%7,9)	>0,999¶
Nöropati	14 (%15,7)	15 (%16,9)	>0,999¶

†: Bağımlı t-testi, **‡:** Wilcoxon işaret testi, **¶:** McNemar testi.

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus halen tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan önemli bir kronik hastalıktır. Oluşturduğu metabolik ve vasküler problemler nedeniyle hastaların hem yaşam kalitesini bozmakta hem de beklenen yaşam süresini kısaltmaktadır. Bu nedenle diyabetik bireylerin erken tanı alıp tedavi görmeleri önem arz etmektedir. Diyabetik bireylerde halen ilk basamak tedavi uygun eğitim ile tıbbi beslenme ve egzersizi içeren yaşam tarzı değişikliği şeklindedir. Farmakolojik tedaviler hipergliseminin kontrol altına alınmasında yardımcıdır ve bu amaçla kullanılmakta olan birçok antidiyabetik ajan vardır. Diyabetin etyopatogenezinin oldukça karışık olması ve her geçen gün, diyabet gelişimiyle ilgili olası yeni mekanizmaların saptanıyor olması nedeniyle hastalıkla mücadelede ve hipergliseminin kontrol altına alınmasında kullanmakta olduğumuz farmakolojik ajanlara yenileri eklenmektedir. Öte yandan, bazı durum ve koşulların hipergliseminin kontrolünde zorluk yarattığı, bu durumların ortadan kaldırılmasının da tedaviyi daha kolay hale getirdiğiyle ilişkili bilgiler giderek artmaktadır. Söz konusu durumlardan birinin D vitamini eksikliği olduğu ileri sürülmektedir. Gerek Tip 1, gerekse Tip 2 diyabetik bireylerde, D vitamini eksikliğinin, glisemik regülasyonu zora soktuğu ve D vitamini eksikliğinin düzeltilmesiyle, hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiğine dair literatür bilgileri giderek artmaktadır [66-68]. Hatta çocuklarda yapılan çalışmalar D vitamini eksikliğinin Tip 1 diyabet gelişiminde de etken olabileceğini destekler mahiyettedir [69-71]

D vitamini insülin duyarlılığını ve pankreas beta hücre fonksiyonlarını artırarak diyabet gelişimini önleyici rol oynayabilir [72]. Vitamin D pankreas beta hücrelerine VDR reseptörleri ile bağlanarak transkripsiyonel faktörlerin salınımında ve insülin sentezinde rol almaktadır. Bu VDR reseptörlerinde meydana gelen polimorfizm veya VDBP geninde mutasyonlar sonucu insülin sentezi bozulmaktadır [73, 74]. D vitamini indirekt olarak intrasellüler kalsiyum regülasyonu ile insülin sekresyonunu düzenler, beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden korur [75]. Tip 2 DM gelişiminde inflamasyon da önem arz

etmekte olup, D vitamini inflamasyonun dokular üzerine etkinliğini azaltır. D vitamininin aynı zamanda dokular düzeyinde insülin duyarlılığında artış sağlayarak da diyabet patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir [57, 64].

Biz bu çalışmada, diyabetik hastalarımızda D vitamini düzeylerini ve bunun glisemik regülasyona etkilerini kesitler olarak araştırmayı amaçladık. Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2005 - 30.04.2019 tarihleri arasında ayaktan başvuran Tip 1 ve Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ile takipli 8600 hastanın kaydı incelenmiştir. Arşiv kayıtlarından hastaların temel demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo), sigara ve alkol öyküleri, poliklinik ve klinik takip notları, görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, diyabet tedavisi ve komplikasyonları hakkındaki bilgiler elde edilmiştir. Bu vakalar içerisinden diyabet tedavisi ve komplikasyonları, glisemik regülasyon düzeyleri, D vitamini düzeyleri ve replasman durumu hakkında yeterli bilgi elde edilemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Açlık kan glukozu ve/veya postprandiyal kan glukozu, HbA1c, 25(OH) Vitamin D düzeyi aynı muayene başvurusunda bakılan hastaların kayıtları ayrıntılı incelenmiştir. Bu hasta grubu içinden 18 yaşından küçük olanlar, sekonder diyabet veya gestasyonel diyabet tanısı olanlar, HbA1c > %12 olup kontrolsüz diyabeti olanlar, kronik böbrek hastalığı olup eGFR <30 ml/dk/1.73m^2 olanlar veya renal replasman tedavisi uygulananlar, hemoglobinopati öyküsü mevcut olanlar, akut hemoraji öyküsü olan veya hemoglobin düzeyi <7 mg/dl olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Taranan 8600 hastadan ancak bu kriterlere uyan 518 vaka çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastalar öncelikle sistemde aynı anda D vitamini düzeyleri ve glisemik profillerini içeren sonuçların olduğu ilk başvurularına göre analiz edilmişler, bu ilk değerlendirmedeki durumları itibarıyla D vitamini düzeylerine göre gruplandırılmışlardır. Bu gruplandırmalarda 3 farklı gruplandırma baz alınmış ve her gruplandırma ayrı ayrı vakalar karşılaştırılarak test edilmiştir. İlk gruplandırma 25(OH) Vitamin D düzeyi <30 µg/L olanlar (D vitamini istenen düzeyin altında olanlar: Grup A) ve ≥30 µg/L olanlar (D vitamini istenen düzeyde olanlar: Grup B) şeklinde tüm vakaları iki gruba ayırarak yapılmıştır.

İkinci gruplandırmada vakalar 25(OH) Vitamin D düzeyi <20 µg/L olanlar (D vitamini eksikliği olan grup: Grup C), 20-29,99 µg/L arasında olanlar (D vitamini yetersizliği olan grup: Grup D) ve ≥30 µg/L olanlar (D vitamini yeterli grup: Grup E) şeklinde üç ayrı grup oluşturularak yapılmıştır. Son olarak da D vitamini düzeyleri tüm grupta analiz edilmiş ve çalışmaya alınan vakalar ortanca D vitamini düzeylerine göre çeyrekliklere ayrılarak incelenmiştir. Bu gruplandırmada 1. Çeyrek değeri <10,875 µg/L olanlar (Grup 1), 2. çeyrek değeri 10,875 - 18,00µg/L arası olanlar (Grup 2), 3. çeyrek 18,01 - 25,825 µg/L arası olanlar (Grup 3) ve 4. çeyrek >25,825 µg/L olanlar (Grup 4) şeklinde tanımlanmaktadır.

