



**T.C.**

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU  
ERKEK HASTALARDA OBEZİTENİN  
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

**DR. MERVE AKDUMAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. ESRA NUR ADEMOĞLU DİLEKÇİ**

**BOLU**

**2019**

# ÖZET

Arş. Gör. Dr. Merve AKDUMAN, ‘**Tip 2 Diabetes Mellituslu Erkek Hastalarda Obezitenin D Vitamini Düzeylerine Etkisi**’, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2019.

## Giriş ve Amaç

Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) birçok komplikasyonu olan ve prevalansı tüm dünyada giderek artan kronik bir hastalıktır. Obezitenin Tip 2 DM etyopatogenezindeki rolü bilinmekle birlikte, literatürde 25(OH)D vitamini eksikliğinin de diyabet etyopatogenezinde etkili olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, 25(OH)D vitamini eksikliği ve obezite arasındaki ilişki de son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Kliniklerimize başvuran hastaların birçoğunda 25(OH)D vitamini eksikliği bulunmaktadır. Literatürde kadın ve erkek hastalarda 25(OH)D vitamini düzeylerindeki farklılıkların, 25(OH)D vitamini ile insülin direnci, obezite ve diyabet ilişkisinin incelendiği çalışmalara sık rastlanmakla birlikte, erkek diyabetik hastalarda 25(OH)D vitamini ve metabolik hastalık ilişkisinin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada, Tip 2 DM etyopatogenezinde obezite ve 25(OH)D vitamininin rolünden yola çıkarak polikliniğimize başvuran Tip 2 DM tanılı erkek hastalarda obezitenin 25(OH)D vitamini düzeylerine etkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Tip 2 DM tanılı 66 erkek hasta ile kronik bir hastalığı bulunmayan sağlıklı 42 birey dahil edildi. Tüm hastaların başvuru anındaki boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapıp beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı. Demografik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Diyabetik hastalar ve kontrol grubu ayrıca kendi içerisinde BKİ  $\geq 30$  ve BKİ  $< 30$  olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre BKİ  $\geq 30$  olan bireyler obez, BKİ  $< 30$  olan bireyler nonobez olarak kabul edildi. Tüm hastalardan kan örnekleri alınarak 25(OH)D vitamini,

hemoglobin (Hb), platelet (plt), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama trombosit hacmi (OTH) açlık kan şekeri, HbA1c, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit düzeyleri değerlendirildi. Ayrıca, çalışmaya alınan tüm bireyler obez ve nonobez olarak gruplandırılıp her iki grup arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri karşılaştırıldı.

## **Bulgular**

Çalışmamızda 25(OH)D vitamini ortalama değeri diyabetik grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi ( $p<0.001$ ). Çalışmaya alınan tüm olgular obez ve nonobez olarak gruplandırıldığında her iki grup arasında ortalama 25(OH)D vitamini benzer idi ( $p=0.472$ ). Sadece diyabetik grup obez ve nonobez olarak gruplandırıldığında 25(OH)D vitamin ortalaması obez grupta  $26.2 \pm 4.2$  nmol/l, nonobez grupta  $29.3 \pm 6.5$  nmol/l idi ( $p=0.029$ ). 25(OH)D vitamini obez diyabetik grupta nonobez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük idi. 25(OH)D vitamini düzeyinin gruplar arasında karşılaştırılmasında farklı değişkenler göre düzeltme yapabilmek amacı ile uygulanan doğrusal regresyon analizinde değişkenlerin 25(OH)D vitamini üzerine etkisi arındırıldığında 25(OH)D vitamini obez diyabetik bireylerde nonobez diyabetik bireylere göre 3.846 birim daha düşüktü ( $p=0.08$ ). Aynı modelde ALT diğer değişkenlerden bağımsız bir şekilde obez grupta non obez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0.005$ ). Diyabetik hasta grubunda 25(OH)D vitamini ile boy ( $p=0.039$ ), hemoglobin ( $p=0.0006$ ), hematokrit ( $p=0.006$ ), total kolesterol ( $p=0.010$ ) ve trigliserit ( $p=0.042$ ) düzeyleri ile negatif, OTH ( $p=0.023$ ), ALT ( $p=0.016$ ) ve AST ( $p=0.006$ ) ile pozitif korelasyon mevcuttu.

## **Sonuç**

Çalışmamız, Tip 2 DM tanısı ile takip edilen bireylerde obezitenin 25(OH)D vitamini düzeyleri üzerinde etkili olduğunu, obez bireylerin nonobez bireylere göre 25(OH)D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç beden kitle indeksinin 30'un üzerinde olduğu Tip 2 diyabetik bireylerin 25(OH)D

vitamini eksikliği açısından risk altında olduğu Şeklinde yorumlanabilir. Dolayısıyla 25(OH)D vitamini eksikliğinin uzun dönem sonuçları dikkate alındığında obez diyabetik bireylerin plazma 25(OH)D vitamini düzeyleri açısından düzenli takiplerle değerlendirilmesi ve yetersizlik veya eksikliğin saptandığı durumlarda uygun yaklaşımlarla tedavisi önem kazanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 DM, Obezite, 25(OH)D vitamini



## **ABSTRACT**

Dr. Merve AKDUMAN, ‘**The Effect of Obesity on Vitamin D Levels in Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**’, Bolu Abant İzzet Baysal University Internal Diseases Department, Thesis in Medicine, Bolu, 2019.

### **Objectives**

Type 2 Diabetes Mellitus (DM) is a chronic disease with many complications and its prevalence is increasing worldwide. Although the role of obesity in the etiopathogenesis of Type 2 DM is known, it is reported that 25(OH) vitamin D deficiency may be effective in the etiopathogenesis. Moreover, the relationship between 25(OH) vitamin D deficiency and obesity has been the subject of many studies in recent years. Most of the patients admitted to our clinics have 25(OH) vitamin D deficiency. In the literature, it is common to examine the differences in 25(OH) vitamin D levels and 25(OH) vitamin D and insulin resistance, obesity and diabetes in female and male patients. However, there are few studies on the relationship between 25(OH) vitamin D and metabolic diseases in male diabetic patients. We aimed to investigate the effect of obesity on 25(OH) vitamin D levels in male patients with Type 2 DM who presented to our clinic.

### **Materials and Methods**

The study included 66 male patients with Type 2 DM and 42 healthy individuals without a chronic disease. Height, weight and waist circumference measurements of all patients were performed at the time of admission and the body mass index (BMI) was calculated. Demographic and laboratory data were recorded. The diabetic patients and the control group were divided into two groups as BMI  $\geq 30$  and BMI  $< 30$ . According to the World Health Organization (WHO) classification, individuals with BMI  $\geq 30$  were considered obese and BMI  $< 30$  were considered nonobese. Blood samples were taken from all patients, including 25(OH) vitamin D, hemoglobin (Hb), platelet (plt), mean erythrocyte volume (MCV), mean platelet

volume (MPV), fasting blood glucose, HbA1c, creatinine, AST, ALT, total cholesterol, LDL, HDL, triglyceride levels were evaluated. In addition, all subjects were grouped as obese and non-obese and 25(OH) vitamin D levels were compared between the two groups.

## **Results**

The mean value of 25(OH) vitamin D in our study was statistically significantly different between diabetic group and control group ( $p < 0.001$ ). When all the subjects included in the study were grouped as obese and non-obese, the mean 25(OH) vitamin D was similar between the two groups ( $p = 0.472$ ). When only the diabetic group was grouped as obese and nonobese, the mean of 25(OH) vitamin D was  $26.2 \pm 4.2$  nmol/l in the obese group and  $29.3 \pm 6.5$  nmol/l in the nonobese group ( $p = 0.029$ ). 25(OH) vitamin D were significantly lower in the obese diabetic group than the nonobese group ( $p = 0.029$ ). Linear regression analysis was performed to compare the 25(OH) vitamin D levels between groups. In the linear regression analysis, when the effect of variables on 25(OH) vitamin D is purified, 25(OH) vitamin D was 3.846 units lower in obese diabetic subjects compared to non-obese diabetic subjects ( $p = 0.08$ ). In the same model, ALT was statistically significantly higher in the obese group than in the non-obese group, independent of the other variables ( $p = 0.005$ ). In the diabetic group, 25(OH) vitamin D was negatively correlated with height ( $p = 0.039$ ), hemoglobin ( $p = 0.0006$ ), hematocrit ( $p = 0.006$ ), total cholesterol ( $p = 0.010$ ) and triglyceride ( $p = 0.042$ ) levels and positively correlated with MPV ( $p = 0.023$ ), ALT ( $p = 0.016$ ) and AST ( $p = 0.006$ ).

## **Conclusion**

Our study showed that obesity was effective on 25(OH) vitamin D levels in obese patients with Type 2 DM and obese individuals had lower 25(OH) vitamin D levels compared to nonobese individuals. This result can be interpreted as the risk of vitamin D deficiency in Type 2 diabetic individuals with a body mass index over 30. Therefore, considering the long-term results of 25(OH) vitamin D deficiency, obese

diabetic individuals should be evaluated with regular follow-up in terms of plasma 25(OH) vitamin D levels and treatment with appropriate approaches in cases where insufficiency or deficiency is determined.

**Key Words:** Type 2 DM, Obesity, 25(OH) vitamin D



## TEŞEKKÜR

Tez alıőmamın tım aőamalarında benden yardım ve desteğini esirgemeyen, tecrübesiyle yol gösteren, emek veren değerli hocam Doç. Dr. Esra Nur ADEMOğLU DİLEKÇİ'ye ve desteklerinden ötürü Ana Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Haluk ŐAVLI'ya,

Tım eğitimim süresince her zaman yanımda olan ve iyi bir hekim olabilmem için benden hiçbir fedakârlığı esirgemeyen annem Sabahat APKINOğLU, babam Sabahattin APKINOğLU ve kardeőim Büőra Iőıklı'ya,

Yardımları ve destekleri için annem Mahmure AKDUMAN ve babam Tahsin AKDUMAN'a,

Zor ve sıkıntılı anlarımda yardımına koőan, iőlerimi kolaylaőtıran ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eőim Ahmet AKDUMAN'a,

Varlıkları ile moral kaynağım olan Mustafa Kerem'ime, Hatice Kübra'ma teşekkür ederim.



# İÇİNDEKİLER

• ÖZET.....	ii
• ABSTRACT.....	v
• TEŞEKKÜR .....	viii
• İÇİNDEKİLER .....	ix
• TABLOLAR DİZİNİ .....	xi
• ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xii
• KISALTMALAR .....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitus .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Etiyoloji ve Patogenez .....	4
2.1.3. Sınıflama.....	6
2.1.4. Klinik.....	6
2.1.5. Tanı Kriterleri.....	8
2.1.5.1. Tanı Testi Olarak Hemogloblin A1c (HbA1c).....	9
2.1.6. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları.....	9
2.1.6.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları .....	9
2.1.6.2. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları.....	9
2.1.7. Tip 2 DM Tedavisi .....	10
2.1.7.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT) .....	10
2.1.7.2. Fiziksel Aktivite .....	10
2.1.7.3. İlaç Tedavisi .....	11
2.1.7.3.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar .....	11
2.1.7.3.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar .....	11
2.1.7.3.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ).....	12
2.1.7.3.4. İnsülinomimetik İlaçlar.....	12
2.1.7.3.4.1. Amilin Analogları .....	12
2.1.7.3.4.2. İncretin Bazlı İlaçlar .....	13

2.1.7.3.5. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ; Glukoretikler; Gliflozinler).....	13
2.1.7.3.6. İnsülinler .....	14
2.2. Obezite .....	14
2.2.1. Epidemiyoloji .....	15
2.2.2. Obezite Komplikasyonları.....	18
2.2.3. Obezitenin Tip 2 DM Patogenezindeki Rolü .....	19
2.2.4. Obezite Tedavisi.....	21
2.3. 25(OH)D Vitamini Eksikliği.....	22
2.3.1. 25(OH)D Vitamini Eksikliğinin Nedenleri .....	23
2.3.2. Klinik Tanı.....	23
2.3.3. Laboratuvar Tanı .....	24
2.3.4. 25(OH)D Vitamini Eksikliği, Tip 2 DM ve Obezite İlişkisi.....	25
2.3.5. 25(OH)D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı.....	30
3.2. Antropometrik Ölçümler.....	31
3.3. Dışlama Kriterleri .....	31
3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü .....	31
3.5. İstatiksel Analiz .....	32
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>33</b>
4.1. Tip 2 Diyabet ve Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	33
4.2. Tip 2 Diyabet Grubunda Obez (BKİ $\geq 30$ ) ve Nonobez (BKİ $< 30$ ) Grupların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması .....	35
4.3. 25(OH)D Vitamini ile Klinik ve Laboratuvar Parametreler Arasındaki Multivariate İlişkilerin Değerlendirilmesi .....	41
4.4. Diyabetik Grupta 25(OH)D Vitamini ile Çeşitli Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Korelasyon Analizi.....	42
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>51</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>55</b>

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması.....	6
<b>Tablo 2.2.</b> Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri .....	7
<b>Tablo 2.3.</b> Tam Kan, Kapiller Kan ve Serum Glukoz Düzeylerinin Plazma Glukoz Değerine Göre Standardize Edilmesi .....	7
<b>Tablo 2.4.</b> HbA1c ile Ortalama Glukoz Düzeyleri.....	9
<b>Tablo 2.5.</b> İnsülin Salgılatıcı İlaçlar .....	11
<b>Tablo 2.6.</b> İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar .....	12
<b>Tablo 2.7.</b> İnsülinomimetik İlaçlar .....	13
<b>Tablo 2.8.</b> İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri.....	14
<b>Tablo 2.9.</b> Obezite Tanısı İçin Kullanılan Populasyonlara Özgü Bel Çevresi Değerleri.....	17
<b>Tablo 2.10.</b> Obezitenin BKİ, Bel Çevresi ve İlişkili Hastalık Riskine Göre Sınıflandırılması.....	18
<b>Tablo 4.1.</b> Tip 2 Diyabet ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri.....	34
<b>Tablo 4.2.</b> Tip 2 Diyabet ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri .....	35
<b>Tablo 4.3.</b> Obez ( $BKİ \geq 30$ ) ve Nonobez ( $BKİ < 30$ ) Diyabetik Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri .....	36
<b>Tablo 4.4.</b> Obez ( $BKİ \geq 30$ ) ve Nonobez ( $BKİ < 30$ ) Diyabetik Grupların Laboratuvar Verileri .....	37
<b>Tablo 4.5.</b> Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi (Adımsal) .....	42
<b>Tablo 4.6.</b> Diyabetik Grupta 25(OH)D Vitamini ile Çeşitli Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Tek Değişkenli Korelasyon Analizi.....	42

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 4.1.</b> Diyabet Grubunun Beden Kitle İndeksine Göre Dağılımı .....	38
<b>Şekil 4.2.</b> Kontrol Grubunun Beden Kitle İndeksine Göre Dağılımı.....	38
<b>Şekil 4.3.</b> Çalışmaya Alınan Tüm Olguların Beden Kitle İndekslerine Göre 25(OH)D Vitamin Düzeyleri.....	39
<b>Şekil 4.4.</b> Diyabetik Olguların Beden Kitle İndeksine Göre 25(OH)D Vitamini Düzeyleri .....	40
<b>Şekil 4.5.</b> Kontrol Grubunun Beden Kitle İndeksine Göre 25(OH)D Vitamini Düzeyleri .....	41



## KISALTMALAR

ADA	Amerikan Diyabet Cemiyeti
ADAG	A1C'den Türetilen Ortalama Glukoz
AKS	Akut Koroner Sendrom
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
APG	Açlık Plazma Glukozu
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DBP	D Vitamini Bağlayıcı Protein
DCCT	Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DKA	Diyabetik Ketoasidoz
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetikasit
GDM	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HHD	Hiperozmolar Hiperglisemik Durum
HPLC	Yüksek Performanslı Likid Kromatografi
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IFG	Bozulmuş Açlık Glukozu
LA	Laktik asidoz
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi
NGSP	Ulusal Glukohemoglobin Standardizasyon Programı
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PG	Plazma Glukoz
PPG	Postprandiyal Plazma Glukoz
SAT	Subkutan Adipoz Doku
TBT	Tıbbi Beslenme Tedavisi
TEMĐ	Türkiye Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları Derneği
TURDEP	Türk Diyabet Epidemiyoloji Projesi
VAT	Visseral Adipoz Doku
VDR	Vitamin D Reseptörü

