

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE
DİYABETES MELLİTUSUN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI
VE CRP DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLAY KÖSE

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ALİ KEMAL OĞUZ

ANKARA
HAZİRAN 2018

UFUK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



TİP 2 DİYABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE
DİYABETES MELLİTUSUN MİKROVASKÜLER KOMPLİKASYONLARI
VE CRP DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
DR. GÜLAY KÖSE

ANKARA
HAZİRAN 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olup, yol gösteren değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ali Kemal Oğuz 'a,

Bu süre içinde bana yardımcı olan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalarımıza,

Bana her konuda yardımcı olan aileme,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

İç Kapak	i
Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Kısaltmalar Dizini	vii
Özet	viii
İngilizce Özet (“Abstract”)	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Diyabetes Mellitus ve Mikrovasküler Komplikasyonları	2
2.1.1 Diyabetes mellitus	2
2.1.2 Diyabet sınıflaması	2
2.1.3 Diyabet tanısı	3
2.1.4 Diyabet tedavisi	4
2.1.5 Diyabetin kronik komplikasyonları	8
2.1.6 Diyabet mikrovasküler komplikasyonlarının gelişimi	9
2.1.7 Diyabetik nöropati	12
2.1.8 Diyabetik retinopati	13
2.1.9 Diyabetik nefropati	14
2.2 D Vitamini ve Diyabetes Mellitus	15
2.2.1 D vitamini	15
2.2.2 D vitamini ve diyabetes mellitus	18
2.2.3 D vitamini ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonları	19
3. OLGULAR VE YÖNTEM	22
3.1 Olgular	22
3.2 Dışlanma Kriterleri	22

3.3 Diyabet Tanısı	23
3.4 Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonlarının Taranması	24
3.4.1 Nöropati taraması	24
3.4.2 Retinopati taraması	24
3.4.3 Nefropati taraması	25
3.5 D Vitamini Düzeyi Ölçümü	25
3.6 C-Reaktif Protein Düzeyi Ölçümü	26
3.7 İstatistik Analizler	26
4. BULGULAR	28
4.1 Araştırma Verilerinin Dağılım Özellikleri	28
4.2 Olguların Demografik ve Fiziksel Özellikleri	28
4.3 Olguların D Vitamini ve C-Reaktif Protein Düzeyleri	29
4.4 Çalışma Grupları Arasındaki İkili Karşılaştırmalar	30
4.5 Mikrovasküler Komplikasyonları Olan Diyabetik Hasta Grubu	31
4.6 Korelasyon Analizleri	33
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42
8. EKLER	48
Ek-1 Çalışma İçin Alınan Etik Komisyon Onayı	

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde ROS tarafından oynanan direkt ve indirekt rol	11
Şekil 2.2 Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde inflamasyonun oynadığı rol	12
Şekil 2.3 D vitamini sentezi ve metabolizma basamakları	15
Şekil 2.4 D vitamininin basitleştirilmiş hücre içi etki mekanizması	16

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması	3
Tablo 2.2 Diyabetes mellitus tanısı için kullanılan güncel kriterler	4
Tablo 2.3 Erişkin olgular için diyabet tedavisi glisemik kontrol hedefleri	4
Tablo 2.4 Oral antidiyabetik ajanlar	6
Tablo 2.5 Tip 2 DM tedavisi sırasında insülin kullanımını gerektiren durumlar	7
Tablo 2.6 Diyabet tedavisinde kullanılan insülin formları	7
Tablo 3.1 “KR103 HPLC için Serum / Plazmada 25-OH-Vitamin D ₃ ” reaktif kitine ait referans aralıkları	26
Tablo 4.1 Verilerin normal dağılıma uyma özellikleri	28
Tablo 4.2 Olguların önemli demografik ve fiziksel özellikleri	29
Tablo 4.3 Olgulara ait D vitamini ve CRP düzeyleri	29
Tablo 4.4 Çalışma grupları arasındaki ikili karşılaştırma sonuçları	30
Tablo 4.5 Mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hasta grubunda komplikasyonların dağılımı	31
Tablo 4.6 Kontrol, DM, DM/Komp 1 komplikasyon ve DM/Komp 2-3 komplikasyon gruplarının D vitamini ve CRP düzeyleri	31
Tablo 4.7 Kontrol, DM/Komp 1 komplikasyon ve DM/Komp 2-3 komplikasyon grupları arasındaki ikili karşılaştırma sonuçları	32
Tablo 4.8 Çalışma gruplarının VKİ, karın çevresi ölçümü, D vitamini ve CRP düzeylerine ait korelasyon analizi bulguları	33

KISALTMALAR DİZİNİ

AGEs	: İleri glikasyon son ürünleri
ANOVA	: Varyans analizi
CKD-EPI	: “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration”
CRP	: C-reaktif protein
DKA	: Diyabetik ketoasidozis
DM	: Diyabetes mellitus
DM	: Mikrovasküler komplikasyon belirlenmemiş DM olguları grubu
DM/Komp	: Bir / birden fazla mikrovasküler komplikasyon belirlenmiş DM olguları grubu
DPP4	: Dipeptidil peptidaz 4 (inhibitörleri)
eGFR	: Tahmin edilen / öngörülen glomerüler filtrasyon hızı
ENMG	: Elektronöromiyografi
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid 1 (analogları)
HbA _{1c}	: Glikolize hemoglobin
HPLC	: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
IDF	: “International Diabetes Federation”
IL-6	: İnterlökin-6
IRMA	: İntraretinal mikrovasküler anormallik
IU	: İnternasyonal ünite
NFκB	: Nükleer faktör - kappa B
NO	: Nitrik oksit
NPH	: Nötral protamin Hagedorn
OAD	: Oral antidiyabetik(ler)
PKC	: Protein kinaz C
RAGE	: İleri glikasyon son ürünleri reseptörleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
T1DM	: Tip 1 diyabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diyabetes mellitus
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TNF	: Tümör nekroz faktörü
UVB	: Ultraviyole-B radyasyonu
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ÖZET

Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda D vitamini düzeyleri ile diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları ve CRP düzeyi arasındaki ilişki.

Hem diyabetes mellitus hem de D vitamini eksikliği dünya genelinde oldukça sık izlenmektedir. İlave olarak D vitamini, sahip olduğu pleiotropik aktiviteler ile potansiyel bir diyabet ve diyabetik komplikasyon risk azaltıcısı olarak dikkat çekmiştir. Bu kesitsel ve tanımlayıcı çalışma, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda D vitamini düzeyleri ile diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları ve CRP düzeyi arasındaki olası ilişkileri ortaya çıkarmayı hedefledi. Çalışmaya, 26 sağlıklı kontrol (Kontrol), 26 diyabet olgusu (DM) ve 26 mikrovasküler komplikasyonu olan diyabet olgusu (DM/Komp) olmak üzere, toplamda 78 birey dahil edildi. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar için (nöropati, retinopati ve nefropati) dikkatli bir klinik ve laboratuvar inceleme yapıldı ve total 25-hidroksi-vitamin D ve CRP düzeyleri ölçüldü. Kontrol, DM ve DM/Komp grupları önemli demografik özelliklerine (yaş ve cinsiyet) göre benzerdiler. D vitamini düzeyleri, DM/Komp grubunda (35.3 ± 17.9 µg/L), Kontrol grubuna (40.6 ± 27.7 µg/L) ve DM grubuna (41.5 ± 23.4 µg/L) oranla düşüktü. Aynı zamanda, mikrovasküler komplikasyon sayısı arttıkça, D vitamini düzeyi düşüş göstermekteydi (sadece 1 komplikasyonu olan DM/Komp grubunda D vitamini düzeyi 40.1 ± 18.4 µg/L iken, 2 ya da 3 komplikasyonu olan DM/Komp grubunda D vitamini düzeyi 27.7 ± 14.9 µg/L idi). Grupların CRP düzeyleri dikkate alındığında, en yüksek değerlerin DM/Komp grubunda (3.4 ± 4.0 mg/L) gözlendiği belirlenirken, DM grubu değerleri Kontrol grubu değerlerinden yüksekti (sırasıyla 2.9 ± 3.4 mg/L ve 2.0 ± 1.6 mg/L). Son, ancak önemli bir diğer bulgu da, CRP düzeyleri ile hem VKİ ($r = 0.42$, $p = 0.000$) hem de karın çevresi ölçümü ($r = 0.40$, $p = 0.000$) arasındaki pozitif bağıntı idi. D vitamini düzeyleri mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hastalarda düşüktür ve mikrovasküler komplikasyon sayısı arttıkça D vitamini düzeyleri daha da düşüş göstermektedir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar ile D vitamini eksikliği arasında nedensel bir ilişki gösterebilmek için, çok dikkatli tasarlanarak gerçekleştirilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: CRP, D vitamini, diyabetes mellitus, mikrovasküler komplikasyonlar.

ABSTRACT

The relationship between vitamin D levels and microvascular complications of diabetes mellitus and CRP levels in patients with type 2 diabetes mellitus.

Both diabetes mellitus and vitamin D deficiency are highly prevalent worldwide. Additionally, with its pleiotropic activities, vitamin D has drawn attention as a potential diabetes and diabetic complications risk modifier. This cross-sectional descriptive study aimed to document any relationships between vitamin D levels and microvascular complications of diabetes mellitus and CRP levels in patients with type 2 diabetes mellitus. A total of 78 individuals, namely, 26 healthy controls (Control), 26 diabetes patients (DM), and 26 diabetic patients with microvascular complications (DM/Comp) were recruited. A careful clinical and laboratory investigation for diabetic microvascular complications (neuropathy, retinopathy, and nephropathy) was performed and total 25-hydroxy-vitamin D and CRP levels were measured. Control, DM, and DM/Comp groups were similar with respect to their main demographic (age and gender) properties. Vitamin D levels were lower in DM/Comp (35.3 ± 17.9 $\mu\text{g/L}$) with respect to Control (40.6 ± 27.7 $\mu\text{g/L}$) and DM (41.5 ± 23.4 $\mu\text{g/L}$). Also, as the count of the microvascular complications increased, the vitamin D level decreased (vitamin D level in DM/Comp with only 1 microvascular complication was 40.1 ± 18.4 $\mu\text{g/L}$ while vitamin D level in DM/Comp with 2 or 3 microvascular complications was 27.7 ± 14.9 $\mu\text{g/L}$). With respect to CRP levels of the groups, it was documented that the highest values were observed in DM/Comp (3.4 ± 4.0 mg/L) while the values in DM were higher than the values in Control (2.9 ± 3.4 mg/L and 2.0 ± 1.6 mg/L respectively). A final, albeit an important finding was the positive correlation between the CRP values and both the BMI ($r = 0.42$, $p = 0.000$) and the abdominal girth ($r = 0.40$, $p = 0.000$). Vitamin D levels are decreased in diabetic patients with microvascular complications and as the count of these complications increase the vitamin D levels further decrease. Meticulously designed and performed studies are needed to document a causal relationship between vitamin D deficiency and diabetic microvascular complications.

Keywords: CRP, diabetes mellitus, microvascular complications, vitamin D.



1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus, küresel ölçekteki yüksek prevalansı, görülme sıklığının halen yükselişte olması, büyük tedavi maliyetleri ve mikro- ve makrovasküler komplikasyonları sonucunda neden olduğu önemli morbidite ve mortaliteyle, insan yaşamını tehdit eden en önemli sağlık sorunlarından birisidir. Diyabetin ve diyabet komplikasyonlarının gelişiminin önlenmesi, halen üzerinde en çok çalışılan araştırma alanları arasında ilk sıralarda yer almaktadır.