İlk gruplandırmada D vitamini düzeyi <30 µg/L ve ≥30µg/L olan Grup A (n=432) ve Grup B (n=86)' yi oluşturan vakaların demografik özelliklerinin karşılaştırmalarında yalnız bel çevresinin Grup B' de, yani D vitamini düzeyi yeterli olan grupta, anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0,014). Glisemik regülasyon açısından yapılan karşılaştırmada ise yine D vitamini yeterli vakaların olduğu Grup B' de açlık glukoz değerleri ve glikohemoglobin ortalaması anlamlı olarak Grup A' dan düşük tespit edilmiştir. Açlık glukoz değerlerinin ortanca değeri Grup A' da 140 mg/dl iken, Grup B' de 125 mg/dl bulunmuştur (p=0,014). Glikohemoglobin düzeyleri ise Grup A' da %7,8 iken Grup B' de %7,2' dir (p=0,004). Diğer parametrelerden yalnız HDL-K ve Vitamin B12 düzeylerinin iki grup arasında anlamlı olarak farklı çıktığı, hem HDL-K, hem de Vitamin B12 düzeyinin Grup B' deki yeterli D vitamini düzeyine sahip diyabetik hastalarda anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,004, p<0,001). Bu sonuçlara bakıldığında, özellikle 25(OH) Vitamin D düzeyi ≥30µg/L olan, yani D vitamini eksikliği olmayan diyabetik hastaların glisemik regülasyonlarının anlamlı olarak daha iyi olduğu anlaşılmaktadır. D vitamini eksikliği veya yetersizliği, en azından açlık glukoz düzeylerini ve ortalama HbA1c düzeyini, kısacası glisemik regülasyonu negatif yönde etkilemekte ya da glisemik regülasyonu bozmaktadır. Bel çevresinin yine D vitamini düşük olan diyabetik hastalarda daha fazla çıkması da metabolik obezite açısından bu vakaların daha büyük bir risk taşıdığının göstergesi olarak alınabilir. Nitekim D vitamini eksikliğinin metabolik sendrom gelişiminde

rol oynadığını gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır [76-78]. Bel çevresinin artışı hiç şüphe yoktur ki diyabetik hastalarda glisemik regülasyon açısından da önemli bir risktir ve kilo vermek, bel çevresinin azalması, bilhassa obez diyabetik bireylerde, insülin direncinin azalmasını sağlayarak glisemik regülasyon açısından tedaviyi kolaylaştıran önemli bir etkendir [77-80]. Yine obezite ve ön planda bel çevresi kalınlığının arttığı abdominal obezitenin HDL-K düzeylerinin düşüklüğüyle ilişkili olduğu bilinmektedir [78, 81]. HDL-K düzeyleri hem obeziteden hem de hareketsizlikten negatif olarak etkilenmektedir. Dolayısıyla bel çevresi daha fazla çıkan Grup A' daki diyabetik vakalarda HDL-K düzeylerinin daha düşük çıkmış olması da beklenen bir sonuçtur. Yine bel çevresi ile glisemik regülasyon düzeylerinin ters ilişki içinde olduğunun tespit edilmesi de beklenmedik bir sonuç değildir. Zira bel çevresinin artışı, yani abdominal obezitenin varlığı, diyabetik hastalarda glisemik regülasyon açısından önemli bir etkendir. Burada cevap aranması gereken, D vitamini düzeylerinin bu duruma nasıl bir etkisinin olduğu sorusudur. Çalışmamız retrospektif kesitsel bir kohort analizi olduğundan D vitamininin bu sonuçları hangi yoldan etkilediğine dair kesin bilgiler elde edilmesi imkan dahilinde olmamıştır. Ancak daha önceki çalışmalar D vitamininin hem obezite, hem insülin direnci gelişiminde önleyici role sahip olduğuna dair bilgiler içerdiğinden, D vitamini yeterli olan Grup B' deki vakalarda, D vitamininin bu açıdan hem bel çevresinin daha düşük çıkmasını, hem HDL-K düzeylerinin daha yüksek bulunmasını kolaylaştırdığı söylenebilir. Ayrıca D vitamininin pankreas beta-hücreleri üzerindeki Vitamin D reseptörleri aracılığıyla insülin sentez ve salınımına olumlu etkilerinin gösterilmiş olması nedeniyle, Grup B' de bulunan 25(OH) Vitamin D düzeyi yeterli vakalarda, Grup A' da bulunan 25(OH) Vitamin D düzeyi yeterli düzeyde saptanmamış vakalara göre, açlık glukoz değerlerinin ve HbA1c düzeylerinin daha düşük ve normale yakın çıkmış olması açıklanabilir bir sonuçtur. Vitamin B12 düzeylerinin Grup B' de Grup A' dan anlamlı daha yüksek saptanmış olması açıklayacak mekanizmalar ise daha kompleks gibi durmaktadır. Fakat Grup A' daki hastalarda hem D hem de B12 vitamin düzeylerinin daha düşük olduğu gerçeğinden yola çıkılarak, Grup A'daki vakalarda her iki vitaminin de

eksikliğinin benzer mekanizmalar üzerinde gelişmiş olabileceği veya Vitamin B12' nin terminal ileumdan emiliminin kalsiyum bağımlı olması ile ilişkilendirilebilir [82].