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliğinin veya periferde insülin direncinin neden olduğu kronik bir hastalıktır. Tip 2 DM etyopatogenetik olarak insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunmasıyla ortaya çıkar ve tüm diyabetli hastaların %75-80'ini oluşturur (1). DM'nin birçok komplikasyonu olup retinopati, nefropati ve nöropati mikrovasküler komplikasyonlarından. Yapılan birçok araştırmada 25(OH)D vitamini eksikliğinin diyabetes mellitusa ve özellikle mikrovasküler komplikasyonlarının gelişimine etkisi olduğu gözlenmiştir (2). 25(OH)D vitamini yağda çözünen bir vitamin olup pankreas  $\beta$ -hücrelerinde 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-Dihidroksivitamin D3) reseptörleri bulunmuştur. 25(OH)D vitamini insülin yapımını ve sekresyonunu artırırken insülin direncini azaltmaktadır (3). Literatürde 25(OH)D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde insülin salınım bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiş ve bunun 1,25-Dihidroksivitamin D3 kullanımı ile normale döndüğü gözlenmiştir (4). Obezite; enerji depolanması ve harcanması arasındaki dengenin bozulduğu, yağ birikimi ile karakterize, diyabetes mellitus, kanser ve hipertansiyon gibi hastalıklara yatkınlığın arttığı hormonal ve moleküler mekanizmaları içeren metabolik bir bozukluktur. Son literatürlerde 25(OH)D vitamininin mineral homeostazı yanı sıra kardiyak fonksiyonlar, immün modülasyon, kas fonksiyonları ve enerji metabolizması ile de ilişkili olduğu belirtilmiştir. Obezite ve 25(OH)D vitamini eksikliğinde ise hangisinin diğerinin nedeni olduğu halen tartışmalıdır. 25(OH)D vitamini hücre dışından hücre içine Ca<sup>+2</sup> geçişini artırarak lipolizisi baskılar, lipogenezisi uyarır. Aynı mekanizmayla mitokondride lipidlerin kullanımını sağlayan uncoupling protein 2 (UCP2) ekspresyonunu da baskılar ve lipid birikimine neden olur. Bazı çalışmalarda obez hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi normal ya da yüksek gözlenmekle birlikte çoğu çalışmada obez hastalarda 25(OH)D vitamin düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir. 25(OH)D vitamini eksikliği ile birlikte adipoz doku artışı ve dislipideminin görülmesi obezitenin potansiyel nedenlerinden birinin 25(OH)D vitamini eksikliğini olduğunu düşündürmektedir (5). Bu çalışmada Tip 2 DM tanılı

erkek hastalarda obezitenin 25(OH)D vitamin üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes eski Yunanca'da "sifon" anlamında olup aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise "bal" anlamına gelen "mel" kelimesinden türetilmiştir (6). Diyabetes mellitus (DM) kanda glukoz düzeyinin artması ve glukozüri ile karakterize kronik bir hastalıktır. Endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliği veya periferik etkisizliği söz konusu olup karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluk, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış arterioskleroza gelişmektedir. Hastaların en özgün klinik semptomları polidipsi, polifaji ve poliüridir. Bazı hastalarda izah edilemeyen kilo kaybı ön planda iken, bazılarında da kronik komplikasyonların neden olduğu göz, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem veya ürogenital sistemle ilgili yakınmalar ön planda olabilir (7-10).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Tüm dünyada DM prevalansı, özellikle de Tip 2 DM görülme sıklığı obezite pandemisine paralel olarak artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada yaklaşık 347 milyon diyabetik hasta bulunmaktadır (11). DSÖ, 2014 yılında 18 yaş ve üzeri erişkinlerin %9'unda DM saptandığını ve 2012 yılında diyabetin 15 milyon ölümün direkt nedeni olduğunu belirtmektedir. DM'ye bağlı ölümlerin %80'inden fazlası az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olmaktadır. DSÖ, DM'ye bağlı ölümlerin 2030'da ölüm sebepleri arasında 7. sırada olacağını öngörmektedir (12). Diyabet prevalans artışının nüfus artış hızına, ortalama yaşam süresinin uzaması sonucunda yaşlanmaya ve kentleşmenin neden olduğu yaşam tarzı değişimiyle obeziteye ve fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (13). DM prevalansındaki artış tüm dünyada gözlenmekte ve özellikle Tip 2 DM prevalansındaki artışın obezitenin artışı ve fiziksel aktivitenin azalması nedeniyle ilerleyen yıllarda daha fazla olacağı düşünülmektedir. Tip 1 ve



Tip 2 DM insidansı dünya genelinde coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Tip 2 DM prevalansı bazı Pasifik kıyısı ülkelerinde daha sık saptanırken, Hindistan, ABD, Rusya ve Çin gibi ülkelerdeyse nispeten daha düşük saptanmıştır. Bu farklılığın multifaktöriyel olduğu ve genetik-çevresel etmenlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (14). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I) ve 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES-III) diyabetli bireylerin %30-50'sine henüz tanı konulmadığını göstermektedir (15). Diyabetin kişiye ve topluma yükünü azaltmak için hastaya olabildiğince erken dönemde tanı konulması ve hastanın uygun şekilde tedavi edilmesi şarttır. 1997-1998 yıllarında 20 yaş üstü 24788 kişiyi kapsayan 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP-I)'nın sonuçlarına göre ülkemizde Tip 2 DM prevalansı %7.2 bulunmuştur (16). 2010 yılında yapılan TURDEP-2 çalışmasında ise Tip 2 DM prevalansı %13.7 bulunmuştur.

### **2.1.2. Etyoloji ve Patogenez**

Tip 2 DM, insülin sekresyon bozukluğu ve insülin direnci nedeniyle oluşan, etyolojisinde genetik ve çevresel etmenler gibi birçok faktörün rol aldığı multifaktöriyel kronik bir hastalıktır (17). Tip 2 DM, temel olarak görüldüğü popülasyonun özelliğine göre obez ve non-obez olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Tip 2 DM oluşumunda etkili olan insülin direnci ve insülin sekresyonunda bozulma gibi patolojiler hem obez hem de non-obez hastalarda etkilidir. Ancak, obez hasta grubunda insülin direnci baskın patolojiyken, nonobez hasta grubunda insülin sekresyon bozukluğu daha belirgindir (18).

Tip 2 DM hastalarında hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak pankreas  $\beta$  hücrelerinde üretilen insülinin kullanımında bozukluk oluşur. Bunun sonucunda glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz ve hücre içi hipoglisemi ortaya çıkar. Dolayısıyla özellikle kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülin yeterli etkiyi gösterememekte, kas ve yağ dokusu hücrelerine glukoz girişi azalmaktadır.

Tip 2 DM patogenezinde diğerk önemli bir faktör ise insülin sekresyonunda azalmadır. Pankreas kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamadığından karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artar. İnsülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler hormonlar (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) hepatik glukoz yapımı artışının nedenidir.

İnsülin direnci genellikle aşikar diyabet gelişiminden önce başlar ve uzun yıllar tabloya hakim olur. İnsülin sekresyonunda ciddi azalma ise ileri dönemlerde veya araya giren hastalıklar sırasında oluşmaktadır (19). Tip 2 DM'de iskelet kasında insülin reseptör düzeylerinin ve tirozin kinaz aktivitesinin azaldığı bilinmektedir ancak bu tablonun insülin direncinin primer nedeni olmasından çok hiperinsülinemiye bağlı olarak sonradan geliştiğı düşünölmektedir (17). İnsülin sensitivitesi yaş, cinsiyet, ırk, vücut yağ kitlesi ve dağılımı, egzersiz, kan basıncı, ailesel diyabet öyküsü, sigara içimi ve iskemik kalp hastalığı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir (19). Tip 2 DM'de başlangıçta insülin direncine yanıt olarak plazma glukoz seviyesini dengede tutabilmek için insülin sekresyonu artmaktadır, ancak ilerleyen aşamalarda insülin sekresyonu azalmakta ve kan glukozu dengelenememektedir (17). Tip 2 DM prevalansının yüksek olduğu popölyasyonlarda pankreas  $\beta$  hücre yanıtısızlığına bağlı olarak hafif derecede hiperinsülinemi saptanabilir (20).

Diyabet tanısı konulan hastalarda önce ilk faz olmak üzere birinci ve bazen de ikinci faz insülin sekresyonu bozulmuştur. Bu durum kan glukoz düzeylerinde kronik ve bazen de akut aşırı yükselmelere sebep olmaktadır. Kan glukozundaki özellikle yemek sonrası yükselmeler pankreas  $\beta$  hücrelerini uyararak postprandiyal hiperinsülinemiye neden olmaktadır. İlk aşamalarda kan glukoz düzeyini dengeleyebilecek miktarda salgılanabilen insülin ilerleyen evrelerde pankreas  $\beta$  hücrelerindeki ilerleyici harabiyet nedeniyle kan glukoz düzeyini dengeleyemez hale gelir ve açlık hiperglisemisi oluşur. Bu durum insülin sekresyonu için primer uyarıdır ve neticede kısır döngü şeklinde açlıkta hiperinsülinemi görölmektedir. Hiperinsülinemi insülinin etki ettiği dokularda giderek reseptör azalmasına, dolayısıyla da insülinin hedef dokularda etkisiz kalmasına neden olmaktadır (21-22).

### 2.1.3. Sınıflama

Son 15 yılda diyabet tanı ve sınıflamasında değişiklikler yapılmıştır. 1997 yılında, Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından yayınlanan yeni tanı ve sınıflama kriterleri 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küçük revizyonlarla kabul edilmiştir. 2003 yılında, bozulmuş açlık glukozu (IFG) tanısı ADA tarafından revize edilmiş olup 2006 yılında WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayınlanan raporda 1999 kriterlerinin korunması gerektiği öngörülmüştür. Tablo 2.1'de diyabet sınıflaması yer almaktadır (23).

**Tablo 2.1.** Diabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflaması

<b>I. Tip 1 Diabetes Mellitus</b> (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan pankreas beta hücre yıkımı vardır)
A. İmmün aracılıklı
B. İdiyopatik
<b>II. Tip 2 Diabetes Mellitus</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
<b>III. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)</b> Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet
<b>IV. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>
A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
D. Endokrinopatiler
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar
H. Enfeksiyonlar

### 2.1.4. Klinik

Tip 2 DM hastaları genellikle obez (BKİ >30 kg/m<sup>2</sup>) veya kiloludur (BKİ >25 kg/m<sup>2</sup>). Hastalık genellikle sinsi başlangıçlı olup hastaların çoğunda başlangıçta hiçbir semptom yoktur. Poliüri, polidipsi, polifaji, iştahsızlık, halsizlik, noktüri, bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma ve karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme gibi şikayetler hekime başvuru sebebi olabilir. Başlangıçta diyabetik ketoasidoza (DKA) yatkınlık yoktur, ancak hiperglisemik seyir uzun sürdüğünde veya beta hücre rezervi azaldıkça DKA görülebilir (24).

### 2.1.5. Tanı Kriterleri

**Tablo 2.2.** Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

<b>APG <math>\geq 126</math> mg/dl (7.0 mmol/L) (8 saatlik açlıkta)</b>
veya
<b>75 gr OGTT' de 2.st PG <math>\geq 200</math> mg/dl (11.1 mmol/L)</b>
veya
<b>HbA1c (*) <math>\geq 6.5</math> (<math>\geq 48</math> mmol/mol)</b>
veya
<b>Rastgele PG <math>\geq 200</math> mg/dl (11.1 mmol/L) (**)</b>

APG; açlık plazma glukozu, OGTT; oral glukoz tolerans testi, PG; plazma glukoz

(\*) Testin NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) sertifikalı metod kullanan bir laboratuarda yapılmış olması ve DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışması standartlarında olması gerekmektedir.

(\*\*)Hiperglisemi semptomları olan veya hiperglisemi krizinde olan bir hastada.

Test sonuçlarının uyumsuz olması durumunda test tekrarlanmalıdır.

Diyabet tanısı Tablo 2.2'de belirtilen bu dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir (25). 75 g glukoz ile yapılan OGTT, açlık plazma glukozuna (APG) göre daha sensitif ve spesifiktir. Ancak testin maliyetinin yüksek olması, aynı kişide bile günden güne değişkenliğinin yüksek olması, yoğun emek gerektirmesi rutinde kullanımını güçleştirmektedir. APG, klinik pratikte kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması nedeniyle daha fazla kullanılmaktadır. Tanı kriterlerindeki değerler venöz plazmadaki ölçümleri baz almaktadır. Tam kan, kapiller kan ve serum glukoz değerleri plazmadakine göre biraz daha düşüktür. Bu nedenle tam kan, kapiller kan ve serumdan bakılan glukoz düzeylerinin düzeltilerek hesaplanması gerekmektedir. Tablo 2.3'te glukoz düzeylerinin standardizasyonu özetlenmiştir (26).

**Tablo 2.3.** Tam Kan, Kapiller Kan ve Serum Glukoz Düzeylerinin Plazma Glukoz Değerine Göre Standardize Edilmesi

Plazma glukoz (mg/dl)= $0.558 + [20.254 \times \text{tam kan glukoz (mg/dl)} / 18]$
Plazma glukoz (mg/dl)= $0.102 + [19.295 \times \text{kapiller kan glukoz (mg/dl)} / 18]$
Plazma glukoz (mg/dl)= $-0.137 + [18.951 \times \text{serum glukoz (mg/dl)} / 18]$

Bu hesaplamalara göre, venöz plazmadaki 126 mg/dl glukoz düzeyi, tam kanda 112 mg/dl'ye (~%11 daha düşük), kapiller kanda 118 mg/dl'ye (~%7 daha düşük), serumda ise 120 mg/dl'ye (~%5 daha düşük) karşılık gelmektedir (26).

### 2.1.5.1. Tanı Testi Olarak Hemoglobin A1c (HbA1c)

Hastanın ortalama son 3 aylık kan şekeri kontrolünü yansıtır. Test gün içinde herhangi bir zamanda yapılabilir ve açlık gerektirmez. Tanı yöntemi olarak kullanılabilmesi için sonuçların HPLC (yüksek performanslı likid kromatografi) yöntemine göre kalibrasyonu gerekmektedir. HPLC yöntemi, DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) çalışmasında kullanılmış ve altın standart olarak kabul edilmiştir. 2008 yılında diyabet tanısı için, Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) ve Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, HbA1C'nin %6.5 (48 mmol/mol) ve üzerinde olması gerektiğini belirtmişlerdir. Bazı uzmanlar ise diyabet tanısı konulabilmesi için HbA1C  $\geq$ %6.5 ( $\geq$ 48 mmol/mol) olması ve iki kez bakılan APG  $\geq$ 126 mg/dl bulunması gerektiğini ve ayrıca bunun OGTT'ye alternatif olduğunu belirtmişlerdir. HPLC yöntemi ile ölçüldüğünde HbA1c normal sınırları %4.0-6.0 (20-42 mmol/mol) olarak kabul edilmiştir. Diyabet hastalarında ise hedef  $\leq$ %7.0 (53 mmol/mol)'dir. Kontrolün henüz sağlanamadığı hastalarda 3 ayda bir, stabil hastalarda ise 6 ayda bir ölçülmesi gerektiği önerilmiştir.

DCCT çalışmasında HbA1c'ye göre ortalama 3 aylık kan glukoz değerini belirten bir formül bulunmuştur. Ancak hesaplanan değer in olması gerektiğinden biraz daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bunun üzerine ADAG (A1C'den Türetilen Ortalama Glukoz) çalışması yapılmıştır. Buna göre standardize edilmiş yöntemlerle ölçülen HbA1c'ye karşılık gelen ortalama kan glukoz düzeyi şu formülle hesaplanmaktadır:

$$\text{ADAG ortalama glukoz} = 28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7$$

Tablo 2.4'te HbA1c'ye karşılık gelen ortalama değerler gösterilmektedir (27).

**Tablo 2.4.** HbA1c ile Ortalama Glukoz Düzeyleri

HbA1c (%)	ADAG ortalama glukoz (mg/dl)
5	97
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

### **2.1.6. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları**

Tip 2 DM komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır.

#### **2.1.6.1. Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları**

Diyabetin acil durumları mortalite nedeni olabilmektedir. Diyabetik aciller dört ana başlık altında incelenebilir (28).

- Diyabetik ketoasidoz (DKA)
- Hiperozmolar hiperglisemik durum (HHD)
- Laktik asidoz (LA)
- Hipoglisemi

#### **2.1.6.2. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları**

- Makrovasküler komplikasyonlar (koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom (AKS), periferik arteriyel hastalığı, inme, geçici iskemik atak)
- Mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati )

### **2.1.7. Tip 2 DM Tedavisi**

Tedavide glisemik hedefler bireyselleştirilmelidir. Hedefler, HbA1c için  $\leq 7\%$  ( $\leq 53$  mmol/mol), açlık plazma glukoz (APG) ve öğün öncesi plazma glukoz (PG) için 80- 130 mg/dl, öğün sonrası 2. saat postprandiyal PG (PPG) için  $<160$  mg/dl'dir. Ancak eşlik eden komplikasyonları veya diğer hastalıkları olan, diyabet süresi uzun olan, tekrarlayan hipoglisemi ataklar yaşayan, yaşam beklentisi kısa olan veya

glisemik kontrolü uzun süredir kötü hastalarda daha esnek hedefler tercih edilmelidir (29).