D vitamini eksikliği / düzey düşüklüğü değişik yaş gruplarını, farklı coğrafyaları ve birçok etnik grubu ilgilendirerek, küresel ölçekte etki yaratan bir başka sağlık sorunudur. Uzun yıllar boyunca biyolojik aktiviteleri, mineral homeostazı ve kemik döngüsünün / yeniden şekillenmesinin düzenlenmesi ile sınırlı görülen D vitamininin, günümüzde, aralarında anti-inflamatuvar, immünomodülatör ve anti-proliferatif aktiviteleri başta olmak üzere çok sayıda pleiotropik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Söz konusu pleiotropik etkileri ve epidemiyolojik çalışma bulguları, D vitamininin, diyabet ve diyabetik komplikasyon gelişimi konularında koruyucu etki gösterebileceği hipotezinin oluşmasına yol açmıştır.

Yukarıda kısaca değinilmeye çalışılan diyabetes mellitus, D vitamini eksikliği ve olası diyabet - D vitamini ilişkisi ile ilgili kavramlardan hareketle, tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda D vitamini düzeyleri ile diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları ve CRP düzeyleri arasındaki potansiyel ilişkileri göstermeye çalışan, kesitsel ve tanımlayıcı bir klinik çalışma planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitus ve Mikrovasküler Komplikasyonları

2.1.1 Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus (DM), “insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik, geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğu” olarak tanımlanmaktadır (TEMMD Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2018). Diyabet çocukları, adolesanları ve erişkinleri etkileyen global bir sağlık sorunudur. Diyabet atlasının 8. baskısında, global DM prevalansı 2017 yılı için 425 milyon kişi olarak verilmiştir ve bu sayının 2045 yılında, %48 artışla 629 milyon kişiye yükseleceği öngörülmüştür (IDF Diabetes Atlas, 8th Edition).

2.1.2 Diyabet sınıflaması

Sık kullanılan bir başka tanımıyla “insülin salgısındaki, insülin etkisindeki ya da her ikisindeki bozukluklar sonucu gelişen ve hiperglisemi ile karakterize bir metabolik bozukluk” şeklinde tariflenen diyabetin, etiyolojik sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır (Tablo 2.1) (TEMMD Kılavuzu, 2018). Bu sınıflamaya göre DM, öncelikle primer (tip 1 diyabet [T1DM], tip 2 diyabet [T2DM] ve gestasyonel diyabet [GDM]) ve sekonder (spesifik diyabet tipleri) olarak iki gruba ayrılarak incelenmektedir. Tip 1 ve tip 2 diyabet, başlangıç şekilleri ve ilerleme süreçleri ile klinik olarak heterojen hastalıklardır. Tüm diyabet olgularının %90

kadarını oluşturduğu düşünölen T2DM, geleneksel bilgiye göre erişkin yaş grubunda ve nispeten yavaş ve hafif bir seyirle başlamakta; buna karşılık T1DM, çocuk ve adolesanlarda akut hiperglisemi ve / veya diyabetik ketoasidoz (DKA) ile akut ve gürötlölü bir tablo ile ortaya çıkmaktadır (Standards of Medical Care in Diabetes - 2016: Summary of Revisions, 2016). Tanı aldıkları sırada bir kısım olgunun söz konusu ayırım kriterlerine uymaması nedeniyle, T1DM ve T2DM ayırımı sadece klinik özelliklerle yapılamamaktadır.

Tablo 2.1 Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.

Diyabetes Mellitus Tipleri
Primer diyabet <ul style="list-style-type: none">○ Tip 1 DM (mutlak insölin eksikliğine yol açan β-hücre kaybı)○ Tip 2 DM (insölin direnci ile birlikte ilerleyici insölin salgısı defekti)○ Gestasyonel DM (gebelik süresi içinde gelişerek sıklıkla doğum sonrası düzelir)
Sekonder diyabet (spesifik diyabet tipleri) <ul style="list-style-type: none">○ β-hücre fonksiyonlarında genetik defekt (monogenik DM)○ İnsölin etkisinde genetik defekt○ Ekzokrin pankreas hastalıkları○ Endokrinopatiler○ İlaçlar / kimyasal ajanlar○ İmmünolojik nadir DM tipleri○ Diyabetle ilişkili genetik sendromlar○ Enfeksiyonlar

2.1.3 Diyabet tanısı

Diyabet tanısı için kullanılan güncel kriterler Tablo 2.2’de gösterilmiştir. Güncel bilgiye göre DM tanısı, Tablo 2.2’de yer alan dört kriterden herhangi birisi ile konulabilmektedir (TEMĐ Kılavuzu, 2018). Klasik ve şiddetli diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlarda, diyabet tanısının daha sonraki bir gün,

tercihen ilk kullanılan kriterin kullanılmasıyla (ya da diğer bir kriter kullanılarak) doğrulanması gerekmektedir (Standards of Medical Care in Diabetes, 2016).

Tablo 2.2 Diyabetes mellitus tanısı için kullanılan güncel kriterler.

Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri
1. Açlık (≥ 8 saat açlık) plazma glukozu ≥ 126 mg/dL
2. Oral glukoz tolerans testi (75 g glukoz) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
3. Diyabet semptomları varlığında rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
4. Standardize metotla (HPLC) ölçülen $HbA_{1c} \geq 6,5$

2.1.4 Diyabet tedavisi

Sunulan tez çalışmasının konusu, esas olarak diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını ilgilendiriyor olduğundan, burada diyabet tedavisi detaylı olarak gözden geçirilmeyecek, sadece esaslarıyla ele alınacaktır.

Diyabet tedavisinin amacı, kan glukoz düzeylerini hedeflenen değerleri (glisemik hedef) sağlayacak şekilde düzenleyerek, diyabetli olguyu, hastalığın doku / organ hasarı ile sonuçlanan mikro- / makrovasküler komplikasyonlarından korumaktır. Erişkinler (gebelik dışında) için güncel glisemik kontrol hedefleri Tablo 2.3’de yer almaktadır (TEMD Kılavuzu, 2018). Diyabetli olgunun, diyabet tedavisinin en sık ve en önemli komplikasyonlarından birisi olan hipoglisemiden korunması da, bir başka önemli diyabet tedavisi hedefini teşkil etmektedir.

Tablo 2.3 Erişkin olgular için diyabet tedavisi glisemik kontrol hedefleri.

	Hedef Değer
Açlık ya da Öğün Öncesi Plazma Glukozu	80-130 mg/dL
Öğün Sonrası 2. Saat Plazma Glukozu	<160 mg/dL
HbA_{1c}	≤ 7

Her ne kadar glisemik kontrol hedefleri diyabet tedavisi için önemli yol göstericiler olsa da, günümüzde üzerinde giderek daha büyük önemle durulan bir diyabet tedavisi prensibi, glisemik hedeflerin bireyselleştirilmesi yaklaşımıdır. Bu yaklaşıma göre, kısa beklenen yaşam süreli, uzun süreli ve kontrolsüz diyabet öykülü, tekrarlayan ciddi hipoglisemik epizodları olan, gelişmiş mikro- / makrovasküler komplikasyonları ve eşlik eden komorbiditeleri bulunan diyabet olgularında, daha esnek glisemik kontrol hedefleri benimsenmelidir (Standards of Medical Care in Diabetes, 2016).

Diyabetli olgularda, glisemik kontrol hedeflerine ulaşmak üzere kullanılacak tedavi modaliteleri şunlardır:

1. Yaşam tarzı değişiklikleri (bireyselleştirilmiş diyet tedavisi, egzersiz, ideal vücut ağırlığının sağlanması)
2. Oral yolla kullanılan diyabet tedavi ajanları (oral antidiyabetikler [OAD])
3. İnsülinler / insülin analogları

Yukarıda yer alan listede gösterilmemiş olsa da, diyabet tedavisinin vazgeçilmez bir bileşeni diyabetli olgunun eğitimidir (Standards of Medical Care in Diabetes, 2016). Hastanın her poliklinik ziyaretinin ve her hastane yatışının bir eğitim fırsatı olarak değerlendirilmesi prensibi ile ulaşılmaya çalışılan esas hedefler, hastanın diyabet, diyabet tedavisi ve her ikisinin olası komplikasyonları ile kan glukozu monitorizasyonu hakkında bilgilendirilmesi ve oluşturulması istenen yaşam tarzı değişikliklerinin ortaya çıkarılmasıdır.

Diyabet varlığında, bireyselleştirilmiş diyet tedavisi ve egzersiz yaklaşımlarıyla teminine çalışılan “yaşam tarzı değişikliklerinin” esas hedefleri, kan glukoz düzeyinin düzenlenmesi ve ideal vücut ağırlığının sağlanmasıdır. Günümüzde, yaşam tarzı değişiklikleri başlığı altında toplanan yaklaşımlar, T2DM tedavisinin vazgeçilmez ilk basamağını oluşturmaktadır (Standards of Medical Care in Diabetes, 2016).

Oral antidiyabetikler, sınırlı sayıdaki istisna ve uzun süreli T2DM varlığında gelişebilen önemli insülin eksikliği dışında, T2DM tedavisindeki esas farmakolojik yaklaşımı oluşturmaktadırlar (TEMD Kılavuzu, 2018). Söz konusu ilaçlar arasında yer alan bazı moleküller, T1DM tedavisinin mutlak tedavi ajanı olan insüline ilave edilerek, T1DM tedavisinde de kullanılabilir. Oral antidiyabetiklere ait güncel bir liste Tablo 2.4’de yer almaktadır.

Tablo 2.4 Oral antidiyabetik ajanlar.

Oral Antidiyabetik ve İnsülinomimetik İlaçlar
İnsülin duyarlılaştırıcı (sensitizer) ilaçlar <ul style="list-style-type: none">○ Biguanidler○ Tiazolidindionlar
İnsülin salgılatıcı (sekretogog) ilaçlar <ul style="list-style-type: none">○ Sulfonilüreler○ Meglitinidler
Alfa glukozidaz inhibitörleri (Akarboz, Miglitol)
İnsülinomimetik ilaçlar <ul style="list-style-type: none">○ Amilin analogları○ GLP-1 analogları○ DPP4 inhibitörleri
Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (gliflozinler, glukoretikler)

Tip 1 DM varlığında mutlak bir zorunluluk olsa da, insülin / insülin analogu ile tedaviye, T2DM durumunda özel şartlarda ihtiyaç duyulmaktadır. Tip 2 DM'nin tedavisi sırasında insülin kullanımını gerektiren durumlar Tablo 2.5'de, bugün için mevcut ve sık kullanılan insülin formları da Tablo 2.6'da gösterilmiştir (TEMK Kılavuzu, 2018).

Tablo 2.5 Tip 2 DM tedavisi sırasında insülin kullanımını gerektiren durumlar.

Tip 2 DM Durumunda İnsülin Tedavisi Endikasyonları
<ul style="list-style-type: none">○ İnsülin dışındaki diyabet tedavi ajanları ile glisemik kontrol hedeflerinin sağlanamaması○ Hiperglisemi ile karakterize diyabetik aciller (DKA, hiperozmolar hiperglisemik durum)○ Ağır sağlık stresi yaratan tıbbi / cerrahi durumlar (akut miyokard enfarktüsü, akut sistemik enfeksiyonlar, majör cerrahi operasyonlar, majör travmalar)○ İlerlemiş karaciğer ve böbrek hastalığı○ Diyet ile kontrol edilemeyen GDM ve laktasyon dönemi○ Glukokortikoid tedavisi ile oluşan / kontrolü bozulan diyabet○ Şiddetli semptomlar oluşturan ciddi hiperglisemi○ Aşırı kilo kaybı

Tablo 2.6 Diyabet tedavisinde kullanılan insülin formları.