Çalışmamızda ikinci gruplandırmada vakalar 25(OH) Vitamin D düzeyi <20 µg/L olanlar (D vitamini eksikliği olan grup: Grup C), 20-29,99 µg/L arasında olanlar (D vitamini yetersizliği olan grup: Grup D) ve ≥30 µg/L olanlar (D vitamini yeterli grup: Grup E) şeklinde üç farklı gruba ayrılarak incelenmiştir. D vitamini düzeyi arttıkça VKİ azalmakla beraber istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (p=0,155). Ancak grupların bel çevreleri arasında istatistiksel anlamlı fark olup (p=0,034); farka neden olan durum Grup E' nin bel çevresinin Grup C' ye göre daha düşük saptanmasıdır (p=0,028). D vitamini ile VKİ arasında ilişki saptanmayıp bel çevresi arasında ilişki saptanmış olması D vitamininin abdominal obezite üzerine daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda Vitamin D eksikliği olan grubun yaş ortalaması daha düşük (p=0,005), bel çevresi daha yüksek saptanmıştır (p=0,034). Normalde yaş ilerledikçe bel çevresinin artmasını beklerken, bizim çalışmamızda Vitamin D eksikliği olan Grup C' deki vakalar en genç grubu oluşturduğu halde, bel çevreleri en yüksek saptanmıştır. Bu sonuç bizi Vitamin D düzeylerinin normalin altında olmasının, yaştan bağımsız olarak bel çevresinde artışa neden olabileceğini düşündürür. İlk gruplandırmamız ile benzer olarak açlık kan şekerleri ve HbA1c düzeyleri (sırası ile p=0,007, p<0,001) D vitamini yeterli vakaların yer aldığı Grup E' de en düşük bulunmuştur. Yani glisemik regülasyonları ≥30 µg/L olan grupta daha iyi saptanmıştır. Vitamin D eksikliği olan Grup C ile Vitamin D yetersizliği olan Grup D' nin açlık kan şekerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, HbA1c düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Vitamin D düzeyi artışının glisemik regülasyon üzerine olumlu etkilerinin bulunduğu mevcut literatür verileri ile de uyumlu olup, daha önce belirttiğimiz D vitamininin pankreatik insülin sekresyonu, insülin duyarlılığı ve inflamasyon üzerine olumlu etkileri sebebi ile olduğu düşünülmüştür. Vitamin D eksikliği ve yetersizlik grupları arasındaki kan şekeri değerlerinin anlamlı farklılık göstermemesi, çalışmanın kesitsel dizaynı ve belirgin olumlu etkilerin 30 µg/L üzerinde ortaya çıkması ile ilişkili olabilir. Glisemik regülasyonu

öngörmede kullandığımız açlık kan glukozu ve HbA1c düzeylerinin her ikisinin de; Vitamin D ≥30 µg/L olan bireylerde anlamlı olarak daha düşük saptanmış olması, D vitamininin normal değerlerde tutulmasının kan şekeri kontrolüne katkısını göstermektedir. Vakaların HDL-K düzeylerine bakıldığında Vitamin D eksikliği olan Grup C' nin HDL-K düzeyi en düşük iken, Vitamin D yeterli olan Grup E' nin HDL-K düzeyi en yüksek saptanmıştır (p=0,004). Vitamin D düzeyi ile HDL-K düzeyi arasındaki ilişki literatürde çelişkili olup, bazı çalışmalarda negatif ilişki gözlemlenmiş iken [68, 81, 83, 84]; bazı çalışmalarda pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir [85, 86]. Bu pozitif ilişkinin mekanizması tam olarak netlik kazanamamıştır. D vitaminin lipid profili üzerine olumlu etkilerinin başlıca total kolesterol ve trigliserid değerleri üzerine olduğu gösterilmiştir. Bu etkiye sebep olan başlıca mekanizmalar ise kalsiyumun hepatik trigliserid formasyonunu azaltması ve intraluminal kalsiyum düzeyi düşüşü ile yağ asiti emilimini azaltması olarak gösterilmiştir [84, 87]. Bizim çalışmamızda D vitamini yeterli grup ile Vitamin D yetersizlik ve eksiklik grupları arasında total kolesterol, LDL-K, trigliserid parametreleri açısından fark tespit edilememiştir. Bu hasta grubunda bel çevresinin de Grup C' de en yüksek gözlenmesi Vitamin D eksikliği ile bel çevresi ve HDL-K düzeyleri arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır.

Hastaların Vitamin B12 düzeylerine bakıldığında Vitamin D yeterli olan grubun B12 düzeyi, diğer iki gruba göre anlamlı yüksek saptanmış olup, Vitamin D yetersizliği olan grubun Vitamin B12 düzeyleri en düşük saptanmıştır. Bu durum daha önce bahsedilmiş olan her iki vitaminin de eksikliğinin benzer mekanizmalar üzerinde gelişmiş olabileceği veya Vitamin B12' nin terminal ileumdan emiliminin kalsiyum bağımlı olması ile açıklanabilir.

D vitamininin kalsiyum dengesini sağlayarak kemik sağlığını koruması, düşme ve kırık riskini azaltmasındaki fonksiyonunu gösterebilmesi için; serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinin 30 µg/L' nin üzerinde tutulması gerekmektedir. Günümüzde D vitamininin kemik dışında diğer sistemler üzerine de etkisinin olduğu bilinmekte olup, iskelet dışı etkilerini gösterebilmesi için Vitamin D' nin hedef düzeyinin kaç olması gerektiği henüz netlik kazanmış değildir. Bu

yüzden çalışmamızda farklı D vitamini düzeylerinin glisemik regülasyona etkisini araştırmak amacı ile hastalar başlangıç 25(OH) Vitamin D düzeylerine göre ağırlıklı ortalamalar kullanılarak çeyrekliklere ayrılmıştır. Bu gruplandırmaya göre 25(OH) Vitamin D düzeyi <10,875 µg/L olanlar Grup 1, 25(OH) Vitamin D düzeyi 10,875-18,0 µg/L arasında olanlar Grup 2, 25(OH) Vitamin D düzeyi 18,01-25,825 µg/L arasında olanlar Grup 3 ve 25(OH) Vitamin D düzeyi >25,825 µg/L olanlar ise Grup 4 olarak tanımlanmıştır. Grupların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildiğinde yaş ortalamaları ve bel çevreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Grup 2' nin bel çevresi Grup 4' den anlamlı yüksek saptanırken, diğer gruplandırma şekillerinde de gözlenildiği gibi Vitamin D düzeyleri en yüksek olan grubun bel çevresi en düşük saptanmıştır.