#### **2.1.7.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi (TBT)**

TBT diyabet tedavisinin en önemli bölümlerinden biridir. Yeterli TBT olmadan yalnızca diğer tedavi yöntemleri uygulanarak glisemik ve metabolik kontrolün sağlanması güçtür. Bazı Tip 2 DM hastalarında yalnızca TBT ile yeterli glisemik kontrol sağlanmaktadır. Prediyabetli veya diyabetli hastalara tedavide başarıya ulaşabilmek için bireyselleştirilmiş TBT uygulanmalıdır. Diyabetli bireyler beslenme programlarının düzenlenmesi için özellikle diyabet diyetisyenlerine yönlendirilmelidirler. TBT sadece diyabet tedavisinde değil, ayrıca diyabetin önlenmesinde ve diyabet komplikasyonlarının önlenmesi veya komplikasyonların tedavisinde de faydalıdır. Hastaya özgü hazırlanmış TBT ile Tip 2 DM hastalarında HbA1c düzeylerinde %1-2 oranında azalma olduğu gözlenmiştir (30).

#### **2.1.7.2. Fiziksel Aktivite**

Fiziksel Aktivite ile Tip 2 diyabetlilerde glisemik kontrolde iyileşme, insülin direncinde ve kardiyovasküler risk faktörlerinde azalma sağlanabilir. Tüm bu olumlu etkiler kilo kaybından bağımsızdır. Haftada en az 3 gün orta düzeyde fiziksel aktivite (yürüyüş gibi) önerilir (30).

#### **2.1.7.3. İlaç Tedavisi**

Ülkemizde başlıca beş grup antihiperglisemik ilaç ve insülinler bulunmaktadır. Başlıca antihiperglisemik ilaçlar; insülin salgılatıcı (sekretogog), insülin duyarlılaştırıcı (sensitizer), insülinomimetik (inkretin-bazlı) ilaçlar, alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ) ve sodyum glukozko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ; glukoretikler; gliflozinler) dir.

### 2.1.7.3.1. İnsülin Salgılatıcı (Sekretogog) İlaçlar

Bu grupta sulfonilüreler (SU) ile glinidler (GLN; meglitinidler) yer alır (Tablo 2.5) (32). Sulfonilüreler pankreas beta hücrelerinden insülin salınımını artırır. Bu etkiyi hücrenin plazma membranı üzerindeki K-ATP kanallarını glukozdan bağımsız bir şekilde kapatarak gösterirler. Glinidlerin etki mekanizması da benzerdir ancak etki süreleri daha kısadır. Glinidler, etki sürelerinin kısa olması nedeniyle postprandiyal glukozu daha iyi düşürürler, öğün öncesi alınmaları doz esnekliği sağlar. UKPDS ve ADVANCE çalışmaları ile bu ilaçları kullanan hastalarda mikrovasküler komplikasyon riskinin azaldığı gösterilmiştir (31).

**Tablo 2.5.** İnsülin Salgılatıcı İlaçlar

Jenerik adı	Günlük doz	Alınma zamanı
<b>Sülfonilüreler ( II. Kuşak SU)</b>		
Glipizid	2.5-40 mg	Günde 2 kez, kahvaltıda ve akşam yemeğinde
Glipizid kontrollü salımlı formu	5-20 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Gliklazid	80-240 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Gliklazid modifiye salımlı formu	30-90 mg	Günde 1 kez, kahvaltıdan önce veya kahvaltıda
Glibenklamid	1.25-20 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glimepirid	1-8 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glibornurid	12.5-75 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
Glikuidon	15-120 mg	Günde 1-2 kez, kahvaltıda (ve gerekirse akşam yemeğinde)
<b>B. Glinid grubu (Meglitinidler, GLN, kısa etkili sekretogoglar)</b>		
Repaglinid	0.5-16 mg	Günde 3 kez, yemeklerden hemen önce
Nateglinid	60-360 mg	Günde 3 kez, yemeklerden önce

### 2.1.7.3.2. İnsülin Duyarlılaştırıcı (Sensitizer) İlaçlar

Biguanidler ve tiazolidindionlar (TZD, glitazon) bu grubu oluşturur (Tablo 2.6) (32). Biguanidler karaciğerde, TZD'ler ise daha çok yağ dokusu üzerinde insülin duyarlılığını artırır.



**Tablo 2.6.** İnsülin Duyarlılaştırıcı İlaçlar

Jenerik adı	Günlük doz	Alınma zamanı
<b>A. Biguanidler</b>		
Metformin	500-3000 mg	Günde 1-3 kez aç, yemekte veya tok karnına (günde bir kez 500 mg'dan başlanıp doz tedricen artırılır)(*)
Metformin uzun salınımlı	500-2000 mg	Günde 1 kez aç, yemekte veya tok, tercihen akşam(*)
<b>B. Tiazolidindionlar (TZD'ler, Glitazonlar)</b>		
Pioglitazon	15-45 mg	Günde 1 kez yemekten bağımsız

(\*)Metforminin aç karnına biyoyararlanımı daha yüksektir, ancak yemek esnasında veya yemekten sonra alındığında ise gastrointestinal yan etkileri hafiftir.

### 2.1.7.3.3. Alfa Glukozidaz İnhibitörleri (AGİ)

İntestinal  $\alpha$ -glukozidaz enzim inhibisyonu ile karbonhidrat emilimini geciktirirler. Bu grupta yer alan ilaçlardan Türkiye'de yalnızca akarboz bulunmaktadır. Her ana öğün öncesi alınır. Sadece postprandiyal kan şekerinin yüksek olduğu öğünlerde de kullanılabilirler. Açlık plazma glukozunda 20-30 mg/dl, A1C'de ise %0,5-0.7 düşüş sağlarlar. Tokluk hiperglisemi tedavisinde etkilidirler. Sistemik etkileri olmamakla birlikte %20 oranında gastrointestinal yan etkileri vardır (gaz, şişkinlik, abdominal ağrı ve diyare gibi). Bu nedenle uzun süreli kullanımları zordur (33).

### 2.1.7.3.4. İnsülinomimetik İlaçlar

Yeni grup ilaçlardır. Amilin agonistleri, inkretin mimetik ilaçlar ve yeni geliştirilmekte olan ajanlar bu gruptadır. Etkilerini endojen insülin sekresyonunu artırarak gösterirler (Tablo 2.7) (32).

#### 2.1.7.3.4.1. Amilin Analogları

Bu gruptaki tek ilaç pramlintid olup pankreas beta hücre hormonu olan 'amilin'in sentetik analogudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde insülin tedavisine destek amaçlı kullanılmaktadır. Bu nedenle insülin dozları %50 azaltılmalıdır. Tokluk kan şekeri düzeylerine etkili olup, subkutan enjeksiyon ile günde üç kez uygulanır (32).

#### 2.1.7.3.4.2. İnkretin Bazlı İlaçlar

Tip 2 DM’de inkretin hormonların (GLP-1 ve GIP) düzeyi ve/veya etkisinin azalır ve glukagon sekresyonu inhibe edilemez. Bu grupta glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1A) ve dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP4-İ) bulunur. İnkretin hormonları taklid ederek ya da inkretinlerin degradasyonunu inhibe ederek etki gösterirler (34).

**Tablo 2.7.** İnsülinomimetik İlaçlar

İlaç grubu	Jenerik adı	Günlük doz	Alınma şekli
<b>İnkretin mimetik (GLP-1A)</b>	Eksenatid	5-10 mg	Günde 2 kez, sabah ve akşam yemekten 0-60 dk önce, s.c. injeksiyon
	Eksenatid XR(*)	2 mg	Haftada 1 kez, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Liraglutid	1.2-1.8 mg	Günde 1 kez, yemekten bağımsız, s.c. injeksiyon
	Liksisenatid	10-20 µg	Günde 1 kez, sabah veya akşam yemekten 1 st önce s.c. injeksiyon
	Albuglutid(*)	30-50 mg	Haftada 1 kez, herhangi bir zamanda, yemekten bağımsız s.c. injeksiyon
	Dulaglutid	0.75-1.5 mg	Haftada 1 kez s.c. injeksiyon
<b>Amilin mimetik</b>	Pramlintid(*)	Tip 1 diyabette günde 3 kez 15-60 mg (2.5-10 u) Tip 2 diyabette günde 3 kez 60-120 mg (5-20 u)	Günde 2-3 kez, ana yemeklerden önce, s.c. injeksiyon
<b>İnkretin artırıcı (DPP4-İ)</b>	Sitagliptin	50-200 mg	Günde 1 kez, kahvaltıda veya kahvaltıdan önce
	Vildagliptin	50-100 mg	Günde 1-2 kez, yemeklerden bağımsız
	Saksagliptin	2.5-5 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız
	Linagliptin	5 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız
	Alogliptin(*)	6.25-25 mg	Günde 1 kez, yemeklerden bağımsız

(\*)Ülkemizde mevcut değildir. GLP-1A: Glukagona benzer peptid-1 agonistleri, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, Eksenatid XR: Uzun salımlı (etkili) eksenatid.

#### 2.1.7.3.5. Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri (SGLT2-İ; Glukoretikler; Gliflozinler)

Bu ilaçlar, oral kullanılırlar. Renal proksimal tubuluslarda SGLT-2 inhibisyonu ilerenal glukoz reabsorpsiyonunu azaltarak idrarla glukoz ekskresyonunu artırır. Bu grupta yer alan ilaçlardan dapagliflozin ve empagliflozin ülkemizde kullanılmakta olup canagliflozin ise ülkemizde ruhsatlı değildir (34).

### 2.1.7.3.6. İnsülinler

Tüm Tip 1 DM hastalarında ve ayrıca diyet ve oral antidiyabetiklerle glisemik kontrolün sağlanamadığı, çeşitli stresler nedeniyle glisemik kontrolün bozulduğu, akut ya da kronik komplikasyonların geliştiği, gebelik, cerrahi ve şiddetli hiperglisemi gibi durumlarda insülin kullanım endikasyonu vardır (35). İnsülin, glukozun hücre içine girişini sağlar ve glikojenin depolanmasını artırır. Hepatik glukoz çıkışını azaltır, protein ve yağların yıkımını inhibe eder.

**Tablo 2.8.** İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İnsülin tipi	Jenerik adı	Etki başlangıcı	Pik etki	Etki süresi
<b>Prandiyal (bolus) insülinler</b>				
<b>Kısa etkili (Human regüler)</b>	Kristalize insan insülin	30-60 dk	2-4 st	5-8 st
<b>Hızlı etkili (Prandiyal analog)</b>	Glulisin insülin Lispro insülin Aspart insülin	15 dk	30-90 dk	3-5 st
<b>Bazal insülinler</b>				
<b>Orta etkili (Bazal human NPH)</b>	NPH insan insülin	1-3 st	8 st	12-16 st
<b>Uzun etkili (Bazal analog)</b>	Glargin insülin Detemir insülin	1 st	Piksiz	20-26 st
<b>Ultra uzun etkili(*) (Bazal analog)</b>	Degludec insülin	2 st	Piksiz	40 st
<b>Hazır karışım (bifazik) insülinler</b>				
<b>Hazır karışım human (Regüler + NPH)</b>	%30 kristalize + %70 NPH insan insülin	30-60 dk	Değişken	10-16 st
<b>Hazır karışım analog (Lispro + NPL)</b>	%25 insülin lispro + %75 insülin lispro protamin %50 insülin lispro + %50 insülin lispro protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
<b>Hazır karışım analog (Aspart + NPA)</b>	%30 insülin aspart + %70 insülin aspart protamin	10-15 dk	Değişken	10-16 st
<b>Hazır karışım analog (Aspart + Degludec)</b>	%30 insülin aspart + %70 insülin degludec	10-15 dk	Değişken	40 st

(\*) Ülkemizde bulunmamaktadır.

## 2.2. Obezite

Yağ dokusu; hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinlerin içinde bulunduğu birçok biyoaktif maddeyi salgılayan kompleks bir endokrin organdır. Yağ dokusundan, TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, adiponektin ve rezistin gibi çeşitli aktif moleküller salgılanır ve bunlar adipositokinler olarak adlandırılır (36).

Obezite, dünyada ve ülkemizde hızla artan bir halk sağlığı problemi olup, bazı proinflatuar sinyal yollarının aktivasyonu ve anormal adipositokin üretimi ile karakterize, kronik bir inflamatuvar cevap ile ilişkilidir. Yapılan birçok çalışmada, metabolik olarak aktif olan intraabdominal yağ dokusunun artmasının (visseral obezite), tüm bu inflamatuvar durum ve insülin direnci, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar ile birliktelik gösterdiği bulunmuştur. Buna karşın kilo verilmesi ile tüm bu biyolojik parametrelerde düzelme olduğu, diyabet insidansının azaldığı ve öglisemiye yeniden sağladığı, gestasyonel diyabeti azalttığı gösterilmiştir (37-39).

Obezite, başlangıçta gelişmiş ülkelerin sorunu iken günümüzde gelişmekte olan ülkelere de büyük bir sorun haline gelmiştir. Bunun nedeni gelir düzeylerinin artması, batı yaşam tarzının benimsenmesi ve kırsaldan kente göçtür. Sonuçta obezite prevalansı, dünyada toplum ayırımı gözetmeksizin giderek artmaktadır. Günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonraki önemli nedeni obezitedir.

Obezite, vücutta aşırı yağ birikimidir. Vücut yağı, ortalama vücut ağırlığındaki erkeklerde %15-20, kadınlarda ise %25-30 arasındadır. DSÖ, obezite tanımını beden kitle indeksi [BKİ = Ağırlık (kg) / Boy (m<sup>2</sup>)] ile yapmaktadır. Buna göre; obezite: BKİ'nin 30 kg/m<sup>2</sup> ve üzerinde ( $\geq 30$ ) olması olarak kabul edilmektedir (40).

### **2.2.1. Epidemiyoloji**

Obezite, toplumların çoğunda çok yaygın görülen bir sağlık sorunu olup giderek küresel bir epidemiy haline almaktadır. DSÖ, obezitenin dünya genelinde, 1980 yılından günümüze iki kat arttığını belirtmektedir. 2008 yılında yapılan tahminler, 1.4 milyar erişkinin fazla kilolu, 200 milyon erkek ile 300 milyon kadının ise obez olduğunu göstermiştir. Prevalans olarak ifade edildiğinde ise; dünyada 2008 yılı itibarı ile fazla kiloluluk prevalansı %35 ve obezite prevalansı ise %11 civarındadır. Gelişmiş toplumlarda toplumun %25'ini obez, %25'ini fazla kilolu, %25'ini normal kilolu birey oluşturmaktadır.

Normal kilolu olan grup, sürekli diyet ve egzersiz ile kilosunu koruyabilen, dikkat etmediğinde ise kolaylıkla kilo alıp fazla kilolu veya obez sınıfına geçebilen bireyleri kapsamaktadır. Bu kişilerde metabolik mekanizmalar genetiğe bağlı olarak obezlerdekine benzer çalışmakta ve son yıllarda bu grup için “metabolik obez” tanımı kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra, araştırmacılar kilolu, hatta hafif obez olan ancak metabolik açıdan tamamen normal bir grubun da olduğunu ve bu grup için de “sağlıklı obez” tanımının kullanılması gerektiğini bildirmektedirler (40).

Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi (NHANES III) ile ABD’de 20 yaş üzerindeki bireylerin %54.9’unun aşırı kilolu ve %22.5’inin obez olduğu belirlenmiştir. ABD’de yeni yapılan tahminler ise, nüfusun %30’unun obez olup, 2030 yılında obezite sıklığının %50 civarında olacağını göstermektedir. Diğer gelişmiş ülkelerde de obezite prevalansı ABD ile benzer bulunmuştur. Son yapılan çalışmalardan Türkiye’de obezite prevalansının Ortadoğu rakamlarına yaklaştığı anlaşılmaktadır. Erişkin popülasyonda obezite prevalansının, özellikle kadınlarda %30 gibi kritik oranlara yükseldiği gözlenmiştir. 1997-98 yıllarında yapılan TURDEP-I çalışmasında, 20 yaş ve üzeri 24788 kişi incelenmiş ve kadınlarda %32.9, erkeklerde %13.2, genelde %22.3 düzeyinde obezite prevalansı saptanmıştır. 30’lu yaşlarda obezite sıklığının arttığı, 45-65 yaşları arasında ise pik yaptığı görülmüştür. Kentsel alanda obezite prevalansı %23.8 saptanmış iken kırsal alanda %19.6 olarak bulunmuştur. Ülke genelinde ise Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde obeziteye daha az rastlanmıştır.

TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında bulunan obezite sıklıkları ise; kadınlarda %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda %35’tir. Sonuçlara göre, 1998’de %22.3 olan obezite prevalansının %40 artışla 2010’da %31.2’ye ulaştığı bulunmuştur. Obezitenin son 12 yılda kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında arttığı anlaşılmaktadır (41).

Santral (viseral/abdominal) obezite, bel çevresi ya da bel/kalça oranı (BKO)’nın arttığı obezite tipi olup kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Bu riski bel çevresinin daha iyi yansıttığı kabul edilmektedir (42).

TURDEP-I'de santral obezite sıklığı kadınlarda %49, erkeklerde %17 ve genel toplumda %34 saptanmıştır. TURDEP-II'de ise genel toplumda %53 santral obezite sıklığı saptanmış olup kadınların yaklaşık 2/3 (%64)'ü, erkeklerin ise 1/3 (%35)'ü santral obez bulunmuştur (43).