İnsülin Tipi	Örnek
Kısa / hızlı etkili insülinler	<ul style="list-style-type: none">○ Regüler (kristalize)○ Lispro○ Aspart○ Glulisin
Orta etkili insülinler	<ul style="list-style-type: none">○ NPH (Nötral protamin Hagedorn)
Uzun etkili (bazal) insülinler	<ul style="list-style-type: none">○ Glargin○ Detemir○ Degludec
Karışım insülinler	<ul style="list-style-type: none">○ Farklı insülin tiplerinin (sıklıkla kısa / hızlı etkili + uzun etkili [bazal]) farklı oranlarda (sıklıkla 30/70, 25/75 ya da 50/50) kombinasyonları

2.1.5 Diyabetin kronik komplikasyonları

Diyabetin global boyuta sahip önemli bir toplum sağlığı sorunu olmasında, yüksek prevalansı kadar, majör bir morbidite ve mortalite nedeni olması da rol oynamaktadır. Diyabete bağlı kronik komplikasyonların, görmede azalma / kayıp ile birlikte alt ekstremitte amputasyonlarına ve prematür mortaliteye neden olduğu iyi bilinmektedir. Diyabete ait komplikasyonların tedavi masrafları, diyabet tedavisine ait masraflarla bir araya geldiğinde, diyabetin sağlık harcamaları içinde sahip olduğu büyük pay daha iyi anlaşılır hale gelmektedir (IDF Diabetes Atlas, 8th Edition).

Diyabetin kronik komplikasyonları iki başlık altında incelenmektedir:

1. Mikrovasküler komplikasyonlar: Mikrovasküler yapılar arteriyelleri, kapillerleri ve venülleri kapsayan, kardiyovasküler sistemin temel fonksiyonel birimleridir (Orasanu & Plutzky, 2009). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları tipik olarak nöropatiyi, retinopatiyi ve nefropatiyi kapsamaktadır.
2. Makrovasküler komplikasyonlar: Diyabete bağlı olarak gelişen makrovasküler komplikasyonlar esas olarak koroner arterlerin, periferik arterlerin ve serebrovasküler yapıların hastalıklarıdır. Erken makrovasküler hastalık aterosklerotik plakla karakterize iken, hastalığın geç evrelerinde ilgili damarlarda tam obstrüksiyon izlenir. Kardiyovasküler hastalıklar toplam olarak, diyabet olgularındaki en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.

2.1.6 Diyabet mikrovasküler komplikasyonlarının gelişim mekanizmaları

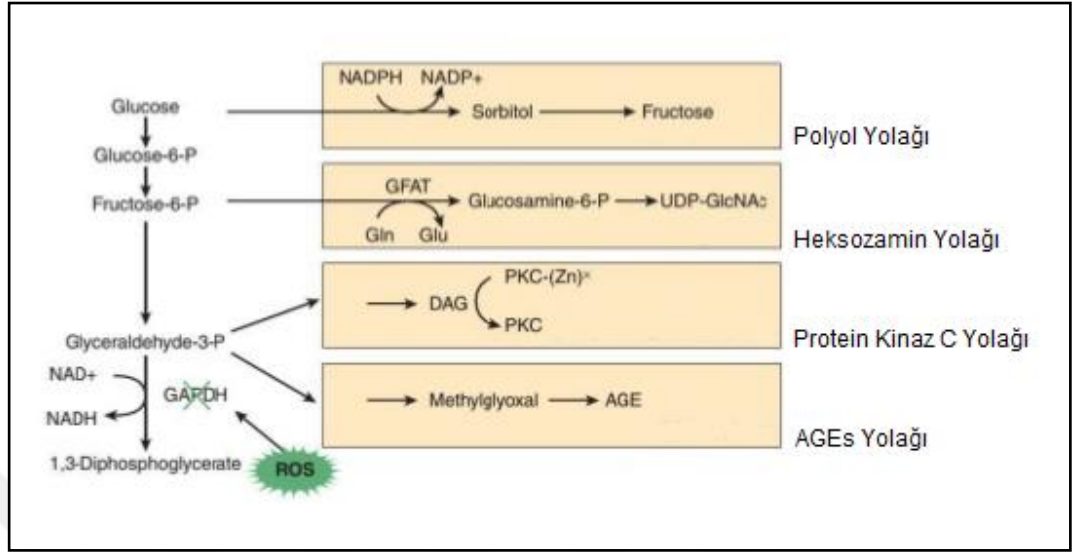
Mikrovasküler yapılar olarak bilinen arteriyoller, kapillerler ve venüller, makrovasküler yapılardan hücresel bileşenleri ve yapısal özellikleri ile ayırt edilirler (Chawla ve diğerleri, 2016). Mikrovasküler yapıların kan basıncının regülasyonu, besin maddelerinin sunumu, vasküler permeabilitenin ve miyojenik yanıtların düzenlenmesi olarak özetlenebilecek önemli fonksiyonları vardır (Orasanu & Plutzky, 2009). Diyabet gelişim sürecinde, henüz aşikar hiperglisemi ve vasküler patolojik değişiklikler ortaya çıkmadan, mikrovasküler fonksiyon bozukluklarının bulunabildiği gösterilmiştir.

Diyabet patognomonik olarak mikrovasküler yapılarda bazal membran kalınlaşması oluşturmakta ve bu şekilde de diyabetik mikroanjiyopati gelişimine neden olmaktadır. Halen yoğun bir şekilde üzerinde çalışılan bir konu olsa da, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının gelişmesinde rol oynadığı düşünülen başlıca mekanizmalar şunlardır:

1. İleri glikasyon son ürünleri: İleri glikasyon son ürünleri (“advanced glycation end products”, AGEs), plazma proteinlerinin non-enzimatik yolla glikasyonu sonucu oluşan heterojen bir molekül grubudur (Singh ve diğerleri, 2014). Ortaya çıkan moleküler yapı değişiklikleri, reseptör ile etkileşim özelliklerindeki etkilenmeler ve bozulmuş enzimatik aktivite, bu proteinlerin normal fonksiyonlarını engellemektedir. Farklı hücre tiplerinde AGEs birikimi ve diğer protein, lipit ve nükleik asitlerle bağlar oluşturmaları, bu hücrelerin hücre dışı ve hücre içi yapı ve fonksiyonlarını

bozarak, çeşitli diyabetik komplikasyonların gelişimine katkıda bulunmaktadır (Singh ve diğerleri, 2014). Hücre zarında yer alan ve ileri glikasyon son ürünleri reseptörleri (“receptors for AGEs”, RAGE) olarak bilinen reseptörlerin AGEs ile bağlanmaları, aralarında nükleer faktör- κ B’nin (NF κ B) de bulunduğu bazı transkripsiyon faktörlerinde ifade artışına, pro-inflamatuvar molekül salgılanmasına, serbest radikal oluşumuna ve endotel hücresi makromolekül geçirgenliğinde artışa yol açmaktadır (Schmidt ve diğerleri, 1994). İlave olarak AGEs, çözünür durumdayken monosit aktivasyonuna neden olmakta, endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) üretimini baskılamakta ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) gelişimine sebep olmaktadır (Goldin ve diğerleri, 2006).

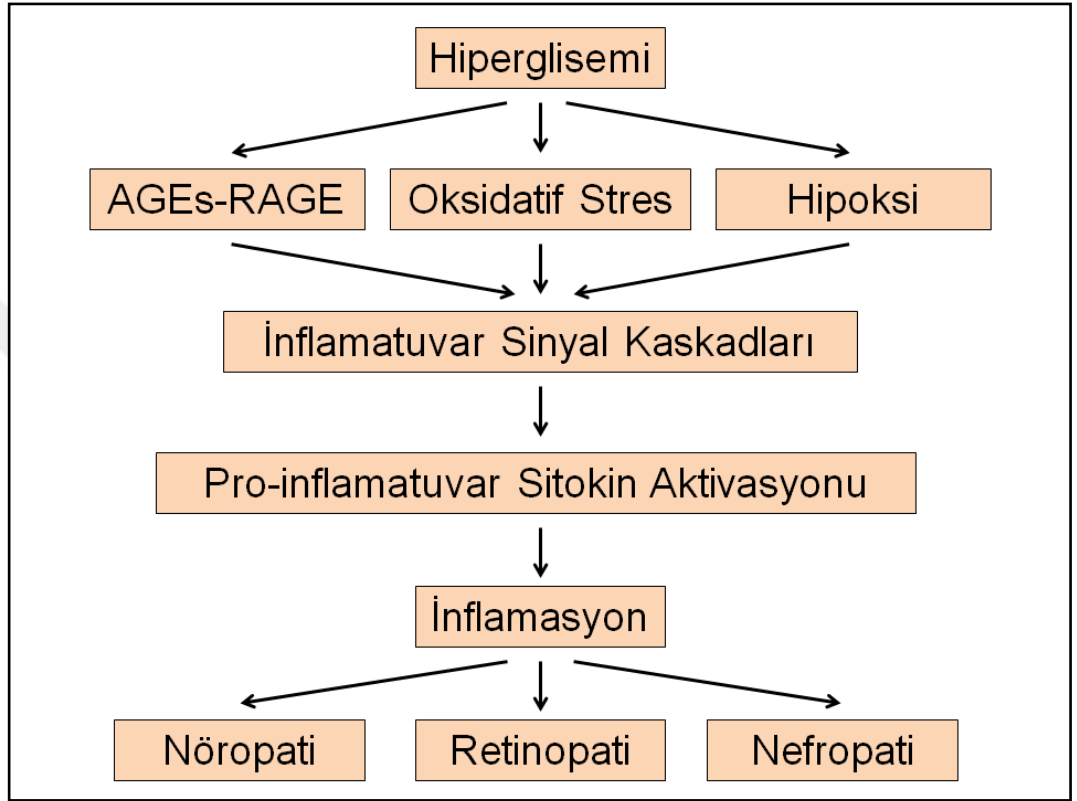
2. Oksidatif stres: Reaktif oksijen türlerinin artmış üretimine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin, hem bizzat, hem de diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayan diğer patojenik yolların (polyol yolağı, protein kinaz C [PKC] yolağı, heksozamin yolağı, non-enzimatik glikasyon) aktivasyonuna yol açarak etki gösterdiği düşünülmektedir (Jakus & Rietbrock, 2004). Reaktif oksijen türleri tarafından oynanan bu santral rol Şekil 2.1’de özetlenmiştir. Endotelial nitrik oksit sentaz ve prostasiklin sentaz enzim aktiviteleri ROS tarafından inhibe edilmektedir (Folli ve diğerleri, 2011). Hiperglisemi ROS oluşumunu tetiklerken oluşan ROS, özellikle mitokondriyal DNA’yı hedefleyerek DNA ve proteinlerle etkileşime girmekte ve hücre sel zedelenme oluşturmaktadır (Giacco & Brownlee, 2010).



Şekil 2.1 Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde ROS tarafından oynanan direkt ve indirekt rol.

3. Düşük dereceli inflamasyon: Hipergliseminin bizzat kendisi ve oluşumunu tetiklediği AGEs-RAGE etkileşimi, NFκB aktivasyonu ile pro-inflamatuvar etkili moleküllerin sentezini arttırmakta ve pro-inflamatuvar bir ortam gelişimine yol açmaktadır (Giacco & Brownlee, 2010). Hipergliseminin, inflamasyonda anahtar bir rol oynayan monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu arttırdığı da bilinmektedir (Syed ve diğerleri, 2013). Diyabet gelişimi için önemli bir mekanizmayı temsil ettiği düşünülen insülin direncinin, tümör nekroz faktörü (TNF) düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bilindiği üzere TNF, en potent inflamatuvar sitokinlerden biridir. Bunlara ilave olarak, diyabet başlangıcını takiben, aralarında C-reaktif proteinin (CRP) ve interlökin-6'nın (IL-6) da bulunduğu birçok inflamatuvar belirleyici önemli artış

göstermektedir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde inflamasyonun kritik rolü Şekil 2.2’de özetlenmiştir.



Şekil 2.2 Diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde inflamasyonun oynadığı rol.