Çeyreklik dilimlerin biyokimyasal parametrelerine bakıldığında Vitamin D ile açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, HDL-K, trigliserid ve Vitamin B12 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Vitamin D düzeyi en yüksek olan Grup 4' ün açlık kan şekeri ve HbA1c değerleri en düşük saptanmıştır (p<0,001). Hem AKŞ hem de HbA1c düzeylerinin Grup 1 ve 2' ye göre Grup 4'' te anlamlı düşük saptanması, Vitamin D' nin normal seviyelerde olmasının glisemik regülasyonu olumlu yönde etkileyebileceğini açıklayabilir. Vitamin D' nin en düşük seviyelerde olduğu Grup 1' de hastaların kan şekeri regülasyonunda bozulma saptanması da; yaşam tarzı değişikliği ve uygun medikal tedaviye rağmen glisemik regülasyonunda bozulma gözlenen diyabetik bireylerde, Vitamin D düzeylerinin ölçülmesinin ve gerekirse Vitamin D eksikliği olanlarda eksikliğin giderilmesi için gerekli önlemlerin alınmasının önemini açıklayabilir. Günümüzde diyabetik hastalarda Vitamin D düzeylerinin periyodik olarak ölçümü önerilmemektedir ancak D vitamini düşüklüğü açısından riski yüksek olan ve kan şekeri regülasyonu bozulmuş bireylerde D vitamini eksikliği olabileceği akılda tutulmalıdır.

Grup 4, Grup E ile Vitamin D düzeyleri yönünden benzer aralıktadır ve D vitamininin ≥30 µg/L olduğu grupta gözlemlediğimiz olumlu metabolik etkiler

bakımından benzerlik göstermektedir. D vitaminini çeyrekliklere ayırarak incelemek önceki analizlerimizi desteklemiştir.

Çalışmamızda grupların HDL-K düzeyleri arasında da anlamlı fark mevcut iken, Vitamin D düzeyi en yüksek olan Grup 4’ ün HDL-K düzeyi de Grup 1 ve 2' ye göre anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Aynı zamanda Grup 4‘ ün trigliserid düzeyleri de en düşük saptanmıştır. Vitamin D düzeyi en yüksek olan bireylerde HDL-K düzeylerinin en yüksek ve trigliserid düzeylerinin de en düşük saptanması, Vitamin D' nin metabolik sendrom gelişimindeki rolü ile açıklanabilir. Literatürde D vitamini düzeyleri ile metabolik sendrom riski arasında negatif korelasyon olduğu saptanmış olup, dislipidemi ve abdominal obezite, metabolik sendrom tanı kriterleri arasında yer almaktadır. [77, 80]

Çalışmamıza dahil edilen 518 hastanın 196 tanesinin 3-6 ay içinde tekrar hastane başvurusu olup, bu kontrol kaydı olarak değerlendirildi. Kontrol kaydı olan hastalar Vitamin D replasmanı alıp almamalarına göre sınıflandırıldı. Çalışmamızda Vitamin D tedavisinin glisemik kontrole etkisi araştırılmak amacıyla hastaların başlangıç ve kontrol parametrelerindeki değişim ayrı ayrı incelendi. Kontrol kaydı olan 196 hasta değerlendirildiğinde, Vitamin D replasmanı alan 89 kişi, replasman almayan 107 kişi olduğu gözlendi. Replasman tedavisi alan 89 hasta replasman öncesi ve sonrası demografik özellikler ve biyokimyasal parametrelerindeki değişim açısından analiz edildi. Hastaların replasman öncesi Vitamin D düzeyleri 16,4 (4,9-174,0) µg/L iken, replasman sonrası kontrolde 21,6 (5,0-86,3) µg/L’ ye yükseldi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,005). Çalışmamızda hastaların diğer biyokimyasal ve demografik parametrelerinde anlamlı değişim gözlenmedi. Replasman alan hastaların Vitamin D düzeyleri 16,4 µg/L’ den 21,6 µg/L’ ye yükseldiği halde, yine 30 µg/L‘ nin altında saptanmıştır. D vitaminini düşük olan hastalara yeterli replasman yapılamamış olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Günümüzde Vitamin D’ nin glisemik kontrol üzerine etkisi kadar, Vitamin D eksikliği olan hastalara D vitamini destek tedavisi vermenin etkisi de tartışılan konulardan birisi olmaya devam etmektedir. Literatürde yapılan çalışmalarda Vitamin D düzeyi normal olan

bireylere bile Vitamin D replasmanı yapıldığında hem glisemik parametrelerinde hem de lipid profilinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Bu verilere göre Vitamin D replasmanı ile 25(OH) Vitamin D düzeyini ≥30 µg/L üzerinde tutmanın, glisemik regülasyonu olumlu yönde etkilediği halde; bizim çalışmamızda sonuçların anlamlı çıkmamasının nedeni hastaların replasman sonrası D vitamini düzeylerinin de ≥30 µg/L çıkarılamamış olması olarak açıklanabilir. Çalışmamız retrospektif kohort çalışması olduğu için hastaların replasman dozlarında ve sürelerinde bir standardizasyon sağlanamamıştır. Hastalar kontrole başvurduğunda yeterli D vitamini düzeylerine ulaşılamadığı görülmüştür. Replasman sonrası hedef Vitamin D düzeylerine ulaşılamaması da, Vitamin D' nin glisemik regülasyon üzerindeki etkilerini gerçekleştirmesi için yeterli doz ve süre replasman veremediğimiz gerçeğini göz önüne sermektedir. Halen güncel kılavuzlarda önerilmekte olan D vitamini düzeyinin ≥ 30 µg/L tutulmasının önemi bu çalışma ile de desteklenmiştir. [21, 88]

6. SONUÇ

Çalışmamızda Diabetes Mellitus tanısı ile takipli hastalarda Vitamin D düzeylerinin glisemik regülasyona etkisi araştırılmıştır. Hastalar Vitamin D düzeylerine göre farklı gruplandırma şekillerinde istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Çalışmamızda aynı zamanda kontrol verisi olan hastalarda Vitamin D replasmanı yapmanın glisemik parametreler üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- Hastaların bel çevreleri ile Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. 25(OH) Vitamin D düzeyi ≥30 µg/L olanlarda bel çevreleri daha düşüktür.

- Hastaların açlık kan şekerleri ve HbA1c düzeyleri ile Vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. 25(OH) Vitamin D düzeyi ≥30 µg/L olan hastaların hem açlık kan şekerleri hem de HbA1c düzeyleri daha düşük seyretmiştir.