2005 yılında, Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), daha önce metabolik sendrom (MS) un tanı kriterlerinden biri kabul edilen santral obeziteyi, tanının olmazsa olmazı haline getirmiş ve ayrıca tanıda popülasyona özgü bel çevresi değerlerinin kullanılması gerektiğini belirtmiştir (Tablo 2.9). Bu verilerin mevcut olmadığı toplumlarda ise kendilerine en yakın özellikteki bölgenin rakamlarının kullanılmasını önermektedir. Türk toplumu için Avrupa değerleri (kadın için  $\geq 80$  cm, erkek için  $\geq 94$  cm) kullanıldığında ne DSÖ ne de IDF değerlerinin Türk toplumunun özelliklerini ve kardiyovasküler risk profilini yansıtmadığı görülmektedir. Bu nedenle hem TURDEP-I hem de TURDEP-II çalışmasında Türk toplumu bel çevresi için spesifite ve sensitivitesi en iyi olan kesim noktaları araştırılmıştır. TURDEP-I'de bel çevresi değerleri, kadınlarda 91 cm ve erkeklerde 93 cm olarak belirlenmiştir. TURDEP-II'de ise en iyi bel çevresi değerleri, kadınlarda 90.5 cm, erkeklerde ise 95.5 cm olarak belirlenmiştir (43). TEMD Obezite Lipid ve Hipertansiyon Çalışma Grubu ise bel çevresi değerlerini kadınlarda 90 cm, erkeklerde ise 100 cm olarak belirlemiştir (43).

**Tablo 2.9.** Obezite Tanısı İçin Kullanılan Populasyonlara Özgü Bel Çevresi Değerleri

Toplum/etnik grup	Bel çevresi (cm)	
	Erkek	Kadın
ABD	$\geq 102$	$\geq 88$
Avrupa	$\geq 94$	$\geq 80$
Güney Asya ve Çin	$\geq 90$	$\geq 80$
Japon	$\geq 85$	$\geq 90$
Türk	$\geq 100^*$ ( $\geq 96^{**}$ )	$\geq 90^*$ ( $\geq 91^{**}$ )
Orta ve Güney Amerika	Topluma özgü veriler yoksa Güney Asya kesim noktaları önerilir.	
Sahra Afrikası	Topluma özgü veriler yoksa Avrupa kesim noktaları önerilir.	

\* TEMD Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Grubu çalışma sonuçları (Int J Endocrinol. 2013;2013:767202.)

\*\* TURDEP-II çalışması yayınlanmamış verileri.

### 2.2.2. Obezite Komplikasyonları

Sağlıksız yeme alışkanlıkları olan ve sedanter yaşam biçimine sahip obez kişilerde obeziteye bağlı metabolik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Ayrıca obezitenin kendisinin kişide neden olduğu sosyal ve psikolojik sorunlar da komplikasyonlarından. Vücutta bölgesel yağ doku artışına bağlı da komplikasyonlar gelişebilmektedir; parafarengial yağ depolanmasına bağlı gelişen obstruktif uyku apnesi sendromu (OSAS) ve artmış yağ dokunun eklem yırtıklarına neden olması ile oluşan osteoartritler gibi. Sürekli aşırı enerji alımı sonucu oluşan obezite ile birlikte yağ dokuda da bir takım istenmeyen değişiklikler meydana gelir. Adipositlerde trigliserit depolanması sonucu adipositlerde hipertrofi gelişir. Hipertrofik adipositler, ince adipositlere göre apoptozise daha eğilimlidirler. Bu da yağ dokuda daha fazla makrofaj infiltrasyonuna neden olur. Makrofajların aktivasyonu ile açığa çıkan pro-inflamatuar sitokinler ise dolaşıma katılarak sıklıkla subklinik enflamasyona neden olur. Ayrıca, adipositlerin trigliserit depo kapasitesi aşıldığında dolaşımda serbest yağ asitleri, trigliseritler ve/veya diğer lipid metabolitleri adipoz doku dışı organlarda (kas, karaciğer, pankreas gibi) ektopik olarak birikir. Lipid depolanması sonucu kas ve karaciğerde insülin sinyal kaskadında bozulma, pankreas beta hücrelerinde apoptoziste artış meydana gelir. Bunların sonucunda insülin sekresyon bozukluğu ile insülin duyarlılığı azalır, insülin direnci indüklenir. Bu olayların kombinasyonu ise uzun süreçte Tip 2 DM gelişimine yol açar (44). Obezitede beden kitle indeksi ve bel çevresi arttıkça Tip 2 DM, hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelişme riski de artar (Tablo 2.10) (45-46).

**Tablo 2.10.** Obezitenin BKİ, Bel Çevresi ve İlişkili Hastalık Riskine Göre Sınıflandırılması

	BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Obezite sınıfı	Bel çevresine göre hastalık riski*	
			Erkek ≥94 cm Kadın ≥80 cm	Erkek ≥102 cm Kadın ≥88 cm
Düşük kilolu	<18.5		-	-
Normal	18.5-24.9		-	-
Fazla kilolu	25.0-29.9		Artmış	Yüksek
Obezite	30.0-34.9	I	Yüksek	Çok yüksek
	35.0-39.9	II	Çok yüksek	Çok yüksek
Morbid obezite	≥40	III	Aşırı yüksek	Aşırı yüksek

\*Tip 2 Diyabet, HT, kardiyovasküler hastalık riski.

### 2.2.3. Obezitenin Tip 2 DM Patogenezindeki Rolü

Obezitenin indüklediği glukoz intoleransı ve insülin direnci çeşitli moleküler mekanizmalar ile açıklanmıştır. Bunlardan biriken dolaşımdaki artmış serbest yağ asitleri (SYA)'nin rolü ile ilgilidir. Yapılan deneylerde, dolaşımda SYA düzeyindeki artışın insülin direncine neden olduğu, hipolipidemik ilaçların kullanımıyla ise insülin aracılı glukoz alımında artış görüldüğü bildirilmiştir. SYA'nın insülin sinyal iletiminde rolü olan insülin reseptör substratı-1 (IRS-1)'in fosforilasyonu ile insülinin etkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir.

Obezite ayrıca kas doku, karaciğer ve pankreasta lipit depolanması ile organ fonksiyonlarında bozulmalara ve özellikle pankreas beta hücrelerinde insülin yapımında azalmaya neden olmaktadır. Böylece, glukoz intoleransı ve Tip 2 DM oluşumuna doğrudan dolaşımdaki insülinin azalması ile de katkıda bulunmaktadır.

Adipoz dokudan salınan adiponektin ve rezistin proteinleri de yine glukoz intoleransı ve Tip 2 DM'nin obezite ile ilişkilendirilmesindeki diğer bir hipotez ile ilgilidir. Adiponektin ve rezistin birbirine zıt etkileri olup, adiponektin, kas ve karaciğerde AMP ile aktifleşen kinaz (AMPK) enzimi ile etki eder. AMPK, hücrede enerji azlığında aktifleşir ve hücrede glukoz ve lipid sentezini inhibe edici ve yağ asitlerinin oksidasyonunu artırıcı etkiler oluşturur. Leptin ve hipoglisemik ilaçların da adiponektin gibi hücrede aktif AMPK düzeyini artırıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. Adiponektin düzeyleri, insülin direnci ve metabolik sendromu olan hastalarda genel olarak düşük saptanmıştır. Bazı hayvan çalışmalarında rekombinant adiponektin verildiğinde, karaciğer, kas ve pankreasta yağlanmanın azaldığı, insülin duyarlılığının arttığı ve kan glukoz düzeyinin azaldığı gözlenmiştir. Adiponektin eksikliği ile dolaşımdaki SYA düzeylerinin arttığı ve diyetle indüklenen insülin direncinin ortaya çıktığı gösterilmiştir. Rezistin ise insülin direncine ve kan glukoz düzeyi artışına neden olur (47). Rezistin, endotelin-1 salınımını indükleyen, yapışma molekülleri ve kemokinlerin ekspresyonunu arttıran ve CD40 ligandının etkisini kuvvetlendiren endotel hücrelerinin aktivasyonunu teşvik etmek için doğrudan etkiler uygular (47). Rezistin, aşırı kalori alımına bağlı metabolik stresin indüklediği artmış enflamatuar durumda önemli bir rol oynadığı, dolayısıyla



metabolik sendrom, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (48).

Bağıışıklık sistemi ve metabolizma arasında yakın ilişki olduğu ve obezitenin kronik ancak düşük düzeyde bir inflamasyona neden olduğu, bunun da uzun süreçte Tip 2 DM gelişiminde temel mekanizma olduğu öne sürülmektedir. Besinlerin, özellikle yağ asitlerinin adipoz dokuda da bulunan patojen duyarlı sistemleri direkt uyarması ile beslenme ile indüklenen inflamatuvar kronik, düşük şiddette inflamasyon gelişir.

Obezite modelleri ile yapılan çalışmalarda, yağ dokudan çok miktarda tümör nekroz faktörü (TNF)-  $\alpha$  salınımının görülmesi ile ilk kez obezite, kronik inflamasyon ve DM arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çok miktarda TNF- $\alpha$  salınımının obezitenin önemli bir komponenti olduğu ve ayrıca insülin direnci/Tip 2 DM ile olan doğrudan ilişkisi, daha sonra yapılan hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ , proinflamatuvar bir sitokin olup farklı sinyal iletim kaskadlarını uyarabilir. TNF- $\alpha$  ya da reseptörü olmayan obezite modellerinde, insülin duyarlılığında ve glukoz homeostazında iyileşme olduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar hastalıklar nedeniyle anti-TNF- $\alpha$  tedavisi verilen hastalarda ise insülin duyarlılığının arttığı izlenmiştir.

Obezite patogenezinde rolü olduğu gösterilen faktörlerden biri de endoplasmik retikulum stresidir. ER, transmembran ve sekretuar proteinlere, üç boyutlu yapı kazandıran ve hedef lokalizasyonlarına gönderen organeldir. ER yükünün metabolizmanın artışı sonucunda artması ile katlanmamış protein yanıtı olarak isimlendirilen bir reaksiyon ortaya çıkar. Aşırı/farklı beslenme, hipoksi ve patojenlere maruz kalma gibi durumlarda ER stresinin olduğu gösterilmiştir. ER stresi inflamatuvar kinazları (C-Jun N-terminal kinaz (JNK) gibi) aktive ederek insülin sinyal iletiminde bozukluğa neden olur. İnsülin reseptörü de bir tirozin kinazdır. İnsülinin bağlanmasıyla tirozin kinaz önce otofosforile olur, sonra ise IRS-1 proteinini tirozinler üzerinden fosforilleyerek aktifleştirir. Aktifleşen IRS-1 proteini ise, insüline özgü sinyal yollarını uyarır ve böylece hücrel yanıt ortaya çıkar.

İnsülin direncinde bu basamakta bir defekt olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Obez bireylerde adipoz dokudan çok miktarda üretilen TNF- $\alpha$ , hedef dokulardaki inflamatuvar kinazları aktiveştirir. Bu kinazlardan biri olan JNK, IRS-1'in aktiveşmesini serin fosforilasyonuna neden olarak engeller ve sinyal iletimini baskılar. TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin, ER stresinin ve SYA'ların JNK enziminin aktivitesini arttırdığı ve obez bireylerde JNK enziminin aktivitesinin adipoz doku, karaciğer ve hipotalamusta önemli bir artış gösterdiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, sıçanlarda JNK enziminin eksikliğinin obezite ile indüklenen IRS-1 proteininin serin fosforilasyonunu, yağlı karaciğer ve diyabet ve insülin direnci gelişimini engellediği gözlenmiştir. Bu nedenle DM tedavisinde JNK enziminin inhibisyonunun önemli bir hedef olabileceği düşünülmüştür. Metabolik fonksiyon bozukluğunda ve insülin direnci gelişimde önemli olan ve etkileri JNK ile benzer olan diğer inflamatuvar kinazlar inhibitör  $\kappa$ B kinaz (IKK) ve protein kinaz C (PKC)'dir.

Obeziteye karşı dokularda koruyucu etkisi olan sistemler ise adiponektin/AMPK sistemi ve peroksizom proliferatörleriyle aktiveşen reseptörler (PPAR) dir. Bazı yağ asitleri ve prostaglandinler bu reseptörlerin doğal ligandlarıdır. Aktiveşen reseptörler, DNA'ya bağlanır ve gen ekspresyonunu arttırırlar. PPAR $\alpha$  ve PPAR $\beta$  yağ asitlerinin oksidasyonunu arttırır. PPAR $\gamma$  ise esas olarak karaciğer ve yağ dokusunda bulunur. Adipositlerde yağ depolanmasını adiposit farklılaşmasını uyarır, inflamasyonu önler, IRS-1 ve adiponektin düzeylerini arttırarak insülin direncini azaltır (49).

#### **2.2.4. Obezite Tedavisi**

Obezite tedavisinde amaç, obeziteye ilişkin morbidite ve mortalite risklerini azaltmak, bireye yeterli ve dengeli beslenme alışkanlığı kazandırmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, sosyal ve psikolojik destek, davranış tedavisi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi kullanılan yöntemlerdir.

### 2.3. 25(OH)D Vitamini Eksikliği

Yağda eriyen vitaminler arasında yer alan 25(OH)D vitamini, endojen olarak sentezlenebildiği için aynı zamanda hormon ve hormon öncüleri olan bir grup steroldür. En önemli rolü, kalsiyum, fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonu ile ilgilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla 25(OH)D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin, çeşitli kanser tipleri, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıkların içinde bulunduğu birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. 25(OH)D vitamini eksikliği aynı zamanda osteoporoz, düşme ve kırıklar için tanımlanmış bir risk faktörüdür. Son yıllarda vitamin D eksikliği küresel bir salgın olarak kabul edilmektedir. 25(OH)D vitamini düzeyi 20 ng/mL'den düşük ise 25(OH)D vitamini eksikliği, 20 ile 30 ng/mL arasında ise 25(OH)D vitamini yetersizliği, 30 ng/mL'den yüksek ise yeterli düzey (tercih edilen aralık 40-60 ng/mL) ve 150 ng/mL'den yüksek ise 25(OH)D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir. 25(OH)D vitamini eksikliği çocuklarda rikets, erişkinlerde osteomalaziye neden olmaktadır (51).

25(OH)D vitamini ile güçlendirilmiş besinler dışındaki gıdalarda 25(OH)D vitamini düzeyi düşük olup günlük ihtiyacı karşılayamamaktadır. 25(OH)D vitamini ciltten ultraviyole ışınların etkisi ile sentezlenir. Ülkemizin iklim şartlarında 25(OH)D vitamini sentezi Mayıs-Kasım ayları arasında olur. Sentezlenebilmesi için deriye direkt güneş ışını temasının olması, cam ve tül arkasından güneşlenilmemesi ve güneş koruyucu kremlerin kullanılmaması gerekir. 25(OH)D vitamini sentezi için uygun ışın açısı saat 10:00-15:00 arasındadır (51).

25(OH)D vitamini, biyolojik olarak aktif formuna iki kez hidroksillenerek dönüşür. UV ışınların etkisi ile 7-dehidrokolesterolden Vitamin D<sub>3</sub> (kolekalsiferol) elde edilir ve karaciğerde sitokrom P450 enzimleri ile hidroksillenerek 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye dönüştürülür. Plazma 25(OH)D'nin yarı ömrü 1-2 hafta olup düzeyi 25(OH)D vitamini depo miktarını gösterir. 25(OH)D dolaşımdaki majör form olup D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP) ile böbreğe taşınır. Böbrek proksimal renal tübül hücrelerinde 1- $\alpha$ -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile karboksillenir. Böylece hedef dokularda çeşitli biyolojik yanıtlardan sorumlu aktif

form olan 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (kalsitriol) oluşur. Kalsitriol inaktif metabolitine, böbrekteki P450 enzimi olan 25,24 hidroksilaz enzimi (CYP24) ile çevrilir. Diyetle düşük miktarda kalsiyum ve fosfat alınması 1- $\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivitesini artırır. Hipokalsemiye sekonder artan parathormon (PTH) da 1- $\alpha$ -hidroksilaz enziminin transkripsiyonunu artırır.

25(OH)D vitamini etkisini tüm çekirdekli hücrelerde nükleer reseptör (VDR; vitamin D reseptörü) üzerinden gerçekleştirir. Bu reseptörün en yoğun olarak bulunduğu hücreler ise, barsak epitel hücreleridir. Reseptöre bağlanan 25(OH)D vitamini nükleusa girerek hedef genleri aktive veya inhibe eder. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün yarı ömrü 10-20 saat, 25(OH)D'nin ise 15 gündür. Bu yüzden nütrisyonel 25(OH)D vitamini durumunun değerlendirilmesinde 25(OH)D kullanılır. 25(OH)D vitamininin potansiyel iskelet dışı yararlanımı için 0-1 yaş arasında 400 IU/gün, 1-18 yaş arasında 400-600 IU/gün ve 19-50 yaş arasında 600 IU/gün 25(OH)D vitamininin alınması önerilmektedir (52).