2.1.7 Diyabetik nöropati

Diyabetik nöropati prevalansı 1. senenin sonunda %7 civarındayken, 25. senede %50’ye ulaşmaktadır (Vinik ve diğerleri, 1995). Genel olarak nöropati, diyabetin mikrovasküler komplikasyonları içinde en sık gelişen komplikasyon olarak kabul edilmektedir. Nöropati fizyopatolojisi komplekstir ve AGEs, inflamasyon, travma ve tuzaklama etkisi üzerinde durulmuştur. Diyabetik nöropati heterojen bir klinik sergilemekte ve isimlendirme, sinirlerin tutulum şekline göre

fokal, diffüz, duyusal, motor ya da otonom nöropati olarak yapılmaktadır. En sık belirlenen formu simetrik distal polinöropatidir ve “eldiven-çorap” tarzı duyu kusuru, nöropatik vasıflı ağrı ve derin tendon reflekslerinde azalma / kayıp ile karakterize olmaktadır.

2.1.8 Diyabetik retinopati

Tip 1 DM durumunda retinopati prevalansı 5. yılda %13 iken, 15. yılda bu sayı %90'a çıkmaktadır (Klein ve diğerleri, 1984a). Tip 2 DM için aynı sayılar %25-40 ve %50-85 olarak verilmektedir (Klein ve diğerleri, 1984b). Verilmiş olan sayıların ilki OAD ile tedavi edilen olgulara aitken, ikincisi insülinle tedavi edilen olgulara aittir. Sayıların da ifade ettiği şekilde, insülinle tedavi T2DM durumunda, OAD'lerle tedaviye göre retinopati gelişimi riskini arttırmaktadır. Diyabetik retinopatinin ilk bulgusu mikroanevrizma gelişimidir. Vasküler geçirgenlik artışı eksudalara ve maküla ödemeine neden olurken, retina kapillerlerinin tıkanması intraretinal mikrovasküler anormallik (IRMA) gelişimi ile sonuçlanır. Diyabetik retinopatinin ileri evreleri ise ince, sızdırmaya yatkın ve fragil yeni vasküler yapıların ortaya çıktığı neo-vaskülarizasyon ile karakterizedir (Jindal, 2015). Retinopati komplikasyonu, oftalmoskopik bulgulara göre iki evreye ayrılmaktadır:

1. Non-proliferatif retinopati: Mikroanevrizmalar, retinal hemorajiler, yumuşak ve sert eksudalar izlenir.
2. Proliferatif retinopati: Vitreus içi hemorajilerin eşlik ettiği ya da etmediği neo-vaskülarizasyon mevcuttur.

Diyabetik retinopati ile ilgili olarak vurgulanması gereken önemli nokta, diyabetin bu komplikasyonunun, dünya üzerinde önemli bir coğrafyada, edinsel görme azalması / kaybı için en önemli etiyolojik faktör olduğudur.

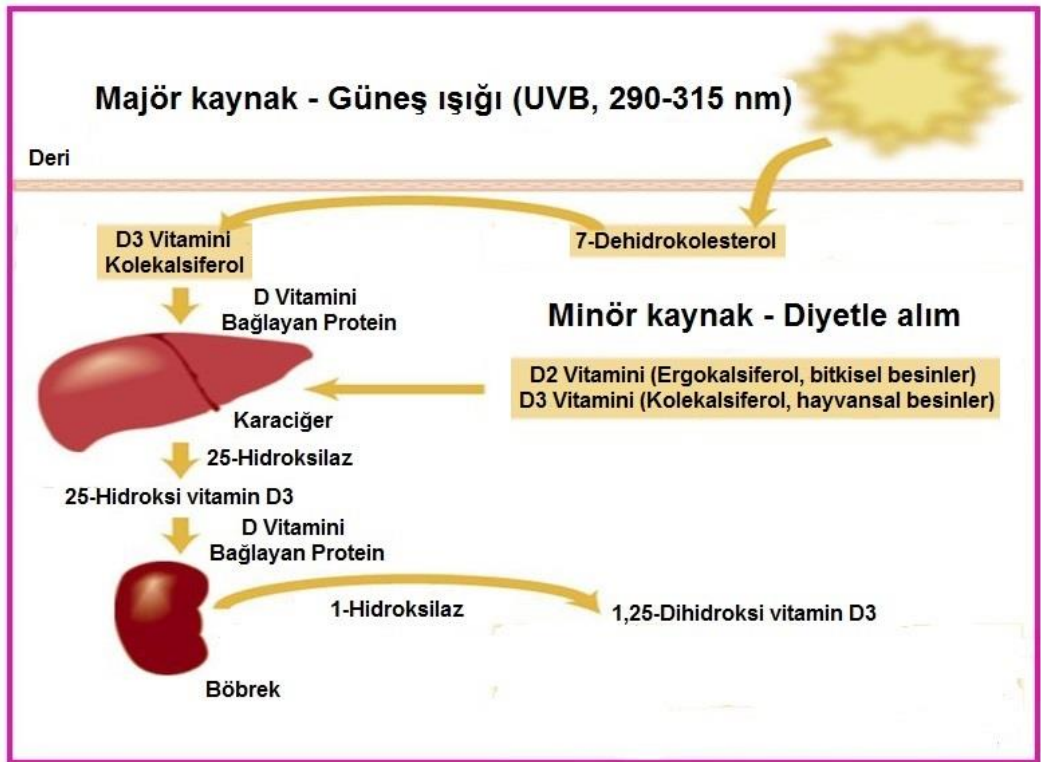
2.1.9 Diyabetik nefropati

Diyabette nefropati prevalansı henüz belirlenmemiştir. Tip 1 DM olgularının yaklaşık olarak %30 kadarı ve T2DM olgularının ise %5-10 kadarı son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastası olacaktırlar (Friedman, 1990). Diyabetik nefropati, dünya üzerinde SDBY'nin en önemli nedenlerinden birisi olarak halen önemini korumaktadır. Diyabetik nefropati gelişiminde, artmış glomerüller kan akımı ve hiperfiltrasyon sürecinin, bunu izleyerek ortaya çıkan endotel zedelenmesi ve artış gösteren ekstraselüler matriks üretiminin, makromoleküller için glomerül geçirgenliğinin artmasının ve hepsinin sonunda mezangial genişleme ile birlikte interstisyel sklerozun rol oynadığı düşünülmektedir (Pugliese, 2014). Diyabetik nefropatinin doğal seyri diyabet tipine bağlı olarak değişebilir de, hastalık sıklıkla mikroalbuminüri (24 saatlik idrarda persistan bir şekilde 30-299 mg albumin atılıyor olması ya da spot idrar örneğinde 30-300 mg albumin/g kreatinin bulunması) ve makroalbuminüri (24 saatlik idrarda persistan bir şekilde ≥ 300 mg albumin atılıyor olması ya da spot idrar örneğinde >300 mg albumin/g kreatinin bulunması) (aşıkâr nefropati) evrelerini izleyerek SDBY ile sonuçlanmaktadır (Lim, 2014). Ciddi proteinüri ve özellikle makroalbuminüri evresinden itibaren sistemik hipertansiyon diyabetik nefropatinin karakteristik özellikleri arasında yer almaktadır.

2.2 D Vitamini ve Diyabetes Mellitus

2.2.1 D vitamini

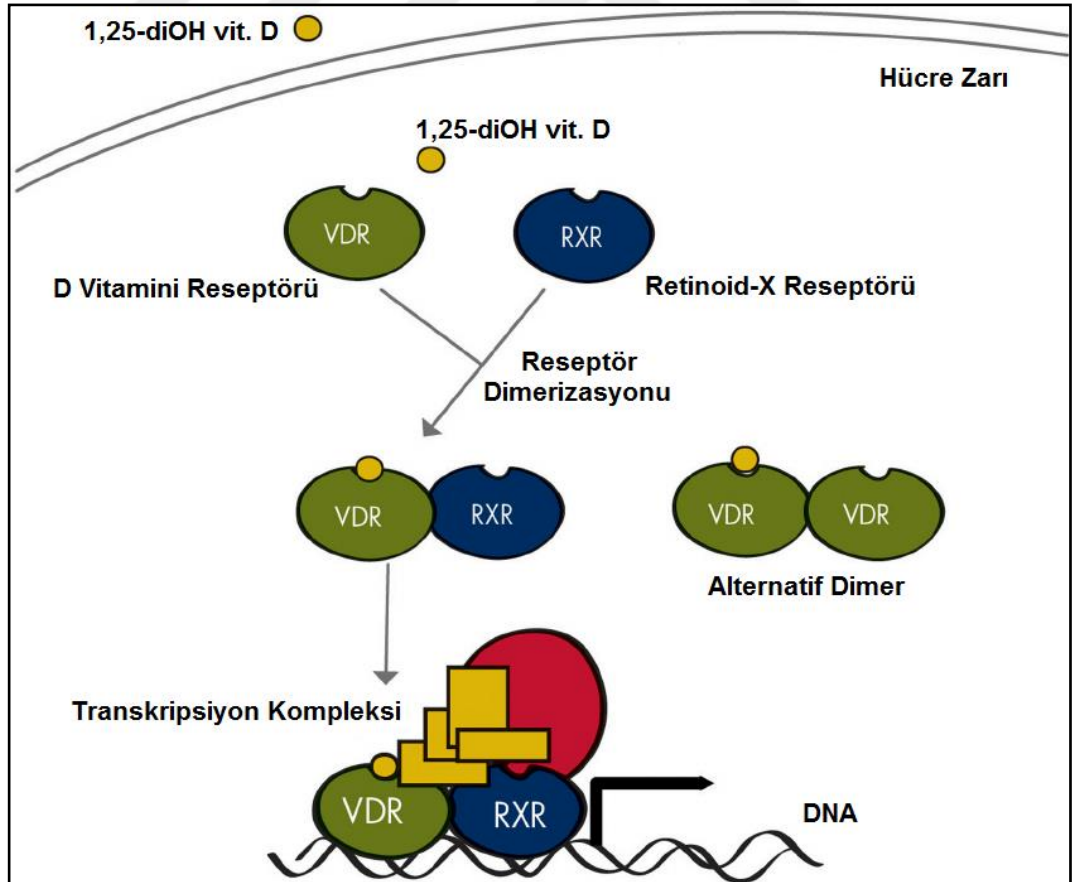
D vitamini (kalsiferol), ya 7-dehidrokolesterol molekülünün deride ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruziyeti sonucu oluşmakta (D₃ vitamini [kolekalsiferol]) ya da besinlerle alınmaktadır (D₂ vitamini [ergokalsiferol] ve / veya D₃ vitamini [kolekalsiferol]). Beslenme ile temin edilen D vitamini, besin maddelerinin sınırlı D vitamini içeriği nedeniyle önemli bir kaynak oluşturmamaktadır. Bu nedenle D vitamini düzeyleri, yaz aylarında daha yüksek ve kış aylarında ise daha düşük olacak şekilde, yaz ve kış ayları arasında farklılık göstermektedir. D vitamini metabolizması Şekil 2.3’de özetlenmiştir.



Şekil 2.3 D vitamini sentezi ve metabolizma basamakları.

D vitamini, sahip olduğu steroid yapısı nedeniyle plazmada proteinlere bağlı olarak taşınmakta (esas olarak D vitamini bağlayan protein ve albumin) ve önce karaciğerde 25-hidroksilasyona, daha sonra da böbrek proksimal tübül hücrelerinde 1-hidroksilasyona uğrayarak, aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃'e (kalsitriol) dönüşmektedir (Şekil 2.3) (Griz ve diğerleri, 2014).

Kalsitriol, steroid yapısının sağladığı kolaylıkla hücre zarından geçerek sitoplazmaya ulaşmakta, burada D vitamini reseptörüne bağlanmakta, reseptörün dimerizasyonunu takiben oluşan kompleks hücre çekirdeğine girerek çeşitli genlere ait transkripsiyon düzeylerini değiştirmektedir (Girgis, 2013) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 D vitamininin basitleştirilmiş hücre içi etki mekanizması.