- Hastaların HDL-K düzeyleri ile Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. 25(OH) Vitamin D düzeyi ≥30 µg/L olanların HDL-K düzeyleri daha yüksek saptanmıştır.

- Hastaların Vitamin B12 düzeyleri ile Vitamin D düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. 25(OH) Vitamin D düzeyi ≥30 µg/L olanlarda Vitamin B12 düzeyi daha yüksektir.

- Hastaların Vitamin D düzeyleri 30 µg/L' nin altında ve üstünde ya da çeyrekliklere ayrılarak incelendiğinde bu etkilerin korunduğu görülmüştür. En belirgin metabolik olumlu etkilerin D vitamini düzeyi ≥30 µg/L iken elde edildiği gözlemlenmiştir. Dolayısı ile farklı referanslarda önerilen daha yüksek D vitamini hedefleri yerine güncel kılavuzlarda önerilen 30 µg/L hedefi yeterli ve gerçekçidir.

6.1. Çalışmamızın Kısıtlılıkları

- Çalışmamızda veriler arşiv kayıtlarından elde edildiği şekilde kaydedilmiş olup, yanlış ya da eksik kayıt alınması çalışma sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

- Çalışmamızda hastaların çoğunluğunu Vitamin D düzeyi <30 µg/L olan hastalar oluşturmaktadır.

- Çalışmamızda diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının varlığı sadece poliklinik muayene notunda belirtildiği şekilde kaydedilmiş olup, laboratuvar veya görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanmış değildir.

- Çalışmamızda hastaların Vitamin D replasmanı alma durumu arşiv kayıtlarından elde edilebildiği şekilde kaydedilmiş olup, hastaların yeterli ve uygun Vitamin D desteği alıp almadığı bilinmemektedir. Bu da sonuçlarımızın yanlış değerlendirilmesine neden olabilir.

- Çalışmamızda kontrol verisi olan hastalardan Vitamin D replasmanı alan grubun, replasman sonrası Vitamin D düzeylerinin yine 30 µg/L'nin altında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda Vitamin D replasmanı alan hastalara yeterli replasman yapılamamış olması eksik yönlerindendir.

- Çalışmamızda hastaların aldığı diyetin vitamin D düzeylerine katkısı, multivitamin desteği almaları, güneş ışığı maruziyetleri ve başvuru tarihlerinin mevsimsel özellikleri açısından değerlendirilmemiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda Vitamin D düzeylerinin glisemik parametreler üzerine anlamlı etkisi olabileceği ve bu etkinin en belirgin Vitamin D düzeyinin ≥30 µg/L olan grupta gözlendiği gösterilmiş olup; bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Giriş: Diabetes mellitus, tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Günümüzde Vitamin D' nin iskelet dışı etkileri de gösterilmiş olup, bunlardan birisi de glisemik regülasyon üzerine olan etkisidir. Biz çalışmamızda diyabetik bireylerde Vitamin D düzeyinin kan şekeri regülasyonundaki rolünü incelemeyi planlandık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine 01.01.2005 - 30.04.2019 tarihleri arasında başvuran Diabetes Mellitus tanılı 518 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızın birinci aşamasında bütün hastaların Vitamin D düzeyleri ile demografik ve klinik özellikleri, glisemik ve metabolik parametreleri, diyabet komplikasyonları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmamızda hastaların başlangıç D vitamini düzeylerine göre 3 farklı gruplandırma yapılmış ve her gruplandırma sisteminde vakalar ayrı ayrı karşılaştırılarak analiz edilmiştir. İlk gruplandırma 25(OH) Vitamin D <30 µg/L olanlar ve 25(OH) Vitamin D ≥30 µg/L olanlar diye ikiye ayrılarak yapılmıştır. İkinci gruplandırma da vakalar 25(OH) Vitamin D düzeyi <20 µg/L olanlar, 20 - 29,99 µg/L ve >30 µg/L olanlar şeklinde üç farklı grup oluşturularak yapılmıştır. Son olarak da vakalar başlangıç D vitamini düzeylerinin ağırlıklı ortalamaları kullanılarak çeyreklik dilimlere ayrılmıştır. Çalışmamızın ikinci aşamasında ise başlangıç başvurusundan 3-6 ay sonra tekrar poliklinik başvurusu olan 196 hastanın başlangıç ve kontrol verileri incelenmiştir. Bu hastalar Vitamin D replasmanı alan veya almayan olarak sınıflandırılmış, grupların demografik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerindeki değişim karşılaştırmalı analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların başlangıç verileri değerlendirildiğinde her üç gruplandırma şeklinde de Vitamin D düzeyi ile bel çevresi, açlık kan şekeri, HbA1c ve HDL-K düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda Vitamin D düzeyi ≥30 µg/L olan hastaların açlık kan şekeri, HbA1c düzeyleri ve bel çevreleri daha düşük iken, HDL-K düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar baz alındığında Vitamin D' nin ≥30 µg/L

tutulması ile HbA1c ve açlık kan şekeri düzeylerinde düşme gözlendiği ve glisemik kontrollerinin daha iyi sağlanabildiği söylenebilir. Literatürde Vitamin D düzeyinin glisemik ve metabolik parametreler üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olup, bizim çalışmamız da bunu destekler niteliktedir. Çalışmamızın ikinci basamağında yapılan analizlerde Vitamin D replasmanı alanların D vitamini düzeylerinde anlamlı artış saptanırken, diğer demografik özellikleri ve biyokimyasal parametrelerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir. Ancak çalışmamızda replasman alan grubun replasman sonrası Vitamin D düzeylerinin 30 µg/L' nin üzerine çıkarılamamış olması nedeniyle glisemik parametrelerde anlamlı değişim saptanamamış olabilir. Eğer replasman sonrası hedeflenen Vitamin D düzeylerine ulaşılabilseydi, D vitamininin glisemik parametreler üzerine olumlu etkisi daha net gösterilebilirdi.