### **2.3.1. 25(OH)D vitamini Eksikliğinin Nedenleri**

- Kutuplara yakın bölgelerde yaşamak (Kuzey yarı kürede, 33. paralel üstü)
- Güneşe maruziyet azlığı
- Koyu cilt
- Yaşlanma
- Güneş koruyucu kremler
- Obezite
- Vitamin D metabolizmasının artması (hiperparatiroidizm, lenfoma)
- Malabsorpsiyon
- Nefrotik sendrom - kronik böbrek yetmezliği
- İlaçlar (antikonvülzan)

### **2.3.2. Klinik Tanı**

Çoğu vakada 25(OH)D vitamini eksikliği asemptomatiktir. Derin ve uzamış 25(OH)D vitamini eksikliğinde ise hipokalsemi ile ilişkili klinik bulgular (uyuşma,

tetani, kasılma vb.) vardır. Osteopeni, osteoporoz, osteomalazi, kemik-kas ağrıları, kas güçsüzlüğü, dengesizlik görülebilir (51).

### **2.3.3. Laboratuvar Tanı**

25(OH)D yarılanma ömrü 2-3 hafta olup klinikte D vitamini düzeylerini yansıtan belirteç olarak tanı ve tedavide kullanılır. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ise yarı ömrünün kısa olması ve kan konsantrasyonunun çok düşük olması nedeni ile 25(OH)D vitamini rezervini yansıtmadığı için tanı ve tedavide kullanılmaz. Ancak 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzey ölçümünün gerektiği bazı durumlar vardır. Bunlar; kronik böbrek yetmezliği, onkojenik osteomalazi, kalıtsal fosfat kaybettiren hastalıklar, vitamin D dirençli raşitizm ve granulomatöz hastalıklardır. 25(OH)D vitamini yetersizliği açısından toplum taraması önerilmemektedir. Ancak yüksek riskli kişilerde 25(OH)D vitamini düzey ölçümü önerilir (52).

#### **25(OH)D vitamini eksikliği riski yüksek olanlar:**

- Osteomalazi-raşitizm
- Osteoporoz
- Kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği
- Malabsorpsiyon sendromları
- Hiperparatiroidizm
- İlaçlar (antiepileptikler, glukokortikoid, AIDS ilaçları)
- Koyu cilt rengine sahip olanlar
- Gebelik ve uzun laktasyon dönemi
- Düşme, dengesizlik öyküsü olanlar
- Nontravmatik kırıkları olanlar
- Obezler (BKİ >30 kg/m<sup>2</sup>)
- Granulomatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmoz)
- Lenfoma
- Yaşlılık ve bakım evinde yaşayanlar

#### 2.3.4. 25(OH)D Vitamini Eksikliği, Tip 2 DM ve Obezite İlişkisi

Yapılan hayvan çalışmalarında, 25(OH)D vitamininden fakir diyet verilen hayvanlarda, pankreatik insülin sekresyonunda diyetin 2. ayında azalma gözlenmesi ve glukoz intoleransının geliştiğinin gösterilmiş olması 25(OH)D vitamininin endokrin pankreas için gerekli olduğunu göstermiştir. Vitamin D reseptörünün (VDR) pankreas beta hücrelerinde gösterilmesi 25(OH)D vitamini ve diyabet ilişkisini güçlendirmiştir. Hipovitaminosis D tüm dünyada yaygın olup diyabetiklerde de 25(OH)D vitamini düzeyleri literatürde birçok çalışmada düşük bulunmuştur. İnsülin sensitivitesinde azalma, beta hücre fonksiyon bozukluğu ve sistemik inflamasyon glukoz intoleransına ve Tip 2 DM gelişimine yol açmaktadır. 25(OH)D vitamininin bu mekanizmalarla ilişkisine dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Yapılan gözlemsel araştırmalarda da 25(OH)D vitamini düzeyindeki düşüklük ile Tip 2 DM gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır (52). Pittas ve arkadaşlarının bir çalışmasında yeni tanı Tip 2 DM' li 608 kadın hastanın 25(OH)D vitamini düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (53). 41504 hastanın kayıtlarını inceleyerek, Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile düşük 25(OH)D vitamini düzeylerinin Tip 2 DM riskini arttırdığı ve kardiyometabolik durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Avustralya'da yapılmış olan bir araştırmada ise diyabetik olmayan 5200 kişi 5 yıl takip edilmiş ve diyabet gelişen 199 hastanın 25(OH)D vitamini düzeylerinin diyabet gelişmeyenlere göre düşük olduğu gözlenmiştir (55). Bu bulguların tersine, katılımcıların 11 yıl izlendiği, Norveç'te yapılan bir çalışmada 25(OH)D vitamini düzeyleri ile Tip 2 DM arasında beden kitle indeksine göre düzeltme yapıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır (56).

Tip 2 DM poligenik bir hastalık olup VDR ve DBP polimorfizmlerinin bozulmuş glukoz toleransı ve obezite ile ilişkisini gösteren araştırmalar mevcuttur. 25(OH)D vitamininin insülin direnci ve beta hücre disfonksiyonu üzerine direkt etkilerinin reseptörü aracılığıyla ve indirekt etkilerinin ise kalsiyum homeostazını etkileyerek olabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda pankreas adacık hücrelerinin 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ile stimülasyonu ile sitozolik Ca<sup>+2</sup> düzeyinin arttığı ve bu artışın insülin sekresyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Yani insülinin beta hücresinden ekzositozu Ca<sup>+2</sup> bağımlıdır. 25(OH)D vitamininin diyetle alımındaki

eksiklikle intrasellüler ve ekstrasellüler  $Ca^{+2}$  dengesindeki bozukluğun insülin sekresyonundaki soruna yol açabileceği düşünülmektedir.

İnflamasyon, insülin direnci ve beta hücre hasarı ile ilişkilidir. TNF- $\alpha$ , C reaktif protein, interlökin-6 ve plazminojen aktivatör inhibitör gibi sistemik inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin Tip 2 DM varlığında arttığı gösterilmiştir. Bu belirteçlerin insülin sinyalizasyonu üzerine etkileri ile insülin direncine neden olabilecekleri düşünülmektedir. 25(OH)D vitamininin ise interlökin-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini azalttığını, lenfositler üzerinde antiproliferatif etkisinin olduğunu, monosit ve makrofajların T hücrelerine antijen sunumunu azalttığını ve dendritik hücre matürasyonunu engellediğini gösteren çalışmalar vardır. Sonuç olarak 25(OH)D vitamininin sistemik inflamasyonu, proinflamatuvar sitokin yapımını ve sitokinlerin etkilerini değiştirerek insülin duyarlılığına etki edebileceği düşünülmektedir. Literatürde Tip 2 DM gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri olan obezitenin 25(OH)D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmaların çoğunda vücut yağ doku miktarı ile serum 25(OH)D arasında ters ilişki ortaya konmuştur (57-58). Bunun 25(OH)D vitaminin yağ dokusunda depolanması ve bu sebeple aktif haline dönüşmemesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yağ dokuda depolanan 25(OH)D vitamininin adipositlerde de intrasellüler  $Ca^{+2}$ 'u arttırarak lipogenezini indükleyebileceği düşünülmektedir (52).

Tip 2 DM ve glukoz intoleransının önlenmesinde ve tedavisinde 25(OH)D vitamininin önemi hayvan ve insan çalışmalarıyla anlaşılmaya çalışılmıştır. 25(OH)D vitamini eksikliğinin insülin duyarlılığında azalmaya neden olduğu ve 25(OH)D vitamini replasmanının insülin sekresyonunda artışa yol açtığı deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir.  $1\alpha$ -(OH)D<sub>3</sub> tedavisiyle hiperglisemi, hiperinsülinemi ve hormonlara yağ dokusu yanıtlarında iyileşme olduğu obez Tip 2 DM için hayvan modeli olan ob/ob farelerde gösterilmiştir. Diyete bağlı DM gelişmiş olan spontan hipertansif farelerde ve Wistar farelerde  $1,25$ -(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> tedavisi glukoz intoleransında düzelme sağlamıştır (59). Pittas ve arkadaşlarının prospektif bir çalışmasında, DM öyküsü olmayan 83779 kadının 20 yıllık izlemi sonucunda; >800 IU/gün 25(OH)D vitamini ve >1200 mg/gün kalsiyum alan bireylerin, <400 IU/gün 25(OH)D vitamini

ve <600 mg/gün kalsiyum alan bireylere göre DM insidanslarının daha düşük olduğu gözlenmiştir (60). Bununla birlikte başka bir çalışmada, sağlıklı postmenopozal 33951 kadın 7 yıl takip edilmiş ve >400 IU/gün 25(OH)D vitamini ve >1000 mg/gün kalsiyum kullanımı ile DM sıklığında azalma gösterilememiştir (61). Tip 2 DM riski olan kişilerin dahil edildiği 3 çalışmada ise; 3 yıl boyunca 700 IU/gün vitamin D3 ve 500 mg/gün kalsiyum, 6 hafta boyunca 15 günde bir 120.000 IU vitamin D3 veya 16 hafta boyunca haftada iki gün 2000 IU vitamin D3 ve kalsiyum alımı sonucunda insülin sekresyonunda ve duyarlılığında iyileşme saptanmıştır (62-64).

Yapılan bazı çalışmalarda, Tip 2 DM veya glukoz intoleransı geliştikten sonra verilen 25(OH)D vitamini tedavisinin faydası gösterilememiştir. Asya kökenli Tip 2 DM tanılı 28 kadın hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 4 haftalık 25(OH)D vitamini replasmanı ile insülin sekresyonu ve sensitivitesinde ve glukoz intoleransında düzelme sağlanamamıştır (65).

2010 yılında Tip 2 DM, mortalite ve 25(OH)D vitamini arasındaki ilişki ile ilgili olarak yapılan gözlemsel bir çalışmada, tüm sebeplere ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite ile ciddi 25(OH)D vitamini eksikliğinin anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (66). Bu ilişkinin konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörlerinden ve mikroalbuminüriden bağımsız olduğu gösterilmiştir. Öte yandan aynı yıl yapılmış bir metaanalizde, Tip 2 DM tanılı hastalarda 25(OH)D vitaminin kardiyometabolik etkilerinin net olmadığı ve verilen dozlarda 25(OH)D vitamini replasmanının yararlı etkilerinin olmadığı gözlenmiştir (67).

Sonuç olarak insan ve hayvan çalışmaları 25(OH)D vitamini eksikliği ile Tip 2 DM ilişkisini kuvvetle desteklemektedir. Ancak Tip 2 DM'de 25(OH)D vitamini replasmanı ile ilgili çalışmaların şu an için net bulguları olmadığı ve daha uzun süreli ve daha çok katılımlı geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (52).

### **2.3.5. 25(OH)D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi**

Kemik ve kas sağlığı için 19-70 yaş arası bireylerde gerekli minimum günlük 25(OH)D vitamini ihtiyacı 600 IU olup, 70 yaş üzerinde ihtiyaç 800 IU/gün'dür. 65



yaş üzerindeki bireylerde ise düşmeleri önlemek için 800 IU/gün 25(OH)D vitamini gereklidir. 25(OH)D düzeyini 30 ng/ml civarında tutacak günlük D vitamin ihtiyacı ise 1500-2000 IU'dur. Vitamin D'nin emilimi besinlerden etkilenmez. 25(OH)D düzeyi >88 ng/ml çıktığında hiperkalsiüri izlenir. Güvenli maksimum günlük 25(OH)D vitamini kullanım dozu 4000 IU'dur. Bu dozun üzerine çıkılması önerilmemektedir.

25(OH)D vitamini yetmezliğini tedavi etmek için, kronik karaciğer hastalarında alfakalsidiol, kronik böbrek yetmezliğinde ise kalsitriol (0,25-0,50 µg/gün) kullanılmalıdır. Yarılanma ömrü 6 saat olan kalsitriolün hiperkalsemi riski yüksektir. Bu nedenle kalsitriol tedavisi alan hastalarda serum kalsiyum düzeyleri takip edilmelidir. 25(OH)D vitamini tedavisi ile birlikte yeterli kalsiyum alımının önemlidir (19-70 yaş 1000 mg/gün, >70 yaş 1200 mg/gün). Tedavide hedef serum 25(OH)D düzeyini 30-50 ng/ml civarında tutmak olmalıdır (68). Tedavide D2 (ergokalsiferol) ve D3 (kolekalsiferol) kullanılabilir ancak D3 kullanımı tercih edilmelidir. Bunun nedeni daha etkin olması ve tedavi standardizasyonun sağlanmasıdır.

Serum 25(OH)D 20 ng/ml altında olan yetişkin bireylere 25(OH)D vitamini tedavisinde yükleme dozu önerilmektedir. Her 100 IU (2,5mg) 25(OH)D vitamini serum 25(OH)D düzeyini 1 ng/ml arttırmaktadır. Yükleme tedavisinde, 8 hafta boyunca haftada bir kez 50000 IU 25(OH)D vitamini verildikten sonra 1500-2000 IU ile idame tedaviye devam edilmelidir. Serum 25(OH)D düzeyi 21-29 ng/ml arasında olan, yani 25(OH)D vitamini yetersizliği olan kişilere 25(OH)D vitamini yüklemesine gerek olmayıp idame doz olan 1500-2000 IU 25(OH)D vitamini ile tedavi düzenlenmelidir (68).

Serum 25(OH)D düzeyi tedaviye başladıktan 3-6 hafta sonra ölçülmelidir. Hedef düzeye ulaşamamışsa ek doz 25(OH)D vitamini verilebilir. Tedavi alan kişilerde serum 25(OH)D düzeyi 30 ng/ml altında ise tedavi uyumsuzluğu veya gastrointestinal emilim problemleri düşünülmelidir. Yükleme ve idame tedavi dozu, 25(OH)D vitamini metabolizmasını hızlandıran ilaç (glukokortikoid, antiepileptik,

vb.) kullanımlarında ve obezlerde 2-3 kat daha fazla olmalıdır (8 hafta 100000 IU/hafta, ardından 3000-6000 IU idame) (68).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi ve Çalışma Tasarımı

Çalışmaya Haziran 2014 ile Kasım 2014 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran Tip 2 DM tanılı hastalar ile rutin kontroller için başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı bireyler alındı. Çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 16/04/2014 tarih ve 2014/24-83 sayılı onayı ile yapıldı. Tüm hastalara araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilip yazılı onam alındı. Çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından BAP – 2014.08.30.781 proje numarası ile desteklendi.

Çalışmaya 40 ile 65 yaş aralığında, en az bir aydır Tip 2 Diyabetes Mellitus (Tip 2 DM) tanısıyla takip edilen 66 diyabetik bireyle, kronik bir hastalığı bulunmayan sağlıklı 42 birey kontrol grubu olarak dahil edildi. Tüm hastaların anamnezleri, fizik muayene, laboratuvar ve konsültasyon bilgileri ile ilgili hasta değerlendirme formları hazırlandı. Diyabetik hasta grubunda diyabet süresi, diyabet tedavisi için kullanılan ilaçlar, hipertansiyon, mikrovasküler komplikasyonlar varlığı ve diğer ek hastalıklar, sigara kullanım alışkanlığı sorgulandı. Anamnestik ve demografik veriler kaydedildi. Tüm katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri ve sistolik ve diyastolik kan basıncı, boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapıldı. Boy ve vücut ağırlıkları kullanılarak beden kitle indeksleri saptandı (BKİ) ve kaydedildi. Ayrıca, çalışmaya alınan tüm olgular kontrol grubu veya diyabetik olmalarından bağımsız bir şekilde beden kitle indeksleri 30'un altı (<30), 30 ve üstü (≥30) olacak şekilde gruplandırıldı. Beden kitle indeksi 30 ve üzerinde olan bireyler DSÖ önerileri doğrultusunda obez, 30'un altında olan bireyler nonobez (obez olmayan) bireyler olarak kabul edildi (69). Diyabet grubu ve kontrol gruba da her biri kendi içerisinde obez ve nonobez olacak şekilde gruplandırıldı. Tüm demografik veriler ve laboratuvar bulguları gruplar arasında karşılaştırıldı.

### **3.2. Antropometrik Ölçümler**

Hastaların boy, kilo, bel çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevresi, mezura ile umbilikus ve her iki iliak kemik üst kısmından beli çevreleyerek ölçüldü. Vücut kitle indeksi, kilonun boy uzunluğunun karesine bölünmesi ( $\text{kg/m}^2$ ) ile hesaplandı.

### **3.3. Dışlama Kriterleri**

Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip 1 DM), hipotiroidi, hipertiroidi, akut veya kronik renal yetmezlik, aktif inflamasyon, akut karaciğer yetmezliği, kronik karaciğer parankim hastalığı, malabsorbsiyon varlığı (inflamatuvar barsak hastalığı, gluten enteropatisi, vb), bariatrik cerrahi öyküsü, 25(OH)D vitamini ve/veya kalsiyum kullanımı, antiepileptik ve varfarin kullanımı, 25(OH)D vitamini düzeyini etkileyebilecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kadın hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### **3.4. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü**

Tüm hastalardan en az 8 saatlik açlık sonrası hemoglobin, hematokrit, platelet, ortalama trombosit hacmi (OTH), ALT, AST, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, açlık glukozu, HbA1c, hemogram, 25(OH)D3 düzeyleri için venöz kan örnekleri alındı. Hemoglobin, hematokrit, platelet, ortalama trombosit hacmi, ortalama eritrosit hacmi çalışılmak üzere hemogram örnekleri EDTA'lı tüplere alınıp ölçümler 'Elektiriksel İmpedans ve Laser Yöntemi' ile Cell-dyn 3700 analizöründe (Abbot, IL, ABD) yapıldı. Biyokimyasal parametreler çalışılmak üzere venöz kan örnekleri serum eldesi için pıhtı aktivatörü içeren 5 ml BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes jel seperatörlü kuru tüplere alındı. Yarım-bir saatlik süre içerisinde laboratuvara ulaştırıldı. 25(OH)D vitamin düzeyleri için alınan örnekler 10 dakika boyunca 2600-3400 devir arasında santrifüj edildi ve serum örnekleri biyokimyasal analiz yapılıncaya kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de dondurularak saklandı. 25(OH)D vitamin düzeyleri 'RIA yöntemi' ile İzo Data Counter analizöründe (B.C. Immunotech., ABD) ölçüldü. HbA1c düzeyleri, 'HPLC yöntemi' ile Arcray A1c HA-8160 analizöründe (Arcray, Inc., Kyoto, Japan) ölçüldü.