25-Hidroksi vitamin D₃, sahip olduğu uzun yarılanma süresi ve dolaşımında bulunan majör D vitamini metaboliti olması nedeniyle, vücut D vitamini statüsünün esas belirleyicisi olarak görülmektedir (DeLuca, 2004). D vitamininin endojen aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃ (kalsitriol) ise gerçek bir steroid hormon (D hormonu) olarak kabul edilmekte ve diğer steroid yapılı hormonlar olan glukokortikoidlere ve gonad hormonlarına benzer şekilde, birçok immünomodülatör etki göstermektedir (Cutolo ve diğerleri, 2014). Bu nedenle, D vitamini de gerçek bir vitamin olmaktan çok, günümüzde bir prohormon olarak tanınmaktadır (Griz ve diğerleri, 2014).

Uzun yıllar, sadece kemik gelişimi, kemik sağlığı ve kalsiyum - fosfor metabolizması ile ilgili görevleri bulunan bir vitamin olduğu düşünölen D vitamininin, hücre içi etki mekanizmalarının kısmi de olsa aydınlatılması, D vitamini reseptörlerinin sadece kemik, ince barsak ve böbrek hücrelerinde değil, aralarında bağışıklık sistemi hücrelerinin de bulunduğu çok sayıda farklı hücre ve dokuda ifade ediliyor olduğunun gösterilmesi (Griz ve diğerleri, 2014) ve D vitamininin aktif metabolitine dönüşümünü sağlayan 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesinin, böbrekler dışında bağışıklık sistemi hücreleri, endotel hücreleri ve pankreas beta hücrelerinde de dökümanite edilmiş olması (Bikle, 2009), D vitamininin ya da D hormonunun yaygın bir pleiotropik etki gösteriyor olduğunu düşündürmüştür.

Yukarıda özetlenen moleküler bulgulara ilave olarak, özellikle epidemiyolojik çalışmalarda, düşük D vitamini düzeyleri ile aralarında bazı enfeksiyonların (de Sa Del Fiol, 2015), otoimmün hastalıkların (Colotta ve

diğerleri, 2017), kanserlerin (Jeon & Shin, 2018; Garland ve diğerleri, 2006), multipl sklerozun (Ascherio ve diğerleri, 2010), T1DM (Mathieu & Badenhoop, 2005) ile T2DM'nin (Griz ve diğerleri, 2014) ve kardiyovasküler hastalıkların (Wang, 2016) bulunduğu kronik seyirli, neoplastik, inflamatuvar ya da otoimmün hastalıkların birlikteliğinin gösterilmiş olması, günümüzde D vitamininin olası pleiotropik etkilerinin, üzerinde en çok çalışılan araştırma alanlarından birisi olması sonucunu doğurmuştur.

2.2.2 D vitamini ve diyabetes mellitus

D vitamini eksikliği, yapılan deneysel ve epidemiyolojik çalışmalarda azalmış insülin sekresyonu, insülin direnci, metabolik sendrom ve T2DM ile ilişkili bulunmuştur (Griz ve diğerleri, 2014). Kalsitriol replasmanının, hayvan çalışmalarında, pankreatik beta hücresi insülin salgısını arttırdığı (Lahbib ve diğerleri, 2015) ve bizzat D vitamini ile ilgili etkiler dışında, D vitamini etkilerinden sorumlu genlere ait polimorfizmlerin de, glukoz metabolizmasında bozukluk ve T2DM gelişimine yatkınlık ortaya çıkarabileceği gösterilmiştir (Yu ve diğerleri, 2016).

D vitamini eksikliği durumunun artmış inflamatuvar belirleyicilerle birlikteliği iyi bilindiğinden, D vitamini eksikliği ile insülin direnci gelişimi arasındaki bağlantının da inflamasyon üzerinden oluştuğu öne sürülmüştür. Yukarıda kısaca özetlenen ve indirekt olarak kabul edilebilecek tüm bulgulara rağmen, D vitamini eksikliği ile T2DM arasındaki olası nedensel ilişkinin, dikkatli düzenlenmiş randomize kontrollü çalışmalarla ispat edilmesi gerekmektedir. Bu

çalışmalarda D vitamini ile gerçekleştirilen tedavinin, T2DM gelişimini engelleyebildiği ya da insülin salgısını / duyarlılığını arttırabildiği gösterilmelidir (Lips ve diğerleri, 2017).

Bir kısmında kalsiyum ile kombine edilmiş şekilde verilen D vitamini tedavisinin, prediyabet ve T2DM durumunda etkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların sonuçları uyum içinde değildir (Lips ve diğerleri, 2017; Gagnon ve diğerleri, 2014). Çalışmalarda, açlık plazma glukoza düzeylerinde hafif bir azalma ve insülin direncinde iyileşme, özellikle başlangıçta D vitamini eksikliği ile birlikte prediyabeti bulunan olgularda dikkati çekmiştir (Gagnon ve diğerleri, 2014). Dikkatle seçilmiş randomize kontrollü çalışmalara ait bulguların havuzlanarak incelendiği meta-analizlerde de, D vitamini tedavisinin, glisemik kontrol üzerindeki etkisiyle ilgili farklı sonuçlara ulaşılmıştır (Lips ve diğerleri, 2017; Pittas ve diğerleri, 2007). Günümüzde halen, sonlanım noktaları glisemik kontrol ve / veya DM insidansı olarak belirlenen ve günlük olarak 1.600-4.000 IU dozlarında uygulanan D vitamini desteğinin etkilerini araştıran, çok sayıda büyük ölçekli randomize kontrollü çalışma devam etmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarının açıklanmasına kadar, DM'nin önlenmesi ya da tedavisi amacıyla, yüksek doz D vitamini tedavisi kullanılması tavsiyesinde bulunmak mümkün görünmemektedir.

2.2.3 D vitamini ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

D vitamininin, güncel ve giderek güçlenen yaklaşımla D hormonunun, özellikle bağışıklık sistemi hücreleri ve inflamasyon gelişimi ile ilgili süreçler

üzerindeki pleiotropik etkileri, bu molekülün, diyabetin mikrovasküler komplikasyonları (nöropati, retinopati ve nefropati) üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olup olmadığı sorusunu ortaya çıkarmıştır. D vitamininin söz konusu pleiotropik etkileri arasında, immünomodülatör ve anti-inflamatuvar, hücrenel bağışıklığı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılayıcı ve albuminüriyi azaltıcı etkileri yer almaktadır (El-Fakhri ve diğerleri, 2014; Prietl ve diğerleri, 2013).

Framingham'ın izleyen nesil katılımcılarından 1739 bireyin incelendiği bir çalışmada, daha önceye ait kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan katılımcılar arasında, düşük D vitamini düzeylerinin (<15 ng/mL), ortalama 5,4 yıllık bir izlem süresi içinde gelişecek ilk kardiyovasküler olay ile güçlü bir birliktelik gösterdiği ortaya kondu (Wang ve diğerleri, 2008). Bu çalışma kohortunda, düşük D vitamini düzeylerinin, diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara göre önemli ölçüde daha sık (diyabetik bireylerde %11, diyabetik olmayan bireylerde %7) gözleniyor olması dikkat çekiciydi. Bir başka çalışmada ise, diyabetli olgulardaki düşük D vitamini düzeylerinin, kardiyovasküler hastalık mevcudiyeti ile korele olduğu gösterilmiştir (Cigolini ve diğerleri, 2006).

Yukarda özet olarak değinilen ve diyabetin makrovasküler komplikasyonları içinde önemli yer tutan kardiyovasküler hastalıklar ile düşük D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkinin yanısıra, D vitamini düzeyi düşüklüğünün, diyabetik olgularda mikrovasküler komplikasyon sıklığını arttırdığı da bildirilmiştir (Suzuki ve diğerleri, 2006). Söz konusu tüm veriler, diyabetik

olguların düşük D vitamini düzeyleri açısından risk altında olduğunu, düşük D vitamini düzeylerinin ise diyabeti olumsuz olarak etkilediğini düşündürmektedir.



3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1 Olgular

Çalışmaya, Eylül 2016 ile Mart 2017 tarihleri arasında, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran, çalışmaya katılmayı kabul ederek bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan, DM olguları ile periyodik sağlık muayeneleri gerçekleştirilen sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan olgular, dışlanma kriterleri açısından yapılan dikkatli değerlendirmeyi ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarına yönelik olarak gerçekleştirilen detaylı taramayı takiben, üç gruba ayrıldılar:

1. Mikrovasküler komplikasyon belirlenmemiş DM olguları grubu (DM, n=30)
2. Bir veya birden fazla mikrovasküler komplikasyon (nöropati, retinopati, nefropati) belirlenmiş DM olguları grubu (DM/Komp, n=30)
3. Sağlıklı kontrol bireyleri grubu (Kontrol, n=30)

3.2 Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul ederek çalışmaya dahil edilen olgular, aşağıda sıralanan durumlardan herhangi birisinin varlığı / gösterilmesi durumunda çalışma dışında bırakıldılar:

1. Tip 1 diyabetes mellitus
2. <18 ve ≥65 yaş olma

3. Uzun süreli bakım ünitelerinde bulunma
4. Akut / kronik enfeksiyon
5. Hipotiroidizm / hipertiroidizm
6. Hipoparatiroidizm / hiperparatiroidizm
7. Akut / kronik karaciğer hastalığı
8. Kronik böbrek hastalığı (evre 3b ya da daha ileri)
9. Nefrotik sendrom
10. Malign hastalık
11. Diyabet dışındaki nedenlerle nöropati ve / veya renal fonksiyon bozukluğu
12. D vitamini düzeyini etkileyecek ilaç ya da gıda takviyesi kullanımı (son 3 ay içerisinde)

3.3 Diyabet Tanısı

Çalışmaya dahil edilecek DM olgularının (DM, DM/Komp) “aşikar” DM tanısı için,

1. Açlık (≥ 8 saat açlık) plazma glukozu ≥ 126 mg/dL
2. Oral glukoz tolerans testi (75 g glukoz) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
3. Diyabet semptomları varlığında rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL
4. Standardize metotla (HPLC) ölçülen $HbA_{1c} \geq 6,5$

tanı kriterlerinden herhangi birisinin varlığı arandı ve yeterli kabul edildi. Plazma glukozu venöz plazmada ve glukoz oksidaz yöntemi ile belirlenirken, HbA_{1c} yine venöz plazmada ve HPLC ile ölçüldü.

3.4 Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonlarının Taranması

Çalışmaya katılmayı kabul ederek çalışmaya dahil edilen tüm DM olguları, DM ya da DM/Komp gruplarından birine yerleştirilmeden önce, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarına (nöropati, retinopati, nefropati) yönelik olarak detaylı bir taramadan geçirildiler.

3.4.1 Nöropati taraması

Diyabet olgularında nöropati taraması, detaylı klinik sorgulamaya ilave edilen ve Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektronöromiyografi (ENMG) Ünitesi'nde, her seferinde aynı Hekim tarafından ve standart bir protokol kullanılarak gerçekleştirilen, ENMG incelemesi ile yapıldı. Elektronöromiyografik incelemeleri sırasında, her DM olgusunda standart olarak, median, ulnar, tibial ve fibular sinirlerin motor sinir iletim çalışmaları ile median, ulnar, radial ve sural sinirlerin duyuşal sinir iletim çalışmaları gerçekleştirildi.