Sonuç: Çalışmamızda Vitamin D düzeylerinin glisemik kontrol üzerine olumlu etkisi olduğu saptanmış olup, Vitamin D replasmanının glisemik parametreler üzerine etkisi mevcut çalışma tasarımımızla kanıtlanabilmiş değildir. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Açlık kan glukozu, Vitamin D, HbA1c, Lipid profili,

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a disease whose morbidity and mortality rates are high and which has become more common both in our country and in the world. Today Vitamin D' s effects which are not related to bones are shown and one of them is its effect on glycemic regulation. We planned to research the role of Vitamin D levels on blood glucose regulation in diabetic persons.

Materials and methods: 518 patients who consulted Medicine Faculty of Ankara University, the Department of Endocrinology and Metabolic Diseases polyclinics between 01.01.2005 and 30.04.2019 are included in our study. In the first phase of our research the relationship between Vitamin D levels of all patients and demographic and clinic features, glycemic and metabolic parameters and diabetic complications are investigated. In our study three different group are made regarding the initial Vitamin D levels of patients and in each group cases are individually compared and analyzed. The first group was made by dividing the patients into two groups as the ones whose Vitamin D levels were below and above 30 µg/L. Second classification was made by dividing the patients into three groups whose vitamin D levels were below 20 µg/L, between 20 and 29,99 µg/L and above 30 µg/L. Finally we divided the cases into the quartiles by using weighted average of the initial Vitamin D levels of patients. In the second phase of our study, initial and control datas of 196 patients who consulted polyclinics 3-6 months after the first consultation were analyzed. These patients were classed regarding if they were getting Vitamin D replacement therapy or not. Groups' demographical features and the change in their biochemical parameters were comparatively analyzed.

Results: When we consider the baseline values of the patients, significant relations both between itamin D levels and waist circumference, preprandial blood glucose, HbA1c and HDL cholesterol levels were detected in each group. In our study, it is detected that patients whose Vitamin D levels

are more than 30 µg/L have lower preprandial blood glucose, HbA1c levels and waist circumference while they have higher HDL cholesterol level. Based on this result it can be said that when Vitamin D levels are >30 µg/L, preprandial blood glucose and HbA1c levels drop off and glycemic control is optimized. In medical literature there are studies which show that Vitamin D level has positive effects on glycemic and metabolic parameters and ours is corroborating this results. In the analyzes made in the second phase of our study, there were significant increase in Vitamin D levels of patients, who were having Vitamin D replacement therapy while there were no significant change of their demographical features and biochemical parameters. However, it is possible that important changes couldn't be noticed in glycemic parameters because Vitamin D level of the group which had replacement therapy couldn't be achieved ≥30 µg/L after the replacement therapy. If we could have reached the desired levels after the replacement positive effects of vitamin D on glycemic parameters would have been more clear.

As a result in study it is detected that Vitamin D level has positive effects on glycemic control but this study is not enough to show Vitamin D replacement's effect on glycemic parameters. Randomized controlled trials are needed in this area.

Keywords: Fasting blood glucose, HbA1c, Vitamin D, Lipid profile

7. KAYNAKLAR

1. Longo, D.L., et al., *Harrison's principles of internal medicine.* NEW YORK: McGraw-Hill CO, 2012. **6**(1): p. 312.

2. Ta, S., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes care, 2014. **37**: p. S81.

3. Glovaci, D., W. Fan, and N.D. Wong, *Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease.* Curr Cardiol Rep, 2019. **21**(4): p. 21.

4. *Global report on diabetes, World Health Organization.* . 2016; Available from: https://www.who.int/diabetes/global-report/en/.

5. Cho, N., et al., *.IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045.* Diabetes research and clinical practice, 2018. **138**: p. 271-281.

6. *IDF DIABETES ATLAS Eighth edition*. 2017; Available from: https://diabetesatlas.org/IDF_Diabetes_Atlas_8e_interactive_EN/.

7. Satman, I., et al., *Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP).* Diabetes care, 2002. **25**(9): p. 1551-1556.

8. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults.* European Journal of Epidemiology, 2013. **28**(2): p. 169-180.

9. American Diabetes, A., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* Diabetes Care, 2019. **42**(Suppl 1): p. S13-S28.

10. Selvin, E., *Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference.* Diabetes Care, 2016. **39**(8): p. 1462-1467.

11. Tuomi, T., et al., *Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non—insulin-dependent onset of disease.* Diabetes, 1993. **42**(2): p. 359-362.

12. Skyler, J.S., et al., *Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis.* Diabetes, 2017. **66**(2): p. 241-255.

13. Pozzilli, P. and R. Buzzetti, *A new expression of diabetes: double diabetes.* Trends in Endocrinology & Metabolism, 2007. **18**(2): p. 52-57.

14. Arslan, M., *Diabetes mellitusta tanı ve sınıflandırma.* İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S (editörler). İç Hastalıkları, 2003. **2**: p. 2279-2295.

15. *Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* Diabetes Care, 2019. **42**(Suppl 1): p. S1-S2.

16. American Diabetes, A., *3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* Diabetes Care, 2019. **42**(Suppl 1): p. S29-S33.

17. *6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019.* Diabetes Care, 2019. **42**(Supplement 1): p. S61-S70.

18. Holick, M.F., *McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century*. 1994, Oxford University Press.

19. Spiro, A. and J. Buttriss, *Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in E urope.* Nutrition bulletin, 2014. **39**(4): p. 322-350.

20. Lucas, R.M., M.H. Repacholi, and A.J. McMichael, *Is the current public health message on UV exposure correct?* Bulletin of the World Health Organization, 2006. **84**: p. 485-491.

21. Holick, M.F., et al., *Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(7): p. 1911-1930.

22. Dawson-Hughes, B., *Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment.* Accessed, 2014. **10**(24): p. 18.

23. Pludowski, P., et al., *Vitamin D supplementation guidelines.* The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2018. **175**: p. 125-135.

24. Holick, M.F., *Sunlight "D" ilemma: risk of skin cancer or bone disease and muscle weakness.* The Lancet, 2001. **357**(9249): p. 4-6.

25. Prosser, D.E. and G. Jones, *Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D.* Trends in biochemical sciences, 2004. **29**(12): p. 664-673.

26. Van Schoor, N. and P. Lips, *Global overview of vitamin D status.* Endocrinology and Metabolism Clinics, 2017. **46**(4): p. 845-870.