Diğer biyokimyasal parametrelerin bir kısmı ‘Kalorimetrik yöntem’ ve bir kısmı ise ‘Enzimatik yöntem’ ile Architect c8000 analizöründe (Abbot, IL, ABD) ölçüldü.

### **3.5. İstatiksel Analiz**

Tanımlayıcı istatistikler için kategorik değerler yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenlerden dağılımı normal olanlar ortalama standart sapma, dağılımı normal olmayanlar ise ortanca minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir. Parametrik test varsayımlarından normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığı durumda normal dağılımlı sürekli değişkenler independent sample t test, anormal dağılımlılar ise Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. 25(OH)D vitamini düzeyinin gruplara göre karşılaştırılmasında gruplar arasında farklılık gösteren değişkenlere göre düzeltme yapabilmek amacı ile adımsal doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. 25(OH)D vitamini ile diğer değişkenler arasındaki korelasyon için Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alınmıştır. Analizler SPSS v.21 programı ile yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Tip 2 Diyabet ve Kontrol Grubunun Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada Tip 2 DM tanılı 66 erkek hasta ile sağlıklı 42 erkekten oluşan kontrol grubunun verileri değerlendirildi. Olguların ortalama yaşı Tip 2 DM grubunda  $53.95 \pm 7.3$  yıl; kontrol grubunda  $50.85 \pm 6.1$  yıl idi. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0.027$ ). Ortalama bel çevresi Tip 2 DM grubunda  $103.2 \pm 10.5$  cm, kontrol grubunda  $98.19 \pm 9.37$  cm idi. Bel çevresi diyabetik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p=0.013$ ). Ortalama vücut ağırlığı Tip 2 DM grubunda  $84.6 \pm 13.5$  kg, kontrol grubunda  $81.52 \pm 11.73$  kg idi. Vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.227$ ). BKİ, Tip 2 DM grubunda  $29.36 \pm 4.78 \text{kg/m}^2$ ; kontrol grubunda ise  $27.2 \pm 3.4 \text{kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Diyabetik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek idi ( $p=0.017$ ).

Diyabet grubunda hastaların %28.8'i ( $n=19$ ), kontrol grubunda %42.9'u ( $n=18$ ) sigara içiyorken, diyabet grubunun %71.2'si ( $n=47$ ), kontrol grubunun %57.1'i ( $n=24$ ) sigara içmiyordu ( $p=0.133$ ).

Sistolik tansiyon ortanca değeri Tip 2 DM grubunda 130 mmHg (105 - 160), kontrol grubunda 125 mmHg (100 - 150) idi. Diyastolik tansiyon ortanca değeri ise Tip 2 DM grubunda 80 mmHg (65 - 120), kontrol grubunda ise 80 mmHg (60 - 95) idi. Diyabetik grupta sistolik tansiyon ortanca değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ( $p=0.018$ ). Diyastolik tansiyon ortanca değeri her iki grupta benzerdi ( $p=0.234$ ). Tip 2 diyabetik hastaların ve kontrol grubunun demografik ve klinik verileri Tablo 4.1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Tip 2 Diyabet ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Parametreler	Diyabetik grup (n=66)	Kontrol grubu (n=42)	İstatistiksel Değerlendirme (p)	
Yaş (yıl)	53.95 ± 7.307	50.90 ± 6.231	<b>0.027</b>	
Boy (cm)	170 [157 - 185]	172 [160 - 194]	0.059	
Vücut ağırlığı (kg)	84.61 ± 13.51	81.52 ± 11.73	0.227	
Bel çevresi (cm)	103.24 ± 10.57	98.19 ± 9.37	<b>0.013</b>	
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	28.95 [16.9 - 44.9]	27.98 [169 - 32.3]	<b>0.017</b>	
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	< 30	37 (%56.1)	32 (%76.2)	<b>0,034</b>
	≥30	29 (%43.9)	10 (%23.8)	
Sigara	İçmiyor	47 (%71.2)	24 (%57.1)	0.133
	İçiyor	19 (%28.8)	18 (%42.9)	
Sistolik TA (mmHg)	130 [105 - 160]	125 [100 - 150]	<b>0.018</b>	
Diyastolik TA (mmHg)	80 [65 - 120]	80 [60 - 95]	0.234	

Kategorik değerler yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenlerden dağılımı normal olanlar ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayanlar ortanca minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir. P < 0.05; anlamlılık düzeyi

Açlık glukozu (p<0.001), total kolesterol (p=0.030), LDL (p=0.005) düzeyleri ve glomeruler filtrasyon hızı (p=0.030) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. 25(OH)D vitamini Tip 2 DM grubunda 27.99 ± 5.86 nmol/l, kontrol grubunda 21.31 ± 8.28 nmol/l idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.001). Hemogloblin (p<0.001), hematokrit (p<0.001), ortalama trombosit hacmi (p=0.029) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken diğer parametreler açısından istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanmadı. Tip 2 diyabetik hastaların ve kontrol grubunun demografik ve laboratuvar verileri Tablo 4.2’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Tip 2 Diyabet ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Verileri

Parametreler	Diyabetik grup (n=66)	Kontrol grubu (n=42)	İstatistiksel Değerlendirme (p)
Açık glukozu (mg/dl)	138 [63 - 375]	95 [63 - 118]	<0.001
25(OH)D vitamini (nmol/l)	27.99 ± 5.86	21.31 ± 8.28	<0.001
ALT (U/L)	23 [9 - 134]	21 [8 - 71]	0.114
AST (U/L)	25.05 ± 12.02	20.52 ± 3.81	0.330
Kreatinin (mg/dl)	0.89 ± 0.11	0.84 ± 0.11	0.055
MDRD (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	90.71 ± 13.63	98 ± 16.78	0.030
Total kolesterol (mg/dl)	194.67 ± 42.36	216.9 ± 43.34	0.030
LDL (mg/dl)	121.62 ± 34.21	143.96 ± 40.28	0.005
HDL (mg/dl)	38.8 [25 - 86]	41.4 [31.4 - 57.1]	0.414
Trigliserit (mg/dl)	144 [50 - 534]	140 [72 - 415]	0.926
Hemoglobin (hb) (g/dl)	14.83 ± 1.30	15.79 ± 1.25	<0.001
Hematokrit (hct) (%)	43.39 ± 3.44	46.25 ± 3.50	<0.001
Ortalama eritrosit hacmi (MCV) (fL)	86.65 [66.5 - 99]	87.3 [72.5 - 98.4]	0.265
Platelet (plt) (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	256630.3 ± 66171.39	239809.52 ± 4039.39	0.173
Ortalama trombosit hacmi (OTH) (fL)	9.25 ± 1.03	8.77 ± 1.15	0.029

Kategorik değerler yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenlerden dağılımı normal olanlar ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayanlar ortanca minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir. P < 0.05; anlamlılık düzeyi

#### 4.2. Tip 2 Diyabet Grubunda Obez (BKİ ≥30) ve Nonobez (BKİ <30) Grupların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Bel çevresi (p<0,001) ve vücut ağırlığı (p<0,001) obez grupta nonobez gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla idi. BKİ, diyabetik obez grupta 32.753 ± 3.655 kg/m<sup>2</sup>, diyabetik nonobez grupta 26.177 ± 2.679 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p<0,001). Hipertansiyon varlığı her iki grupta benzer idi (p=0.219).

Diyabetik bireyler obez (BKİ ≥30) ve nonobez (BKİ <30) olarak gruplandırıldığında yaş (p=0.553), diyabet süresi (p=0.277), sigara kullanımı (0.849) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Obez grupta hastaların %55.2'si (n=16), nonobez grupta %78.4'ü (n=29) metformin kullanıyordu. Metformin kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.045). Gruplar arasında sülfonilüre (p=0.513),



insülin (p=0.849), aspirin (p=0.785), ACE inhibitörü (p=0.218), ARB (p=0.858) ve statin (p=0.720) kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

Koroner arter hastalığı obez grubun %6.9'u (n=2), nonobez grubun %21.6'sında (n=8) mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.166). Diyabetik nefropati obez grubun %3.4'ü (n=1), nonobez grubun %2.7'sinde (n=1) saptandı (p=1.000). Diyabetik nöropati obez grubun %6.9'u (n=2), nonobez grubun %65.4'ünde (n=2) mevcuttu (p=1.000). Obez grubun %13.5'inde (n=5) diyabetik retinopati vardı. Nonobez grupta diyabetik retinopati hiçbir bireyde yoktu. Diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati sıklığı her iki grupta benzer idi. Obez ve nonobez diyabetik hastaların demografik ve klinik verileri Tablo 4.3'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Obez (BKİ  $\geq 30$ ) ve Nonobez (BKİ  $< 30$ ) Diyabetik Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler		Toplam	BKİ		P
			< 30	$\geq 30$	
Yaş (yıl)		53.95 $\pm$ 7.307	54.43 $\pm$ 7.39	53.34 $\pm$ 7.29	0.553
Sigara	İçmiyor	47 (%100.0)	26 (%70.3)	21 (%72.4)	0.849
	İçiyor	19 (%100.0)	11 (%29.7)	8 (%27.6)	
Hipertansiyon	Yok	40 (%100.0)	20 (%54.1)	20 (%69.0)	0.219
	Var	26 (%100.0)	17 (%45.9)	9 (%31.0)	
Diyabet süresi (ay)		80.95 $\pm$ 70.60	91.54 $\pm$ 76.578	67.45 $\pm$ 60.786	0.277
Metformin	Yok	21 (%31.8)	8 (%21.6)	13 (%44.8)	<b>0.045</b>
	Var	45 (%68.2)	29 (%78.4)	16 (%55.2)	
Sulfonilüre	Yok	45 (%68.2)	24 (%64.9)	21 (%72.4)	0.513
	Var	21 (%31.8)	13 (%35.1)	8 (%27.6)	
İnsülin	Yok	47 (%28.8)	26 (%70.3)	21 (%72.4)	0.849
	Var	19 (%3)	11 (%29.7)	8 (%27.6)	
Aspirin	Yok	56 (%84.4)	31 (%83.8)	25 (%86.2)	0.785
	Var	10 (%15.2)	6 (%16.2)	4 (%13.8)	
ACE inh.	Yok	60 (%90.9)	32 (%86.5)	28 (%96.6)	0.218
	Var	6 (%9.1)	5 (%13.5)	1 (%3.4)	
ARB	Yok	53 (%80.3)	30 (%81.1)	23 (%79.3)	0.858
	Var	13 (%19.7)	7 (%18.9)	6 (%20.7)	
Statin	Yok	57 (%86.4)	31 (%83.8)	26 (%89.7)	0.720
	Var	9 (%13.6)	6 (%16.2)	3 (%10.3)	
Fibrat	Yok	65 (%98.5)	36 (%97.3)	29 (%100.0)	1.000
	Var	1 (%1.5)	1 (%2.7)	0 (%0.0)	
KAH	Yok	56 (%84.4)	29 (%78.4)	27 (%93.1)	0.166
	Var	10 (%15.2)	8 (%21.6)	2 (%6.9)	
Nefropati	Yok	64 (%97.0)	36 (%97.3)	28 (%96.6)	1.000
	Var	2 (%3.0)	1 (%2.7)	1 (%3.4)	
Nöropati	Yok	62 (%93.9)	35 (%94.6)	27 (%93.1)	1.000
	Var	4 (%6.1)	2 (%5.4)	2 (%6.9)	
Retinopati	Yok	61 (%92.4)	32 (%86.5)	29 (%100.0)	0.062
	Var	5 (%7.6)	5 (%13.5)	0 (%0.0)	

**Tablo 4.3. (Devamı)** Obez (BKİ  $\geq 30$ ) ve Nonobez (BKİ  $< 30$ ) Diyabetik Grupların Demografik ve Klinik Özellikleri

Değişkenler	BKİ		P
	$< 30$	$\geq 30$	
Sistolik TA (mmHg)	130 [105 - 150]	130 [110 - 160]	0.431
Diyastolik TA (mmHg)	80 [65 - 100]	80 [70 - 120]	0.406
Bel Çevresi (cm)	97.16 $\pm$ 6.99	111 $\pm$ 9.23	<b>&lt;0.001</b>
Boy (cm)	170 [164 - 185]	170 [157 - 176]	0.289
Kilo (kg)	77 $\pm$ 7.61	94.31 $\pm$ 13.24	<b>&lt;0.001</b>
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.7 [16.9 - 29.7]	31.3 [30.04 - 44.9]	<b>&lt;0.001</b>

Kategorik değerler yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenlerden dağılımı normal olanlar ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayanlar ortanca minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir. P < 0.05; anlamlılık düzeyi

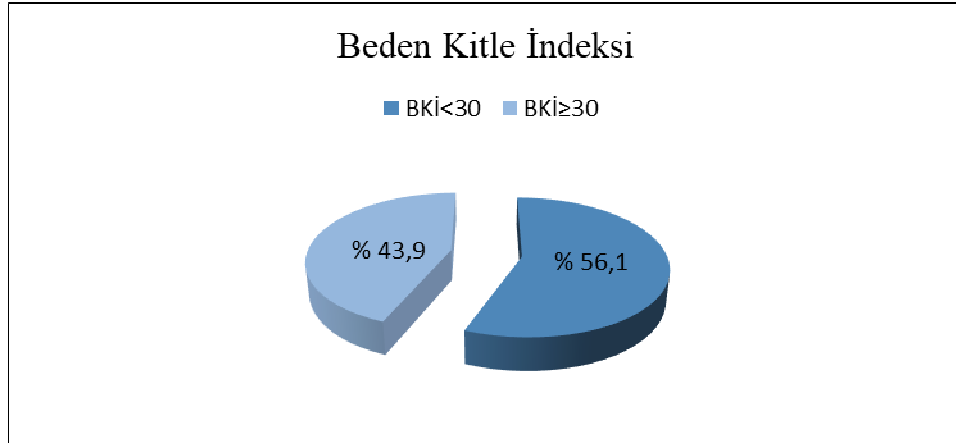
Obez grupta ortalama ALT düzeyleri 31.82  $\pm$  14.05 U/L, nonobez grupta 26.1  $\pm$  21.32 U/L idi. ALT düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.010). Açlık kan şekeri, AST, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, kalsiyum düzeyleri her iki grup arasında benzer idi. Ortanca HbA1c düzeyi obez grupta %7.86  $\pm$  1.37, nonobez grupta %7.12  $\pm$  1.46 idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.043). Hemoglobin, hematokrit, platelet, MCV ve OTH her iki grup arasında benzer idi. Obez ve nonobez diyabetik grupların laboratuvar verileri Tablo 4.4'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

**Tablo 4.4.** Obez (BKİ  $\geq 30$ ) ve Nonobez (BKİ  $< 30$ ) Diyabetik Grupların Laboratuvar Verileri

Değişkenler	BKİ		P
	$< 30$	$\geq 30$	
AKŞ (mg/dl)	129 [63 - 341]	152 [105 - 375]	0.067
Kreatinin (mg/dl)	0.89 $\pm$ 0.12	0.88 $\pm$ 0.11	0.705
MDRD (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	90.03 $\pm$ 13.58	91.58 $\pm$ 13.88	0.918
ALT(U/L)	20 [9 - 134]	29 [9 - 61]	<b>0.010</b>
AST(U/L)	25.35 $\pm$ 14.72	24.72 $\pm$ 8.48	0.478
Total kolesterol (mg/dl)	196.42 $\pm$ 40.99	192.33 $\pm$ 44.79	0.708
LDL (mg/dl)	121.67 $\pm$ 32.32	121.55 $\pm$ 37.21	0.990
HDL (mg/dl)	40.8 [25 - 86]	37.9 [26.1 - 56.7]	0.053
Trigliserit (mg/dl)	136.5 [50 - 534]	144 [68 - 407]	0.667
Ca (mg/dl)	9.48 $\pm$ 0.85	9.33 $\pm$ 0.38	0.625
Hba1c (%)	6.66 [5.08 - 11.8]	7.66 [5.62 - 11.7]	<b>0.043</b>
25(OH)D vitamini (nmol/l)	29.38 $\pm$ 6.58	26.22 $\pm$ 4.25	<b>0.029</b>

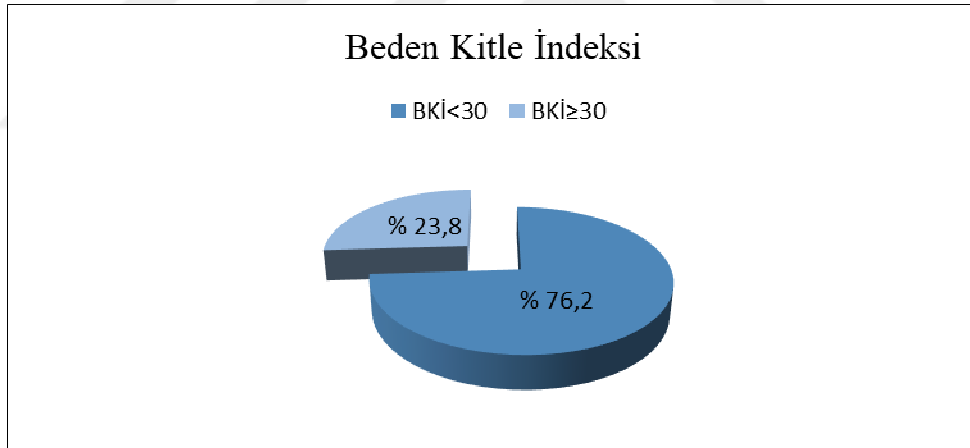
Kategorik değerler yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenlerden dağılımı normal olanlar ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayanlar ortanca minimum-maksimum değerler olarak verilmiştir. P < 0.05; anlamlılık düzeyi

Diyabetik bireyler obez (BKİ  $\geq 30$ ) ve nonobez (BKİ  $< 30$ ) olarak gruplandırıldığında, hastaların %43.9'unun beden kitle indeksi 30'un üzerinde (BKİ  $\geq 30$ ), %56.1'inin beden kitle indeksi 30'un altında (BKİ  $< 30$ ) idi (Şekil 4.1).