3.4.2 Retinopati taraması

Çalışmaya dahil edilen tüm DM olgularının retinopati taraması, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Oftalmoloji Anabilim Dalı'nda, dilate edilmiş pupillalarda indirekt oftalmoskopi kullanılarak, olguların funduslarının değerlendirilmesi ile yapıldı. Diyabet olgularının retinopati bulguları, aşağıdaki başlıklara uygun şekilde sınıflandırılarak raporlandı:

1. Non-proliferatif retinopati (mikroanevrizmalar ve sert eksüdalar)

2. Pre-proliferatif retinopati (eksüdarlar, kanamalar ve intraretinal mikrovasküler anormallikler [IRMA])
3. Proliferatif retinopati (neo-vaskülarizasyon)
4. Maküla ödemi

3.4.3 Nefropati taraması

Diyabet olgularında nefropati taraması amacıyla, sabaha ait ilk idrar örneğinde albumin / kreatinin oranı (albumin [mg]/kreatinin [g]) hesaplanarak eşzamanlı serum kreatinin düzeyi ölçümü yapıldı ve “Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration” (CKD-EPI) formülü kullanılarak glomerüler filtrasyon hızı (“eGFR”) hesaplandı. Glomerüler filtrasyon hızı ≥ 45 mL/dk/1,73m² (evre 3a ya da daha erken) olarak hesaplanan olgular çalışmaya dahil edilirken, albumin / kreatinin oranı ≥ 30 bulunan DM olguları nefropatik olarak kabul edilerek DM/Komp grubuna alındılar. Öykü, fizik inceleme ve ayrıntılı idrar incelemesi ile non-diyabetik böbrek hastalığı kuşkusu oluşan olgular çalışma dışında tutuldular.

3.5 D Vitamini Düzeyi Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen olguların D vitamini düzeyi ölçümleri, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Klinik Patoloji Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir. Ölçümler için “KR103 HPLC için Serum / Plazmada 25-OH-Vitamin D₃” isimli reaktif kiti kullanılmıştır. Tüm ölçümler, sabah aç karnına alınan venöz plazma örneğinde ve HPLC cihazı ile yapılmıştır.

Analiz için kullanılan reaktif kitinin üreticisi, D vitamini düzeyi referans aralıklarını Tablo 3.1’de gösterildiği şekilde vermektedir.

Tablo 3.1 “KR103 HPLC için Serum / Plazmada 25-OH-Vitamin D₃” reaktif kitine ait referans aralıkları.

	Serum / Plazma Konsantrasyonu (µg/L)
Normal	20 – 70
Düşük	10 – 20
En Düşük	< 10

3.6 C-Reaktif Protein Düzeyi Ölçümü

Çalışmada yer alan olguların C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin ölçümü, Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Klinik Patoloji Laboratuvarı’nda gerçekleştirilmiştir. Ölçümler için türbidimetrik metot ve “Abbott Architect C Systems Autoanalyzer” isimli cihaz kullanılmıştır. Tüm CRP düzeyi ölçümleri, sabah aç karnına alınan venöz plazma örneğinde yapılmıştır. Detayları paylaşılan CRP düzeyi ölçümü için referans aralığı 0-5 mg/L’dir.

3.7 İstatistik Analizler

Çalışmaya ait bulguların istatistik analizleri, “IBM® SPSS® Statistics” isimli ticari program paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiklerde merkezi eğilim ölçütleri “ortalama ± standart sapma” olarak verilmiş ve bütün analizler için kabul edilebilir hata düzeyi olarak “*p*” değeri 0,05 olarak seçilmiştir. Bulguların normal dağılıma uygunluğu “Shapiro-Wilk” testi ile gözden geçirilmiştir. Bağımsız grupların (DM, DM/Komp, Kontrol) karşılaştırılması ile aralarındaki farklar aranırken,

- Kesikli verilerde, üç ya da daha fazla grubun karşılaştırılması için “Pearson” ki-kare testi,
- Sürekli verilerde, üç ya da daha fazla grubun karşılaştırılması için normal dağılıma uyma durumunda “ANOVA”, normal dağılıma uymama durumunda “Kruskal-Wallis” testi,
- Sürekli verilerde, ikili karşılaştırmalar için normal dağılıma uyma durumunda “Student-t” testi, normal dağılıma uymama durumunda “Mann-Whitney” testi ve
- Korelasyon analizi için “Spearman’s rho” testi

kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Araştırma Verilerinin Dağılım Özellikleri

Çalışmada, her bir çalışma grubunda 26 olgu ve toplam olarak da tüm çalışmada 78 olgu bulunduğundan, elde edilen verilerin normal dağılıma uyuyor ya da uymuyor olduğu değerlendirildi ve Tablo 4.1'deki sonuçlara ulaşıldı. Bu bulgular, yaş, VKİ, karın çevresi ölçümü, D vitamini ve CRP düzeyi değişkenlerinden sadece karın çevresi ölçümünün normal dağılım özelliği gösterdiğini, diğerlerinin ise normal dağılıma uymadıklarını ortaya koydu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Verilerin normal dağılıma uyma özellikleri.

Değişken	Shapiro-Wilk Normalite Testi <i>p</i> Değeri	Normal Dağılım
Yaş	0,011	(-)
Vücut Kitle İndeksi	0,007	(-)
Karın Çevresi Ölçümü	0,259*	(+)
D Vitamini	0,000	(-)
CRP	0,000	(-)

* $p > 0,05$

4.2 Olguların Demografik ve Fiziksel Özellikleri

Yukarıda da değinildiği gibi, çalışma gruplarını oluşturan Kontrol, DM ve DM/Komp gruplarının her birinde 26 olgu bulunmaktaydı. Olgulara ait önemli demografik ve fiziksel özellikler Tablo 4.2'de gösterilmiştir. Gruplar cinsiyet dağılımı ve yaş özellikleri açısından benzer görülürken, öngörülebilir şekilde, VKİ değerleri ve karın çevresi ölçümleri açısından anlamlı farklılık gösteriyorlardı.

Tablo 4.2 Olguların önemli demografik ve fiziksel özellikleri.

	Kontrol Grubu (N=26)	DM Grubu (N=26)	DM/Komp Grubu (N=26)	p
Cinsiyet (E / K)	14 / 12	15 / 11	13 / 13	0,857
Yaş (yıl)*	54,5 ± 6,9	54,9 ± 7,2	56,0 ± 6,5	0,741
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)*	29,1 ± 2,5	29,0 ± 3,9	31,5 ± 5,3	0,044**
Karın Çevresi Ölçümü (cm)*	99,1 ± 8,7	101,9 ± 10,7	107,9 ± 9,8	0,006**

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

** $p < 0,05$

4.3 Olguların D Vitamini ve C-Reaktif Protein Düzeyleri

Olgulara ait D vitamini ve CRP düzeyleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Tablo 4.3’de de görüldüğü gibi, DM/Komp grubunun D vitamini düzeyi diğer iki gruptan (Kontrol ve DM grupları) daha düşük olduğu halde, bu fark istatistiksel olarak önem düzeyine ulaşmamıştır. Grupların CRP düzeyleri incelendiğinde ise, DM grubunda Kontrol grubundan daha yüksek, DM/Komp grubunda ise hem Kontrol hem de DM gruplarından daha yüksek CRP düzeyleri bulunduğu görülmektedir (Tablo 4.3). Bununla birlikte, grupların CRP düzeyleri arasındaki farklar da istatistiksel anlam düzeyine ulaşmamıştır.

Tablo 4.3 Olgulara ait D vitamini ve CRP düzeyleri.

	Kontrol Grubu	DM Grubu	DM/Komp Grubu	p
D Vitamini (µg/L)*	40,6 ± 27,7	41,5 ± 23,4	35,3 ± 17,9	0,820
CRP (mg/L)*	2,0 ± 1,6	2,9 ± 3,4	3,4 ± 4,0	0,662

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

4.4 Çalışma Grupları Arasındaki İkili Karşılaştırmalar

Çalışma gruplarını oluşturan Kontrol, DM ve DM/Komp gruplarının, VKİ, karın çevresi ölçümü, D vitamini ve CRP düzeyleri açısından gerçekleştirilen ikili karşılaştırma sonuçları Tablo 4.4'de gösterilmiştir. Burada da, daha önce üçlü grup karşılaştırmalarında gözleendiği gibi, VKİ değerleri ve karın çevresi ölçümleri açısından anlamlı / sınırda anlamlı farklar belirlenirken, D vitamini ve CRP düzeyleri arasındaki farklar istatistiksel önem düzeyine ulaşmamıştır.

Tablo 4.4 Çalışma grupları arasındaki ikili karşılaştırma sonuçları.*

	Kontrol Grubu	DM Grubu	DM/Komp Grubu
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)			
Kontrol Grubu (29,1 ± 2,5)	-	0,714	0,037**
DM Grubu (29,0 ± 3,9)	0,714	-	0,057***
DM/Komp Grubu (31,5 ± 5,3)	0,037**	0,057***	-
Karın Çevresi Ölçümü (cm)			
Kontrol Grubu (99,1 ± 8,7)	-	0,280	0,001**
DM Grubu (101,9 ± 10,7)	0,280	-	0,035**
DM/Komp Grubu (107,9 ± 9,8)	0,001**	0,035**	-
D Vitamini (µg/L)			
Kontrol Grubu (40,6 ± 27,7)	-	0,654	0,942
DM Grubu (41,5 ± 23,4)	0,654	-	0,534
DM/Komp Grubu (35,3 ± 17,9)	0,942	0,534	-
CRP (mg/L)			
Kontrol Grubu (2,0 ± 1,6)	-	0,769	0,327
DM Grubu (2,9 ± 3,4)	0,769	-	0,653
DM/Komp Grubu (3,4 ± 4,0)	0,327	0,653	-

* Tabloda ikili karşılaştırma sonuçlarına ait *p* değerleri verilmiştir.

** *p* < 0,05

*** *p* 0,05-0,10 arasında

4.5 Mikrovasküler Komplikasyonları Olan Diyabetik Hasta Grubu

Çalışmada yer alan ve mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hasta grubuna (DM/Komp) ait önemli özellikler Tablo 4.5’de özetlenmiştir.

Tablo 4.5 Mikrovasküler komplikasyonları olan diyabetik hasta grubunda komplikasyonların dağılımı.

	Olgu Sayısı	%
Mikrovasküler Komplikasyonlar		
Nöropati	18	69,2
Retinopati	10	38,5
Nefropati	10	38,5
Mikrovasküler Komplikasyon Sayısı		
1 mikrovasküler komplikasyon	16	61,5
2 mikrovasküler komplikasyon	8	30,8
3 mikrovasküler komplikasyon	2	7,7

Kontrol, DM, DM/Komp 1 komplikasyon ve DM/Komp 2-3 komplikasyon gruplarının karşılaştırmalı D vitamini ve CRP düzeyleri Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, 2-3 mikrovasküler komplikasyonu olan DM/Komp grubunun D vitamini düzeyi diğer gruplara oranlara belirgin olarak düşük olsa da bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır.

Tablo 4.6 Kontrol, DM, DM/Komp 1 komplikasyon ve DM/Komp 2-3 komplikasyon gruplarının D vitamini ve CRP düzeyleri.