27. Öztürk, Z.A., M. Gol, and İ.H. Türkbeyler, *Prevalence of vitamin D deficiency in otherwise healthy individuals between the ages of 18 and 90 years in southeast Turkey.* Wiener klinische Wochenschrift, 2017. **129**(21-22): p. 854-855.

28. Griz, L.H.M., et al., *Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013.* Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2014. **58**(1): p. 1-8.

29. Valdivielso, J.M. and E. Fernandez, *Vitamin D receptor polymorphisms and diseases.* Clinica chimica acta, 2006. **371**(1-2): p. 1-12.

30. Haussler, M.R., et al., *Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1α, 25 (OH) 2vitamin D3: genomic and non-genomic mechanisms.* Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2011. **25**(4): p. 543-559.

31. Forman, J.P., et al., *Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension.* Hypertension, 2007. **49**(5): p. 1063-1069.

32. Li, Y.C., et al., *1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system.* The Journal of clinical investigation, 2002. **110**(2): p. 229-238.

33. Wacker, M. and M.F. Holick, *Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation.* Nutrients, 2013. **5**(1): p. 111-148.

34. Lee, J.H., et al., *Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?* Journal of the American college of cardiology, 2008. **52**(24): p. 1949-1956.

35. Holick, M.F., *Sunlight and vitamin D.* Journal of General Internal Medicine, 2002. **17**(9): p. 733-735.

36. Snijder, M.B., et al., *Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005. **90**(7): p. 4119-4123.

37. Al-Khalidi, B., et al., *Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III.* Clin Nutr, 2019. **38**(2): p. 820-828.

38. Narvaez, C., et al., *Induction of STEAP 4 correlates with 1, 25-dihydroxyvitamin D3 stimulation of adipogenesis in mesenchymal progenitor cells derived from human adipose tissue.* Journal of cellular physiology, 2013. **228**(10): p. 2024-2036.

39. Chang, E. and Y. Kim, *Vitamin D decreases adipocyte lipid storage and increases NAD-SIRT1 pathway in 3T3-L1 adipocytes.* Nutrition, 2016. **32**(6): p. 702-708.

40. Tamilselvan, B., K.G. Seshadri, and G. Venkatraman, *Role of vitamin D on the expression of glucose transporters in L6 myotubes.* Indian journal of endocrinology and metabolism, 2013. **17**(Suppl1): p. S326.

41. Ryan, Z.C., et al., *1α, 25-dihydroxyvitamin D3 regulates mitochondrial oxygen consumption and dynamics in human skeletal muscle cells.* Journal of Biological Chemistry, 2016. **291**(3): p. 1514-1528.

42. Riachy, R., et al., *1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor.* Apoptosis, 2006. **11**(2): p. 151-159.

43. Wei, Z., et al., *Vitamin D switches BAF complexes to protect β cells.* Cell, 2018. **173**(5): p. 1135-1149. e15.

44. Takiishi, T., et al., *Vitamin D and diabetes.* Rheumatic Disease Clinics, 2012. **38**(1): p. 179-206.

45. Bashir, M., et al., *Effects of high doses of vitamin D 3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract.* European journal of nutrition, 2016. **55**(4): p. 1479-1489.

46. Su, D., et al., *Vitamin D signaling through induction of paneth cell defensins maintains gut microbiota and improves metabolic disorders and hepatic steatosis in animal models.* Frontiers in physiology, 2016. **7**: p. 498.

47. Pramono, A., J.W. Jocken, and E.E. Blaak, *Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity-related insulin resistance.* Diabetes/metabolism research and reviews, 2019: p. e3146.

48. Kabadi, S.M., B.K. Lee, and L. Liu, *Joint Effects of Obesity and Vitamin D Insufficiency on Insulin Resistance and Type 2 Diabetes.* Results from the NHANES 2001–2006, 2012. **35**(10): p. 2048-2054.

49. Maestro, B., et al., *Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter.* The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2003. **84**(2-3): p. 223-230.

50. Afzal, S., S.E. Bojesen, and B.G. Nordestgaard, *Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis.* Clinical chemistry, 2013. **59**(2): p. 381-391.

51. Mattila, C., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes.* Diabetes care, 2007. **30**(10): p. 2569-2570.

52. Chiu, K.C., et al., *Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level.* Metabolism-Clinical and Experimental, 2000. **49**(11): p. 1501-1505.

53. Underwood, P.C. and G.K. Adler, *The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans.* Current hypertension reports, 2013. **15**(1): p. 59-70.

54. Dhas, Y., et al., *Association of vitamin D deficiency with insulin resistance in middle-aged type 2 diabetics.* Clinica Chimica Acta, 2019. **492**: p. 95-101.

55. Borissova, A., et al., *The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients.* International journal of clinical practice, 2003. **57**(4): p. 258-261.

56. Niroomand, M., et al., *Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial.* Diabetes research and clinical practice, 2019. **148**: p. 1-9.

57. Palomer, X., et al., *Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.* Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008. **10**(3): p. 185-197.

58. Lips, P., et al., *Vitamin D and type 2 diabetes.* The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2017. **173**: p. 280-285.

59. Clark, S.A., W.E. Stumpf, and M. Sar, *Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion.* Diabetes, 1981. **30**(5): p. 382-386.

60. Dunlop, T.W., et al., *The human peroxisome proliferator-activated receptor δ gene is a primary target of 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor.* Journal of molecular biology, 2005. **349**(2): p. 248-260.

61. Kadowaki, S. and A.W. Norman, *Pancreatic vitamin D-dependent calcium binding protein: biochemical properties and response to vitamin D.* Archives of biochemistry and biophysics, 1984. **233**(1): p. 228-236.

62. Giulietti, A., et al., *Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile: 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 works as anti-inflammatory.* Diabetes research and clinical practice, 2007. **77**(1): p. 47-57.

63. Gregori, S., et al., *A 1α, 25-dihydroxyvitamin D3 analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice.* Diabetes, 2002. **51**(5): p. 1367-1374.

64. Hyppönen, E., et al., *Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study.* The Lancet, 2001. **358**(9292): p. 1500-1503.

65. Zittermann, A., *Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?* British Journal of Nutrition, 2003. **89**(5): p. 552-572.