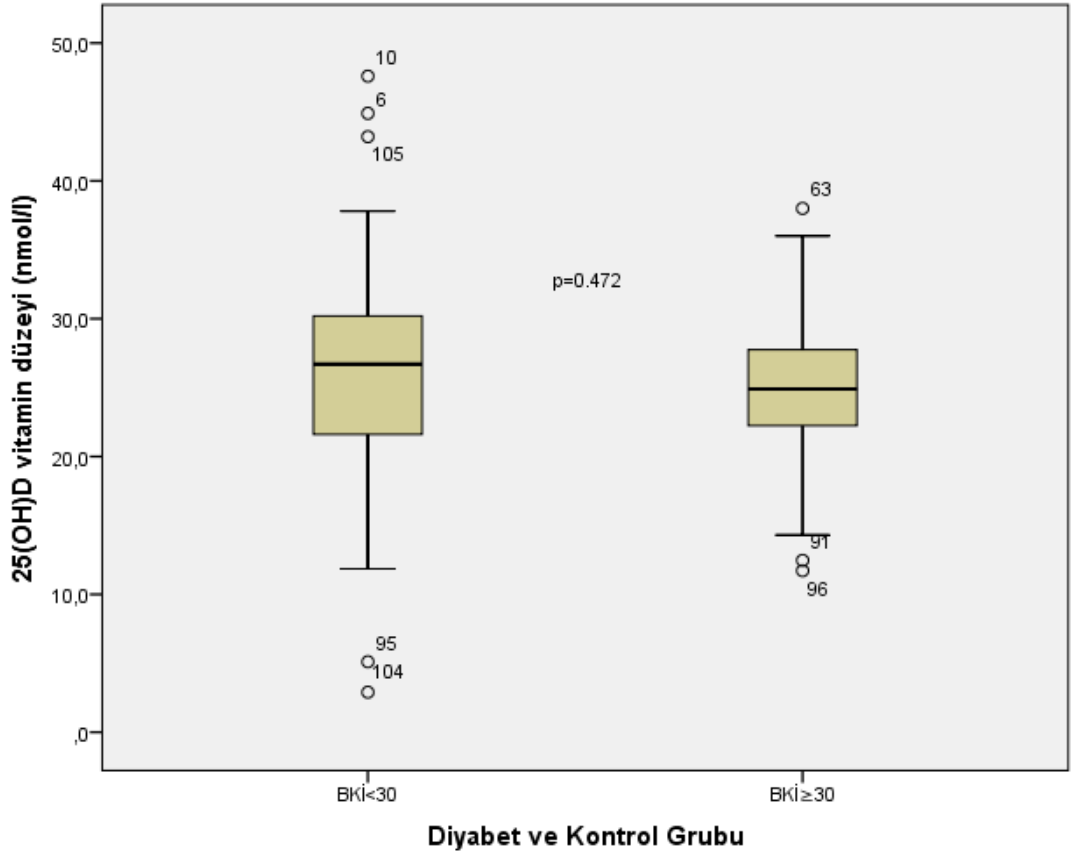
**Şekil 4.1.** Diyabet Grubunun Beden Kitle İndeksine Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan kontrol grubu obez (BKİ ≥30) ve nonobez (BKİ <30) olarak gruplandırıldığında hastaların %23.8'nin beden kitle indeksi 30'un üzerinde (BKİ ≥30), %76.2'sinin beden kitle indeksi 30'un altında (BKİ <30) idi (Şekil 4.2).



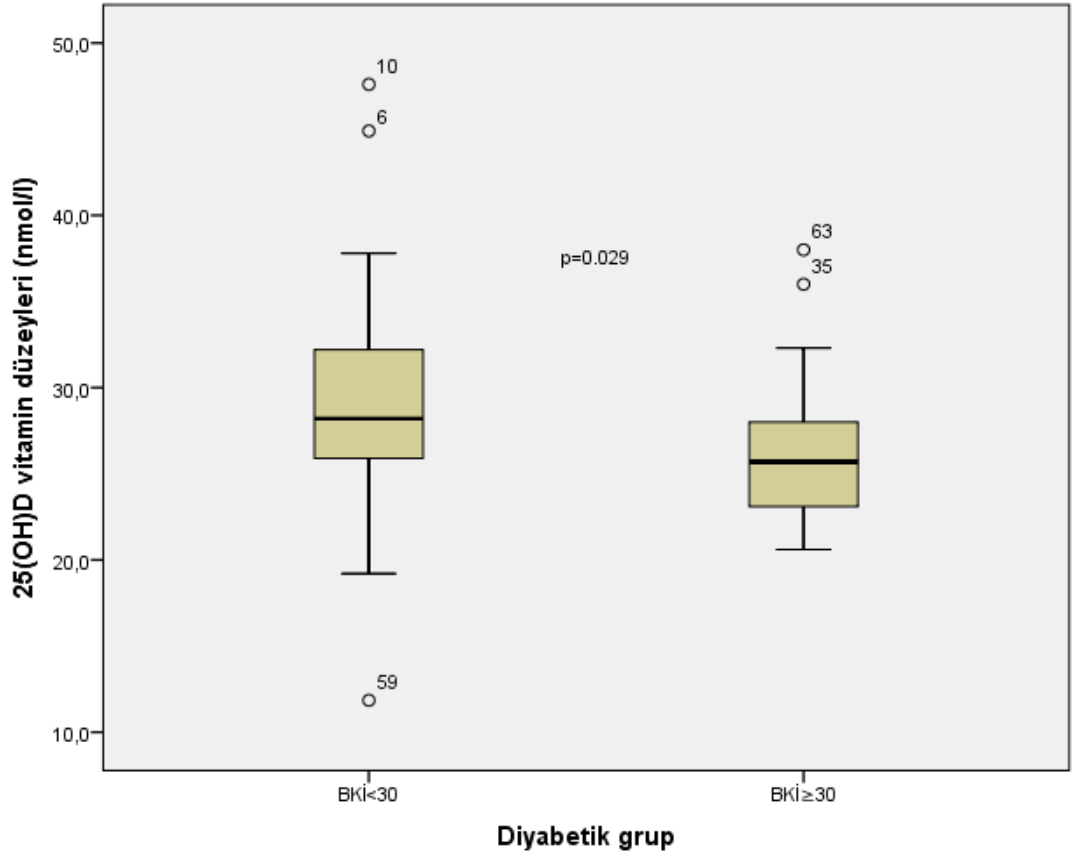
**Şekil 4.2.** Kontrol Grubunun Beden Kitle İndeksine Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan tüm olgular sadece beden kitle indeksi 30'un üzerinde ve altında olmak üzere gruplandırıldığında, obez grupta ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi  $24.7 \pm 5.4$  nmol/l, nonobez grupta  $26.3 \pm 7.8$  nmol/l saptandı. Obez grupta 25(OH)D vitamini ortalaması daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi ( $p=0.472$ ) (Şekil 4.3).



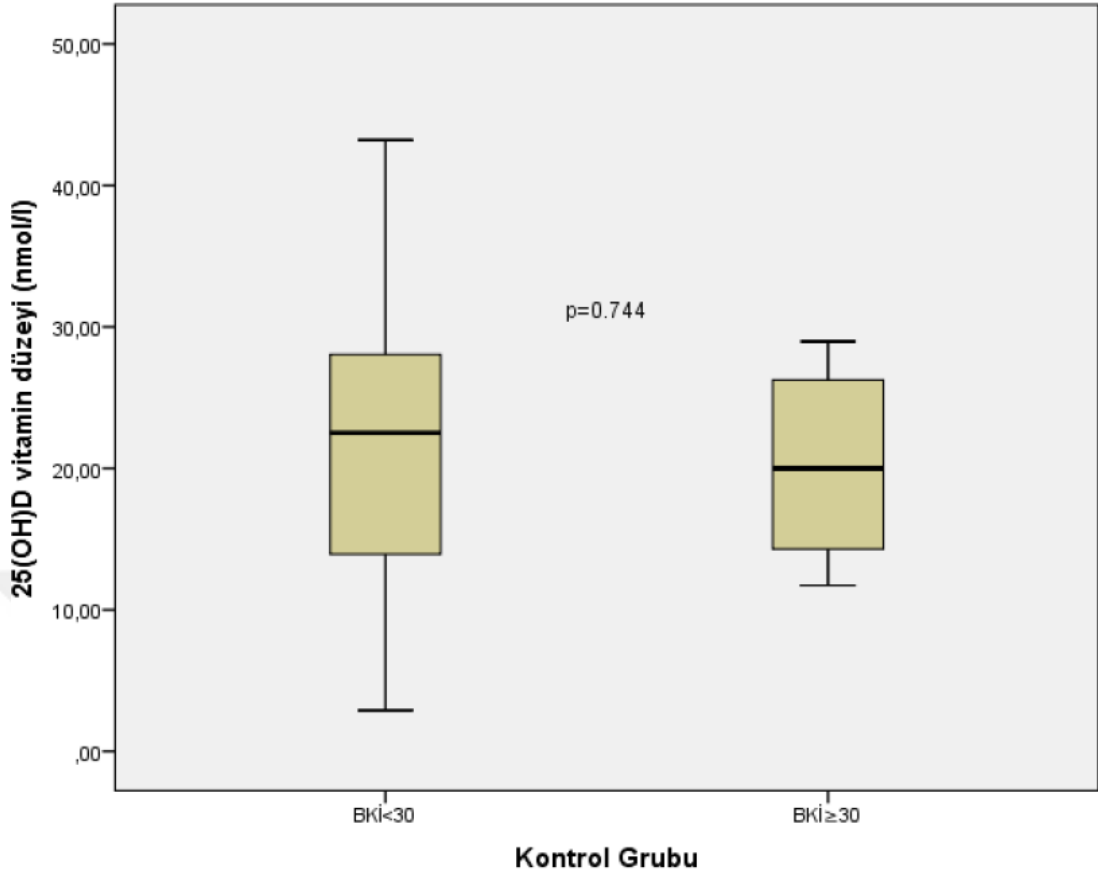
**Şekil. 4.3.** Çalışmaya Alınan Tüm Olguların Beden Kitle İndekslerine Göre 25(OH)D Vitamini Düzeyleri

Sadece diyabetik bireyler obez ve nonobez olarak gruplandırıldığında, obez grupta ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi  $26.2 \pm 4.2$  nmol/l, nonobez grupta  $29.3 \pm 6.5$  nmol/l idi. Diyabetik obez grupta nonobez gruba göre ortalama 25(OH)D vitamini istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük idi ( $p=0.029$ ) (Şekil 4.4).



**Şekil 4.4.** Diyabetik Olguların Beden Kitle İndeksine Göre 25(OH)D Vitamini Düzeyleri

Sadece kontrol grubu obez ve nonobez olarak gruplandırıldığında, obez grupta ortalama 25(OH)D düzeyi  $20.5 \pm 6.4$  nmol/l, nonobez grupta  $21.5 \pm 8.8$  nmol/l idi. İki grup arasında 25(OH)D vitamin düzeyleri istatistiksel olarak benzer idi ( $p=0.744$ ) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Kontrol Grubunun Beden Kitle İndeksine Göre 25(OH)D Vitamin Düzeyleri

### 4.3. Diyabetik Grupta 25(OH)D Vitamini ile Klinik ve Laboratuvar Parametreler Arasındaki Multivariate İlişkilerin Değerlendirilmesi

Diyabetik obez ve nonobez gruplar arasında farklılık gösteren ALT, HbA1c, bel çevresi, metformin kullanımı ve grup tipi (obez-nonobez olma) adimsal regresyon yöntemi ile modele alındı. Anlamli çıkan değişkenler; ALT ve grup tipi ile oluşturulan yeni modelde 25(OH)D vitamin düzeyi obez diyabetik (BKİ ≥30) bireylerde nonobez (BMI <30) olan diyabetik bireylere göre diğer parametrelerden bağımsız bir şekilde (ALT, HbA1c, bel çevresi, metformin kullanımı) istatistiksel olarak anlamlı derecede 3.846 birim daha düşüktü (p=0.08). ALT, obez grupta nonobez gruba diğer parametrelerden bağımsız bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.005). Analizle ilgili veriler Tablo 4.5'te sunulmuştur.

**Tablo 4.5.** Çok Değişkenli Lineer Regresyon Analizi (Adımsal)

	B	P değeri	%95 güven aralığı	
			alt sınıır	üst sınıır
ALT	0.109	0.005	0.035	0.183
<b>Grup tipi</b>	-3.846	0.008	-6.638	-1.055

B; regresyon modeli katsayısı. Grup tipi; BKİ <30, BKİ ≥30

Bağımlı değişken: 25(OH)D vitamini; bağımsız değişken: grup tipi, HbA1c, metformin kullanımı, bel çevresi, ALT. \*p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi

#### 4.4. Diyabetik Grupta 25(OH)D Vitamini ile Çeşitli Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Tek Değişkenli Korelasyon Analizi

Diyabetik hasta grubunda 25(OH)D vitamini ile boy, hemoglobin, hematokrit, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile negatif, OTH, ALT ve AST ile pozitif korelasyon mevcuttu. Sadece BKİ ≥30 olan diyabetik grupta, 25(OH)D vitamini ile total kolesterol arasında negatif, kalsiyum ile pozitif bir korelasyon mevcuttu. BKİ <30 olan grupta 25(OH)D vitamini ile ALT ve AST arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu. Korelasyon analizi Tablo 4.6'da ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

**Tablo 4.6.** Diyabetik Grupta 25(OH)D Vitamini ile Çeşitli Klinik ve Laboratuvar Parametrelerin Tek Değişkenli Korelasyon Analizi

Parametre	<30		≥30		Toplam	
	r	P	r	P	r	P
Yaş	0.107	0.529	0.09	0.642		
Sistolik TA	-0.229	0.172	-0.09	0.644	-0.026	0.792
Diyastolik TA	0.246	0.143	0.010	0.960	0.136	0.160
Bel Çevresi	0.028	0.869	-0.026	0.893	-0.059	0.545
Boy	0.073	0.666	-0.163	0.398	-0.199	<b>0.039</b>
Kilo	0.134	0.428	-0.156	0.420	-0.150	0.121
BKİ	0.100	0.556	0.063	0.747	-0.032	0.732
Hb	-0.088	0.603	-0.128	0.509	-0.265	<b>0.006</b>
Hct	-0.127	0.454	-0.110	0.571	-0.264	<b>0.006</b>
MCV	-0.187	0.269	-0.067	0.731	-0.084	0.390
PLT	-0.241	0.151	-0.179	0.354	-0.116	0.232
MPV	0.192	0.255	0.242	0.207	0.218	<b>0.023</b>
AKŞ	-0.015	0.931	0.015	0.940	0.190	0.051
Kr	0.130	0.443	0.064	0.743	0.108	0.272
MDRD	-0.112	0.510	-0.107	0.582	-0.083	0.396
ALT	0.497	<b>0.002</b>	-0.095	0.632	0.235	<b>0.016</b>
AST	0.478	<b>0.033</b>	0.162	0.520	0.336	<b>0.006</b>
TKOL	-0.316	0.061	-0.487	<b>0.010</b>	-0.263	<b>0.010</b>
LDL	-0.119	0.490	-0.361	0.064	-0.188	0.069
HDL	-0.194	0.257	-0.246	0.217	-0.020	0.851
TRİG	-0.353	<b>0.034</b>	-0.324	0.100	-0.210	<b>0.042</b>
Ca	-0.296	0.439	0.618	<b>0.057</b>	-0.003	0.981
Hba1c	-0.082	0.641	0.027	0.891	-0.111	0.384

p<0.05 istatistiksel anlamlılık düzeyi

## 5. TARTIŞMA

Ülkemizde bölgesel konum ve coğrafi şartlar nedeni ile eksikliği sık görülen 25(OH)D vitamininin tüm dünyada sıklığında artış bildirilen obezite ve Tip 2 DM ile ilişkisi son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Buna rağmen Tip 2 DM tanılı bireylerde obezite ve 25(OH)D ilişkisinin incelendiği çalışmalar yeterli değildir. Tip 2 DM tanısıyla takip edilen erkek hastalarda obezitenin 25(OH)D vitamini üzerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda, 25(OH)D vitamin düzeylerinin obez diyabetik grupta obez olmayan gruba göre daha düşük olduğunu saptadık.