	Kontrol Grubu	DM Grubu	DM/Komp Grubu 1 Komp	DM/Komp Grubu 2-3 Komp	p
D Vitamini (µg/L)*	40,6 ± 27,7	41,5 ± 23,4	40,1 ± 18,4	27,7 ± 14,9	0,261
CRP (mg/L)*	2,0 ± 1,6	2,9 ± 3,4	3,4 ± 4,7	3,4 ± 2,7	0,786

* Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

Kontrol, DM/Komp 1 komplikasyon ve DM/Komp 2-3 komplikasyon grupları arasında ikili olarak gerçekleştirilen D vitamini ve CRP düzeyleri karşılaştırma sonuçları ise Tablo 4.7’de sunulmuştur. Görüleceği şekilde, 2-3 mikrovasküler komplikasyonu olan DM/Komp grubunun D vitamini düzeyi ile diğer iki gruba (Kontrol, DM/Komp 1 komplikasyon) ait D vitamini düzeyleri arasında, sınırda anlamlılık düzeyinde tespit edilen bir fark bulunmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Kontrol, DM/Komp 1 komplikasyon ve DM/Komp 2-3 komplikasyon grupları arasındaki ikili karşılaştırma sonuçları.*

	Kontrol Grubu (N=26)	DM/Komp Grubu 1 Komplikasyon (N=16)	DM/Komp Grubu 2-3 Komplikasyon (N=10)
D Vitamini (µg/L)			
Kontrol Grubu (40,6 ± 27,7)**	-	0,940	0,083***
DM/Komp Grubu 1 Komplikasyon (40,1 ± 18,4)**	0,940	-	0,074***
DM/Komp Grubu 2-3 Komplikasyon (27,7 ± 14,9)**	0,083***	0,074***	-
CRP (mg/L)			
Kontrol Grubu (2,0 ± 1,6)**	-	0,275	0,155
DM/Komp Grubu 1 Komplikasyon (3,4 ± 4,7)**	0,275	-	0,995
DM/Komp Grubu 2-3 Komplikasyon (3,4 ± 2,7)**	0,155	0,995	-

* Tabloda ikili karşılaştırma sonuçlarına ait *p* değerleri verilmiştir.

** Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

*** *p* 0,05-0,10 arasında

4.6 Korelasyon Analizleri

Çalışmaya katılan Kontrol, DM ve DM/Komp gruplarına ait VKİ, karın çevresi ölçümü, D vitamini ve CRP düzeyi değişkenleri arasındaki korelasyon analizi bulguları Tablo 4.8’de yer almaktadır. Ulaşılan bulgular, VKİ ile karın çevresi ölçümü arasında pozitif yönde ve kuvvetli, CRP ile VKİ ve CRP ile karın çevresi ölçümü arasında ise, yine pozitif yönde ancak bu kez orta düzeyde bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Çalışma gruplarının VKİ, karın çevresi ölçümü, D vitamini ve CRP düzeylerine ait korelasyon analizi bulguları.*

	Vücut Kitle İndeksi	Karın Çevresi Ölçümü	D Vitamini	CRP
Vücut Kitle İndeksi Korelasyon Katsayısı** <i>p</i>	1	0,64 0,000***	-0,11 0,348	0,42 0,000***
Karın Çevresi Ölçümü Korelasyon Katsayısı** <i>p</i>	0,64 0,000***	1	-0,07 0,532	0,40 0,000***
D Vitamini Korelasyon Katsayısı** <i>p</i>	-0,11 0,348	-0,07 0,532	1	0,08 0,473
CRP Korelasyon Katsayısı** <i>p</i>	0,42 0,000***	0,40 0,000***	0,08 0,473	1

* Tabloda korelasyon katsayıları ile birlikte *p* değerleri verilmiştir.

** Korelasyon katsayısı 0,50-0,75 pozitif yönde kuvvetli korelasyonu, 0,26-0,49 pozitif yönde orta düzeyde korelasyonu göstermektedir.

*** *p*=0,000

5. TARTIŞMA

Sınırlı sayıda hasta ve sağlıklı kontrol üzerinde gerçekleştirdiğimiz ve D vitamini düzeyleri ile diyabetes mellitusun mikrovasküler komplikasyonları ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkileri incelediğimiz bu kesitsel çalışmada, D vitamini düzeylerinin, mikrovasküler komplikasyonları olan T2DM olgularında düşük bulunduğu, mevcut mikrovasküler komplikasyon sayısının 2 ya da 3 olması durumunda, D vitamini düzey düşüklüğünün daha belirgin hale geldiği ve CRP düzeyleri ile VKİ ve karın çevresi ölçümleri arasında istatistiksel olarak önemli ($p = 0,000$), orta düzeyde ve pozitif yönde bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yeniden ve daha detaylı olarak ele alacağımız çalışma sınırlamalarının çalışmaya ait veriler üzerinde ortaya çıkarttığı tüm etkilere rağmen, literatürde yer alan ve aynı ilişkinin incelendiği benzer çalışmaların birçoğunda ulaşılan bulguların, çalışmamız ile de desteklenmesinin önem taşıdığını düşünüyoruz (Bajaj ve diğerleri, 2014; Alcubierre ve diğerleri, 2015; Usluogullari ve diğerleri, 2015; Zoppini ve diğerleri, 2015; Modi ve diğerleri, 2016; Boyuk ve diğerleri, 2017; Kishore & Choudhary, 2017; Luo ve diğerleri, 2017).

Diyabetes mellitus, insülin salgılanmasında kusur ve / veya insülin etkisine karşı direnç gelişimi ile karakterize, karbohidrat, lipid ve protein metabolizmalarında bozukluk ile birlikte mikro- ve makrovasküler komplikasyon riskinde artışa yol açan, kronik bir metabolik hastalıktır (TEMMD Kılavuzu, 2018). Uluslar arası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından bir “pandemi” olarak nitelenen ve belirlenme sıklığının küresel olarak hala yükselişte olduğu ifade edilen DM, sadece neden olduğu yakınma ve bulgular ile büyük tedavi maliyetleri

sebebiyle değil, aynı zamanda ve daha çok, gelişiminden sorumlu olduğu mikro- ve makrovasküler komplikasyonlarla küresel bir sağlık krizi oluşturmaktadır (IDF Diabetes Atlas, 8th Edition). Son yıllar içinde fark edilerek giderek üzerinde daha çok araştırma yapılan D vitamini eksikliği de tüm yaş gruplarını, ırkları, coğrafik bölgeleri ve sosyoekonomik katmanları etkileyerek, küresel ölçekte oldukça yüksek bir prevalans sergilemektedir (Modi ve diğerleri, 2016). Daha da önemlisi, D vitamini eksikliğinin glukoz intoleransı için önemli bir risk faktörü olduğu, T1DM ve T2DM olgularında sık olarak düşük D vitamini düzeylerinin belirlendiği ve D vitamininin düşük düzeyleri ile diyabetin çeşitli mikro- ve makrovasküler komplikasyonları arasında birliktelik bulunabileceği, çok sayıdaki çalışmayla ortaya konmuş durumdadır (Mathieu & Badenhoop, 2005; Griz ve diğerleri, 2013; Lips ve diğerleri, 2017). Bir diğer önemli tespit ise, DM olgularının %80'inin, aynı zamanda D vitamini eksikliği için önemli bir risk grubunu oluşturduğu bilinen, dünyanın düşük ve orta gelir düzeyine sahip ülkelerinde yaşıyor olduğudur (IDF Diabetes Atlas, 8th Edition).

Tarihsel olarak, D vitamini esas biyolojik fonksiyonlarının mineral homeostazının sürdürülmesi ve kemik döngüsünün / yeniden şekillenmesinin düzenlenmesi olduğuna inanılsa da, göreceli olarak yeni tarihli araştırmalar, D vitamininin, aralarında anti-inflamatuvar, immünomodülatör ve anti-proliferatif etkiler başta olmak üzere, çok sayıda pleiotropik aktiviteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Garland ve diğerleri, 2006; Bikle, 2009; Prietl ve diğerleri, 2013; Cutolo ve diğerleri, 2014; El-Fakhri ve diğerleri, 2014; Colotta ve diğerleri, 2017; Jeon & Shin, 2018). D vitamininin insülin salgısı, insülin duyarlılığı, glukoz

homeostazi ve mikrovasküler komplikasyonların gelişimi üzerinde gösterdiği olumlu / koruyucu etkilerin, inflamasyon üzerindeki ve inflamatuvar yanıtı modüle edici aktiviteleri ile ilgili olduğu hipotezi öne sürülmüştür (Chagas ve diğerleri, 2012).

Ülkemizde Yalçın ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen ve prediyabetik hastalardaki D vitamini düzeylerinin araştırıldığı çalışmada, prediyabetli bireylerde 25-OH-vitamin D seviyesinin, normal glukoz toleransı gösteren bireylere göre anlamlı derecede düşük olduğu, ayrıca bu durumun yaş, cinsiyet ve obezite varlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir (Yalcin ve diğerleri, 2017). Usluoğulları ve arkadaşlarına ait, Tip 2 DM varlığında D vitamini eksikliği ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir başka çalışmada ise, D vitamini düzey düşüklüğünün nefropatisi bulunan diyabetik olgularda daha sık gözleendiği ve mikrovasküler komplikasyonları daha ileri düzeyde bulunan diyabet olgularında D vitamini düzeylerinin daha düşük bulunduğu sonuçlarına varılmıştır (Usluoğullari ve diğerleri, 2015). Literatürde yer alan çok sayıdaki çalışmaya ait sonuçlar ile sınırlı da olsa ülkemize ait yukarıdaki veriler, bizleri mevcut çalışmayı planlayarak, T2DM tanılı hastalarda D vitamini düzeyleri ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ve klinikte sık kullanılan bir inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyleri arasındaki olası ilişkilerin araştırılmasına yöneltti.

Çalışmamıza dahil edilen Kontrol, DM ve DM/Komp gruplarının cinsiyet dağılımı ve yaş özellikleri birbirlerine benzer (sırasıyla, $p = 0,857$ ve $p = 0,741$) ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyum içindeydi (Alcubierre ve diğerleri, 2015;

Modi ve diğeri, 2016; Boyuk ve diğeri, 2017). Her bir çalışma grubunda yer alan birey sayısının göreceli olarak sınırlı olmasına karşın, grupların demografik özellikler (cinsiyet ve yaş) açısından güçlü benzerliği, gruplar arası karşılaştırmalar sırasında ulaşılan bulguların güvenilirliğini arttırmaktadır.

Çalışmamız sonucunda, mikrovasküler komplikasyonları mevcut olan DM olgularının (DM/Komp) D vitamini düzeylerinin, sağlıklı kontrol bireylerinden (Kontrol) ve mikrovasküler komplikasyonları bulunmayan DM olgularından (DM) daha düşük olduğu görülmüştür. Çalışma tasarımından ve sınırlayıcı faktörlerden kaynaklanarak, ulaşılan bulgu, D vitamini düzey düşüklüğü ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında nedensel bir ilişki ortaya koyamasa da, söz konusu bulgu, literatürde yer alan çok sayıdaki çalışmaya ait bulgularla uyum içindedir (Bajaj ve diğeri, 2014; Alcubierre ve diğeri, 2015; Zoppini ve diğeri, 2015; Modi ve diğeri, 2016; Kishore & Choudhary, 2017; Luo ve diğeri, 2017).

Hatırlanacağı gibi, çalışmamızda yer alan gruplar CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, DM grubunun Kontrol grubundan, DM/Komp grubunun ise hem Kontrol hem de DM gruplarından daha yüksek CRP düzeylerine sahip olduğu ortaya çıkmıştı. Bulgular, hem diyabet gelişiminde, hem de diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde inflamasyonun olası rolüne işaret eden diğer çalışma bulguları ile tutarlı görülmektedir (Orasanu & Plutzky, 2009; Chagas ve diğeri, 2012; Chawla ve diğeri, 2016).

Mikrovasküler komplikasyonları olan diyabet olgularının oluşturduğu DM/Komp grubunun incelenmesi sırasında, çalışmamızda en sık belirlenen diyabetik mikrovasküler komplikasyonun nöropati olduğu (%69,2) ortaya çıkmıştır. Bu bulgu, diyabetik mikrovasküler komplikasyonları konu alan diğer çalışmaların sonuçları ile uyum içindedir (Feldman ve diğerleri, 2001; Modi ve diğerleri, 2016).