66. Scragg, R., M. Sowers, and C. Bell, *Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Diabetes care, 2004. **27**(12): p. 2813-2818.

67. Khan, D.M., et al., *Efficacy of oral vitamin D on glycated haemoglobin (HbA1c) in type 2 diabetics having vitamin D deficiency—A randomized controlled trial.* JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association, 2018. **68**(5): p. 694-697.

68. Upreti, V., et al., *Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parellel group placebo controlled randomized controlled pilot study.* Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2018. **12**(4): p. 509-512.

69. Zipitis, C.S. and A.K. Akobeng, *Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis.* Archives of disease in childhood, 2008. **93**(6): p. 512-517.

70. Panjiyar, R.P., et al., *Sustained serum 25-hydroxyvitamin D concentrations for one year with cholecalciferol supplementation improves glycaemic control and slows the decline of residual β cell function in children with type 1 diabetes.* Pediatric Endocrinology, Diabetes & Metabolism, 2018. **24**(3).

71. Abd-Allah, S.H., et al., *Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Egyptian children.* Gene, 2014. **536**(2): p. 430-434.

72. von Hurst, P.R., W. Stonehouse, and J. Coad, *Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient–a randomised, placebo-controlled trial.* British Journal of Nutrition, 2010. **103**(4): p. 549-555.

73. Mahajan, M. and R. Sharma, *Current understanding of role of vitamin D in type 2 diabetes Mellitus.* International Journal of Recent Scientific Research, 2015. **6**(2): p. 2602-2607.

74. Rasoul, M.A., et al., *Relationship of four vitamin D receptor gene polymorphisms with type 1 diabetes mellitus susceptibility in Kuwaiti children.* BMC pediatrics, 2019. **19**(1): p. 71.

75. Fazelian, S., et al., *Effect of Vitamin D supplement on mood status and inflammation in Vitamin D deficient Type 2 diabetic women with anxiety: A randomized clinical trial.* International journal of preventive medicine, 2019. **10**.

76. Al-khalidi, B., et al., *Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III.* Clinical Nutrition, 2019. **38**(2): p. 820-828.

77. Pan, G.-T., et al., *Vitamin D deficiency in relation to the risk of metabolic syndrome in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus.* Journal of nutritional science and vitaminology, 2016. **62**(4): p. 213-219.

78. Borel, A.-L., et al., *Waist, neck circumferences, waist-to-hip ratio: Which is the best cardiometabolic risk marker in women with severe obesity? The SOON cohort.* PloS one, 2018. **13**(11): p. e0206617.

79. Kavarić, S., et al., *Body weight and waist circumference as predictors of vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease.* Vojnosanitetski pregled, 2013. **70**(2): p. 163-169.

80. Ganji, V., et al., *Serum vitamin D concentrations are inversely related to prevalence of metabolic syndrome in Qatari women.* BioFactors, 2019.

81. Faridi, K.F., et al., *Serum vitamin D and change in lipid levels over 5 y: The Atherosclerosis Risk in Communities study.* Nutrition, 2017. **38**: p. 85-93.

82. Dziegielewska-Gesiak, S., et al., *Vitamins B12 and D deficiencies and macro-and microelement disturbances among diabetic elderly patients.* Journal of biological regulators and homeostatic agents, 2019. **33**(2).

83. Bonakdaran, S., et al., *Impact of oral 1, 25-dihydroxy vitamin D (calcitriol) replacement therapy on coronary artery risk factors in type 2 diabetic patients.* Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders), 2013. **13**(4): p. 295-300.

84. Schwetz, V., et al., *Vitamin D supplementation and lipoprotein metabolism: a randomized controlled trial.* Journal of clinical lipidology, 2018. **12**(3): p. 588-596. e4.

85. Jorde, R. and G. Grimnes, *Exploring the association between serum 25-hydroxyvitamin D and serum lipids—more than confounding?* European journal of clinical nutrition, 2018. **72**(4): p. 526.

86. Jorde, R. and G. Grimnes, *Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids.* Progress in lipid research, 2011. **50**(4): p. 303-312.

87. Nikooyeh, B., et al., *Daily consumption of vitamin D–or vitamin D+ calcium–fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial.* The American journal of clinical nutrition, 2011. **93**(4): p. 764-771.

88. Munns, C.F., et al., *Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets.* Hormone research in paediatrics, 2016. **85**(2): p. 83-106.

8) EKLER

8.1) Ek 1. Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Bireylerde Vitamin D Düzeyinin Glisemik Kontrole Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:05-405-19**	**Tarih:11 Mart 2019**	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacı/çalışmanın gerekçe, amaç, yöntem ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacı/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Sevilay ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	—
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Zarife ŞİMOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	—
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	—
Doç.Dr.Derya GÖKMEN	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Sedanur Koşak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	—
Doç.Dr.Pınar HURİ	Biyomedikal Mühendisliği	A.Ü. Mühendislik Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Nükat KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr.Öğr.Üyesi Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Hilmi BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
TELEFON	0312 595 82 27
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Bireylerde Vitamin D Düzeyinin Glisemik Kontrole Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Rıfat EMRAL			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı			
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	UZMANLIK TEZİ ☒	BİREYSEL ARAŞTIRMA ☐		
		DOKTORA TEZİ ☐	DİĞER ☐		
		YÜKSEK LİSANS TEZİ ☐			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Retrospektif Kohort Araştırması			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:13-125-19**	**Tarih: 12 Eylül 2019**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyasına ait: Hasta takip sıklığının değiştirilmesi ile ilgili belgeler toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile uygun bulunmuştur.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Nuray YAZICIAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		İmza
Prof.Dr.Nuray YAZICIAN	Fizyopatoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Prof.Dr.Sermay ELGÜN ÜLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü.Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Prof.Dr.Hatice İLGİN BUHİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Prof.Dr.Sevim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Prof.Dr.Banu SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Prof.Dr.Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Doç.Dr.Yüksel ÜRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Doç.Dr.Sinem CİVRİZ BOZDAĞ	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Doç.Dr.Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Doç.Dr.Halil ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E☐	H☒	

Ayşenur BAYKAL KILIÇ
A.Ü.T.F. İnsan Araştırmaları
Etik Kurulu
Asıl Üyesidir