Diyabetik mikrovasküler komplikasyonları olan olgular, mevcut komplikasyon sayılarına göre, 1 komplikasyonu olanlar (DM/Komp 1 komplikasyon) ve 2 ya da 3 komplikasyonu olanlar (DM/Komp 2-3 komplikasyon) şeklinde iki gruba ayrılarak incelendiklerinde, DM/Komp 2-3 komplikasyon grubunun, Kontrol ($40,6 \pm 27,7 \mu\text{g/L}$), DM ($41,5 \pm 23,4 \mu\text{g/L}$) ve DM/Komp 1 komplikasyon ($40,1 \pm 18,4 \mu\text{g/L}$) gruplarının hepsinden daha düşük ($27,7 \pm 14,9 \mu\text{g/L}$) D vitamini düzeylerine sahip olduğu görüldü. Söz konusu bulgu, daha önce belirlenmiş olan DM/Komp grubuna ait düşük D vitamini düzeyleri ile ve literatürde yer alan benzer diğer çalışmalara ait bulgularla uyumluydu (Bajaj ve diğerleri, 2014; Modi ve diğerleri, 2016; Kishore & Choudhary, 2017).

Araştırmamıza ait bulgular arasında yer alan ve üzerinde durulması gerektiğini düşündüğümüz diğer bir nokta ise, olguların CRP düzeyleri ile VKİ ve karın çevresi ölçümleri arasında belirlenen, orta düzeydeki (CRP-VKİ için $r = 0,42$; CRP-karın çevresi ölçümü için $r = 0,40$) ve pozitif yöndeki korelasyondur ($p = 0,000$). Bu şekilde çalışmamız, abdominal obezitenin / visseral yağlanmanın

önemli belirleyicileri arasında yer alan VKİ ve karın çevresi ölçümleri ile inflamasyon varlığına ait önemli bir gösterge olan CRP düzeyleri arasında, pozitif yönde bir bağıntı olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, diyabet gelişiminde de, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde de rol oynayan esas patogenetik mekanizmanın, insülin direnci tarafından tetiklenen inflamatuvar sinyaller olduğu hipotezini desteklemektedir (Lontchi-Yimagou ve diğerleri, 2013).

Her çalışmanın olduğu gibi, araştırmamızın da çeşitli sınırlamaları mevcuttur. Çalışmamıza ait sınırlamaların bilinmesi, çalışma bulgularımızın doğru şekilde yorumlanabilmesi açısından önem taşımaktadır. İlk belirtilmesi gereken sınırlama, araştırmamıza ait orijinal çalışma önerisinde yer alan serbest D vitamini düzeylerinin araştırmamız sırasında çalışılmamış olmasıdır. Literatürdeki çok az sayıda araştırmada kullanılmış olan ve D vitamininin biyolojik aktivite gösteren serbest formu olduğu bilinen serbest D vitamini düzeylerinin çalışmamızda kullanılamamasının esas nedeni, söz konusu molekülün ölçümü için gerekli laboratuvar kitinin yüksek maliyeti ve ihtiyaç duyulan proje desteğinin bulunamamış olmasıdır. Çalışmaya ait bir diğer sınırlama ise, örneklem büyüklüğünün göreceli olarak küçük olmasıdır (Kontrol, DM ve DM/Komp gruplarının her birinde 26'şar olmak üzere toplam 78 olgu). Olgu sayılarının sınırlı oluşu, normal dağılım özelliği göstermesi gereken bazı değişkenlerin normal dağılıma uymaması ve bazı ölçümlerde standart sapma değerlerinin aynı ölçümlerin ortalama değerlerinden daha büyük olması sonuçlarını doğurmuş ve seçilecek istatistik analiz yöntemlerini değiştirmiştir.

Çalışmamıza ait vurgulanması gereken son sınırlama ise, çalışmaya dahil edilen olgulardan / kontrol bireylerinden, diyetlerinin D vitamini içeriğine ait bir diyet öyküsünün alınmamış olmasıdır. Çalışmanın tasarımının prospektif bir izlem çalışması olmayışı, bunun yerine kesitsel bir tasarıma sahip oluşu ve literatürde yer alan birçok benzer çalışmada da D vitamini teminine ait diyet öyküsünün bulunmayışı, söz konusu sınırlamaya kısmi bir açıklama getirebilir.



6. SONUÇ

Çalışmamıza ait sonuçlar şu şekilde özetlenebilir:

- Mikrovasküler komplikasyonları olan diyabet olgularında D vitamini düzeyleri, sağlıklı kontrol bireyelerine ve komplikasyonu olmayan diyabet olgularına oranla düşüktür.
- Mevcut mikrovasküler komplikasyon sayısının artması, D vitamini düzeyinde ilerleyici düşüşle birliktelik göstermektedir.
- Vücut kitle indeksi ve karın çevresi ölçümü ile CRP düzeyleri arasında anlamlı ve orta derecede bir pozitif bağıntı mevcuttur.
- Sunulan çalışma, tasarımı (kesitsel, tanımlayıcı) ve sahip olduğu diğer sınırlamalar nedeniyle D vitamini eksikliği ile diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasında nedensel bir ilişkiyi ortaya koyamazken, söz konusu neden - sonuç ilişkisinin gösterilebilmesi için iyi tasarlanmış ve ciddi bir şekilde yürütülmüş yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

Alam U, Arul-Devah V & Javed S. (2016). Vitamin D and Diabetic Complications: True or False Prophet? *Diabetes Ther*, 7(1), 11-26.

Alcubierre N, Valls J & Rubinat E. (2015). Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*, 2015, 374178.

Ascherio A, Munger KL & Simon KC. (2010). Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 9(6), 599-612.

Bajaj S, Singh RP & Dwivedi NC. (2014). Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*, 18(4), 537-541.

Bikle D. (2009). Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(1), 26-34.

Boyuk B, Atalay H & Degirmencioglu S. (2017). Association between Vitamin D Level and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 1(4), 190-196.

Chagas CE, Borges MC & Martini LA. (2012). Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*, 4(1), 52-67.

Chawla A, Chawla R & Jaggi S. (2016). Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? *Indian J Endocrinol Metab*, 20(4), 546-551.

Cigolini M, Iagulli MP & Miconi V. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 29, 722-724.

Colotta F, Jansson B & Bonelli F. (2017). Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*, 85, 78-97.

Cutolo M, Paolino S & Sulli A. (2014). Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, 1317, 39-46.

DeLuca HF. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl), 1689S-1696S.

de Sa Del Fiol F, Barberato-Filho S & Lopes LC. (2015). Vitamin D and respiratory infections. *J Infect Dev Ctries*, 9(4), 355-361.

El-Fakhri N, McDevitt H & Shaikh MG. (2014). Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function. *Horm Res Paediatr*, 81(6), 363-378.

Engelen L, Schalkwijk CG & Eussen SJ. (2015). Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Cardiovasc Diabetol*, 14, 67.

Feldman EL, Stevens MJ & Russell JW. (2001). Diabetic neuropathy. In Becker KL (Ed.), *Principles and practice of endocrinology and metabolism* (pp. 1391-1399). Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

Folli F, Corradi D & Fanti P. (2011). The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro- and macrovascular complications: Avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. *Curr Diabetes Rev*, 7, 313-324.

Friedman EA. (1990). Diabetic Renal Disease. In Rifkin H, Porte D (Eds.), *Diabetes Mellitus / Theory and Practice* (pp. 684-709). New York, NY: McGraw-Hill.

Gagnon C, Daly RM & Carpentier A. (2014). Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on insulin secretion, insulin sensitivity and β -cell function in multi-ethnic vitamin D-deficient adults at risk for type 2 diabetes: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *PLoS One*, 9(10), e109607.

Garland CF, Garland FC & Gorham ED. (2006). The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*, 96(2), 252-261.

Giacco F & Brownlee M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res*, 107, 1058-1070.

Girgis CM, Clifton-Bligh RJ & Hamrick MW. (2013). The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev*, 34(1), 33-83.

Goldin A, Beckman JA & Schmidt AM. (2006). Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114, 597-605.

Griz LH, Bandeira F & Gabbay MA. (2014). Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arg Bras Endocrinol Metabol*, 58(1), 1-8.

IDF Diabetes Atlas. (8th edition): <http://www.diabetesatlas.org>.

Jakus V & Rietbrock N. (2004). Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res*, 53, 131-142.

Jeon SM & Shin EA. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med*, 50(4), 20.

Jindal V. (2015). Neurodegeneration as a primary change and role of neuroprotection in diabetic retinopathy. *Mol Neurobiol*, 51, 878-884.

Joergensen C, Hovind P & Schmedes A. (2011). Vitamin D levels, microvascular complications, and mortality in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 34(5), 1081-1085.

Kishore PK & Choudhary I. (2017). Status and effect of vitamin D on microvascular complication in type II diabetes mellitus patients. *Indian Journal of Medical Biochemistry*, 21(1), 34-37.

Klein R, Klein BE & Moss SE. (1984a). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 102, 520-526.

Klein R, Klein BE & Moss SE. (1984b). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*, 102, 527-532.

Lahbib A, Ghodbane S & Maâroufi K. (2015). Vitamin D supplementation ameliorates hypoinsulinemia and hyperglycemia in static magnetic field-exposed rat. *Arch Environ Occup Health*, 70(3), 142-146.

Lim AK. (2014). Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 7, 361-381.

Lips P, Eekhoff M & van Schoor N. (2017). Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 173, 280-285.

Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E & Matsha TE. (2013). Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*, 13(3), 435-444.

Luo BA, Gao F & Qin LL. (2017). The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, 9(3), pii: E307.

Mathieu C & Badier K. (2005). Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab*, 16(6), 261-266.

Modi G, Bahediya S & Sharma A. (2016). Vitamin D levels and diabetic microvascular complications. *International Journal of Medical Science and Education*, 3(2), 150-155.

Orasanu G & Plutzky J. (2009). The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 53(5 Suppl), S35-S42.

Pittas AG, Lau J & Hu FB. (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(6), 2017-2029.

Priehl B, Treiber G & Pieber TR. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502-2521.

Pugliese G. (2014). Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol*, 51, 905-915.

Schmidt AM, Hori O & Brett J. (1994). Cellular receptors for advanced glycation end products. Implications for induction of oxidant stress and cellular dysfunction in the pathogenesis of vascular lesions. *Arterioscler Thromb*, 14, 1521-1528.

Singh VP, Bali A & Singh N. (2014). Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J Physiol Pharmacol*, 18(1), 1-14.

Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. (2016). *Diabetes Care*, 39 Suppl 1, S4-S5.

Suzuki A, Kotake M & Ono Y. (2006). Hypovitaminosis D in type 2 diabetes mellitus: association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*, 53, 503-510.

Syed Ikmal SI, Zaman Huri H & Vethakkan SR. (2013). Potential biomarkers of insulin resistance and atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients with coronary artery disease. *Int J Endocrinol*, 698567.

TEMED Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. (2018). Ankara: BAYT Grafik Tasarım ve Yayın Hizmetleri.

Usluogullari CA, Balkan F & Caner S. (2015). The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*, 15, 33.

Vinik AI, Mitchell BD & Leichter SB. (1995). Epidemiology of the complications of diabetes. In Leslie RDG, Robbins DC (Eds.), *Diabetes: Clinical Science in Practice* (pp. 221). Cambridge, MA: Cambridge University Press.

Wang TJ, Pencina MJ & Booth SL. (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 117, 503-511.

Wang TJ. (2016). Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annu Rev Med*, 67, 261-272.

Yalcin H, Toprak B & Colak A. (2017). The relationship between serum 25(OH) D vitamin levels and prediabetes. *Turkish Journal of Clinical Biochemistry*, 15(2), 59-66.

Yu F, Cui LL & Li X. (2016). The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*, 25(3), 614-624.

Zoppini G, Galletti A & Targher G. (2015). Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 3(1), e000058.

8. EKLER

Ek-1

Çalışmamıza; 15/05/2016 tarihinde Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Girişimsel Olmayan Araştırma Değerlendirme Komisyonu tarafından 5 sayılı karar ile Etik Kurul onayı verilmiştir.