Tip 2 DM kronik ve multisistemik bir hastalık olup, son yıllarda tüm dünyada insidansı artmakta ve hem önlenmesi hem de tedavisi için yoğun çaba harcanmaktadır. Obezitenin glukoz intoleransı ve insülin direnci mekanizmaları ile Tip 2 DM etyopatogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Yaklaşık son 20 yılda yapılan birçok çalışmada Tip 2 DM etyopatogenezinde 25(OH)D vitamini eksikliğinin de rol aldığı gösterilmiştir. J. Mitri ve arkadaşları bir metaanalizde günde >500 IU D vitamini alan bireylerde <200 IU alan bireylere göre Tip 2 DM gelişme riskinin %13, 25(OH)D vitamini seviyesinin en yüksek (>25 ng/ml) olduğu bireylerde en düşük (<14 ng/ml) olan bireylere göre %43 daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca, randomize kontrollü çalışmalarda normal glukoz toleransı olan bireylerde 25(OH)D vitamini replasmanının glisemik değerler üzerine bir etkisi gözlenmezken, bozuk glukoz toleransı veya insülin direnci varlığında replasman ile olumlu glisemik değişikliklerin gözlendiği, ancak 25(OH)D vitamini replasmanı ile glisemik sonuçlar arasındaki ilişkinin net olmadığı, bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır (70). Kabadı SM ve arkadaşların bir çalışmasında, abdominal obezite ve yetersiz 25(OH)D vitamini düzeylerinin sinerjik etki ile insülin direnci riskini arttırdığı bildirilmiştir (71).

Şimşek N ve arkadaşları sağlıklı kontrol grubu ve diyabetik hastalardan oluşan 100 kişi ile yaptıkları çalışmalarında serum 25(OH)D vitamini düzeylerini Tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük rapor etmişlerdir (72). Pittas ve arkadaşları benzer bir şekilde yeni tanı almış olan



608 Tip 2 diyabetli kadın hastanın 25(OH)D vitamin düzeylerinin diyabetik olmayan sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. 41504 hastanın kayıtlarının incelendiği, Anderson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada düşük 25(OH)D vitamini düzeylerinin Tip 2 DM riskini arttırdığı ve kardiyometabolik durumlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (54). Başka bir çalışmada diyabetik olmayan 5200 kişi 5 yıl takip edilmiş ve diyabet gelişen 199 hastanın 25(OH)D vitamini düzeylerinin diyabet gelişmeyenlere göre daha düşük olduğu gözlenmiştir (55).

Katılımcıların 11 yıl izlendiği, Norveç'te yapılan bir kohort çalışmasında yukarıda belirtilen literatürlerden farklı olarak bazal 25(OH)D vitamini düzeyleri ile Tip 2 DM gelişimi arasında ters yönlü bir ilişki saptandığı, ancak beden kitle indeksine göre düzeltme yapıldığında bu anlamlılığın kaybolduğu belirtilmiştir (56). Lambert PW ve arkadaşları yaşları 18 ile 75 arasında değişen 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ve 82 diyabetik hastanın (47 tedavisiz, 19 tedavi altında ancak hiperglisemik, 16 tedavi altında ve iyi kontrollü) dahil edildiği çalışmalarında serum 25-hidroksivitamin D ve 1,25-dihidroksivitamin D konsantrasyonlarını her 3 diyabetik grupta da kontrol grubuna göre benzer olarak bildirmiştir (73). Bir başka çalışmada Ishida H. ve arkadaşları 168 Tip 2 diyabetik hastada serum 25(OH)D vitamini ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerini kontrol grubu ile benzer bulmuştur (74). Özcan C ve arkadaşları 25 prediyabetik, 25 diyabetik ve 25 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmalarında gruplar arasında 25(OH)D vitamini düzeyleri açısından anlamlı farklılık olmadığını rapor etmişler, bu sonucun etnik köken farklılığı ve VDR (vitamin D reseptör) gen polimorfizmine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (75). Bizim çalışmamızda ise literatürde çoğunlukla belirtildiğinin aksine 25(OH)D vitamini düzeyleri diyabetik grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Nedenlerden birinin hasta sayısının azlığı olduğunu düşünmekteyiz. Diğer bir neden de, ultraviyole ışınlarının serum 25(OH)D vitamini düzeylerine etkisi göz önüne alındığında, Haziran ve Kasım ayları arasında yapmış olduğumuz çalışmamızın Tip 2 diyabetik hasta serum örneklerinin yaz mevsiminde, kontrol grubunun serum örneklerinin ise sonbahar döneminde alınmış olması olabilir. 25(OH)D vitamini sentezini etkileyen ten rengindeki farklılıklar, bireylerin değişik genetik özellikleri, 25(OH)D vitamini

içeren besinlerin diyetle alınımın katılımcılar arasında değişmesi, bireylerin açık havada güneşe maruz kalma ve harcadıkları zaman farklılıkları, günün büyük bölümünde kapalı alanlarda bulunuyor olmaları gibi birçok kontrol edilemeyen faktörün de 25(OH)D vitamini düzeylerinde her iki grup arasında farklılığa neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz

Obezite ve 25(OH)D vitamini arasındaki ilişki de son yıllarda üzerinde çok durulan konular arasında yer almaktadır. Obezitenin 25(OH)D vitamini eksikliğinin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu sorusu henüz netliğe kavuşmamıştır. Literatürde birçok çalışmada obez bireylerde obez olmayan bireylere göre 25(OH)D vitamin düzeylerinin daha düşük olduğu, 25(OH)D vitamininin yağ dokusunda depolanması ve aktif haline dönüşmemesinin de bu durumun ana nedeni olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, yağ dokuda depolanan 25(OH)D vitamininin adipositlerde intrasellüler  $Ca^{+2}$  miktarını artırarak lipogenezi indükleyebileceği de ileri sürülmektedir (49). Rosenblum JL ve arkadaşları bir çalışmalarında 25(OH)D vitamini replasmanının obez ve hafif kilolu bireylerde visseral dokuda azalma sağlayarak adipoz doku dağılımı üzerinde yararlı etki sağladığını bildirmiştir (76). 3890 bireyin dahil edildiği Cheng S ve arkadaşlarının bir çalışmasında, 1882 bireyin subkutanöz adipoz doku (SAT) ve visseral adipoz doku (VAT) hacimleri multidedektör bilgisayarlı tomografi ile ölçülmüş ve 25(OH)D vitamini düzeyleri ile kış mevsimi, bel çevresi, serum insülini, beden kitle indeksi, HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca, 25(OH)D vitamini düzeyleri ile SAT ve VAT volümleri ile de negatif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, 25(OH)D vitamini ve insülin direnci ölçümleri arasındaki ilişki BKİ ve bel çevresi için düzeltme sonrası devam ederken, SAT için düzeltme yapıldıktan sonra zayıflamış ve VAT için düzeltme yapıldıktan sonra anlamsız hale gelmiştir. Bu gözlem sonrası yazarlar 25(OH)D vitamini eksikliği ile metabolik özellikler arasındaki ilişkinin visseral bölgedeki adipozite ile açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir. Subkutanöz ve visseral yağ depolarının her ikisi de metabolik olarak aktif olmasına rağmen, VAT daha patojenik kompartman olarak kabul edilir ve sıklıkla adipokinlerin, hemostaz ve fibrinoliz mediatörlerinin ve büyüme faktörlerinin salgılanması ile ilişkilidir. Ayrıca,

VAT hipertansiyon, hipertrigliseridemi, bozulmuş açlık glukozu ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile SAT'dan daha güçlü bir korelasyon göstermektedir. Yazarlar 25(OH)D vitamini düşüklüğünün fiziksel aktivite veya vitamin alımındaki farklılıklardan ziyade daha çok bölgesel adipozite ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada, 25(OH)D vitamini ile adipozite arasındaki ilişki 25(OH)D vitamini eksikliği açısından düşük riskli sağlıklı, zayıf bireyler arasında da gözlenmiş ve aşırı visseral yağlanmanın 25(OH)D vitamininin insülin direnci ve metabolik sendrom ile olan ilişkisine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise çalışmaya alınan tüm bireyler beden kitle indekslerine göre obez ve nonobez olarak gruplandırılmış, 25(OH)D vitamini düzeyleri obez ( $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) grupta obez olmayan ( $BKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ ) gruba göre benzer saptanmıştır. Sadece sağlıklı kontrol grubu obez ve nonobez olarak gruplandırıldığında ise, 25(OH)D vitamini düzeyleri yine her iki grup arasında benzer bulunmuştur. Ancak, Cheng S ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamızda subkutanöz adipoz doku ve visseral adipoz doku hacim ölçümleri yapılmamıştır. Literatür gözden geçirildiğinde, 25(OH)D vitamini ile obezite ilişkisinin incelendiği çalışmalarda çoğunlukla visseral adipozitenin değerlendirilmediği dikkat çekmektedir. Obezitede visseral adipozitenin önemi düşünüldüğünde 25(OH)D vitamini ile obezite ilişkisinin incelendiği çalışmalarda visseral adipozitenin de değerlendirildiği daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamak isteriz.

Literatürde birçok çalışmada obezite ile birlikte 25(OH)D vitamin düzeylerinde düşüklük rapor edilmiş olmakla birlikte obezite ve 25(OH)D vitamin ilişkisinin incelendiği bazı çalışmalarda obez bireylerde 25(OH)D vitamini obez olmayan bireylerle benzer bulunmuştur. Bu çelişkili sonuçlara çalışmalar arasında değişik katılımcı sayıları ve yaşanan bölgelerin güneş ışınlarındaki açışal farklılıklar, katılımcıların değişik genetik özellikleri, 25(OH)D vitamini içeren besinlerin diyetle alımının katılımcılar arasında değişmesi, bireylerin açık havada güneşe maruz kalma ve harcadıkları zaman farklılıkları neden olmuş olabilir. Lamendola ve arkadaşlarının gözlemsel bir çalışmasında 78 hasta normal kilolu ve obez ( $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) olarak gruplandırılmış ve 2003-2008 yılları arasında takip edilmiş, çalışma sonunda gruplar arasındasinda 25(OH)D vitamini düzeyleri benzer

bildirilmiştir (78). Başka bir çalışmada, farklı beden kitle indeksine sahip 18-63 yaş aralığında 120 sağlıklı bireyde fazla kilolu olma ve obezitenin 25(OH)D vitamini ve serum kalsiyum düzeyleri üzerine etkisi değerlendirilmiş, bireyler BKİ <25 kg/m<sup>2</sup> ve BKİ ≥25 kg/m<sup>2</sup> olacak şekilde gruplandırıldığında, 25(OH)D vitamini ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (79). Alakuş SN ve arkadaşları da bir çalışmalarında 25(OH)D vitamini düzeylerini obez bireylerde obez olmayan bireylerle benzer rapor etmiştir (80).

Literatürde sağlıklı obez bireylerde 25(OH)D vitamini düzeyini inceleyen çok sayıda çalışma olmasına rağmen, diyabetik bireylerde obezite ve 25(OH)D vitamini ilişkisini inceleyen çalışma sayılarının yeterli olmadığı görülmektedir. Minambres I ve arkadaşlarının Tip 2 DM tanılı 63 hastanın dahil edildiği bir çalışmalarında, obez veya fazla kilolu diyabetik hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyleri normal diyabetik bireylere göre daha düşük bulunmuş, 25(OH)D vitamini eksikliği olan diyabetik hastalarda fazla kiloluluk veya obezite prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (81). Benzer şekilde, Ducloux ve arkadaşları bir çalışmalarında obez diyabetik bireylerde nonobez diyabetik bireylere göre 25(OH)D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (82). Bu çalışmalarla uyumlu olacak şekilde, diyabetik hastaların beden kitle indekslerine göre obez ve nonobez olarak gruplandırılıp vitamin düzeylerinin incelendiği çalışmamızda, biz de obez diyabetik grupta nonobez diyabetik gruba göre 25(OH)D vitamin düzeylerini daha düşük bulduk. Her iki grup arasında farklılık gösteren 25(OH)D vitamin düzeyleri üzerine etkili olabileceğini düşündüğümüz parametrelere göre düzeltme yapıldığında 25(OH)D vitamini düşüklüğünün obezite ile ilişkisinin devam ettiğini gördük. Bu çalışmaların tersine, Cimbek A ve arkadaşlarının 30-80 yaş aralığındaki 101 Tip 2 DM tanılı hastada 25(OH)D vitamini düzeylerini değerlendirdiği bir çalışmalarında hastalar BKİ <25, BKİ =25-29.9 ve BKİ ≥30 olmak üzere 3 gruba ayrılmış, ortalama 25(OH)D vitamini düzeyleri her üç grup arasında benzer bulunmuştur (83).

Diyabetik bireylerde 25(OH)D vitamini ile beden kitle indeksi ve glisemik parametreler arasındaki ilişkileri inceleyen çok sayıda çalışma literatürde bildirilmiş olup çalışmaların sonuçlarında farklılıklar göze çarpmaktadır. Alam MS ve

arkadaşlarının yaptığı 50 yeni tanı Tip 2 DM hastasının dahil edildiği bir çalışmada, 25(OH)D vitamin düzeyi ile beden kitle indeksi arasında negatif, açlık kan şekeri ile pozitif korelasyon saptanırken, Al-Timimi DJ ve arkadaşlarının bir çalışmasında 25(OH)D vitamini ile beden kitle indeksi arasında korelasyon saptanmamış, HbA1c ile negatif korelasyon rapor edilmiştir (84-85). Bizim çalışmamızda ise, diyabetik grupta 25(OH)D vitamini ile beden kitle indeksi, Hb A1c ve açlık kan şekeri arasında korelasyon saptanmamıştır. Kronik hiperglisemi gelişen hastalarda diyabetik nefropati varlığında 25(OH)D vitamininin renal 1- $\alpha$  hidroksilasyonunun bozulması 25(OH)D vitamin sentezinde azalmaya yol açar. Literatürde 25(OH)D vitaminin glisemik parametrelerle ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar farklı çalışmalarda diyabetik nefropati varlığındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Çalışmalara dahil edilen hasta sayılarındaki farklılıkların da çelişkili sonuçlarda etken olabileceğini belirtmek isteriz. Pankreas adacık hücrelerinin 1,25(OH)D<sub>3</sub> ile stimülasyonu sonucu sitozolik Ca<sup>2+</sup> düzeyinde artış ve bu artışın insülin sekresyonuna neden olduğu literatürde birçok çalışmada ortaya konmuştur (49,86). Literatür ile benzer şekilde çalışmamızda obez diyabetik grupta 25(OH)D vitamini ve kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir.

Cinsiyet farklılığının 25(OH)D vitamini üzerine etkileri literatürde birçok çalışmada incelenmiştir. Aypak C ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aşırı kilolu, obez ve morbid obez 117 erkek, 153 kadın hastanın 25(OH)D vitamini düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiş, kadın hastaların serum 25(OH)D vitamini düzeyleri erkek hastalardan daha düşük saptanmıştır. BKİ ile arttıkça serum 25(OH)D vitamini arasında negatif bir ilişki belirtilmiştir (87). Stadlmary A ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise orta yaşlı Kafkas erkeklerde ve kadınlarda 25(OH)D vitamini serum konsantrasyonları ile metabolik parametreler ve Tip 2 DM arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve erkek bireylerde 25(OH)D vitamini konsantrasyonları kadın bireylere göre daha yüksek bulunmuş, her iki cinsiyette de BKİ ile 25(OH)D vitamini arasında kuvvetli negatif korelasyon gözlenmiştir. Mevsim özelliğine göre 25(OH)D vitamini düzeltildiğinde kadınlarda erkeklere göre Tip 2 DM ile daha güçlü bir ilişki ortaya konmuştur. BKİ ve diğer değişkenler için düzeltme yapıldığında ise kadınlarda 25(OH)D vitamini ile diyabet arasında

bağımsız ters ilişkinin devam ettiği, erkeklerde ortadan kaybolduğu gözlenmiş, 25(OH)D vitamininin Tip 2 DM patogeneğinde cinsiyete özgü etkiler gösterdiği belirtilmiştir. Çalışma verileri ışığında, adipoz doku ve pankreas beta hücrelerinde cinsiyet hormonları ve 25(OH)D vitamini homeostazı arasındaki etkileşimlerin fizyolojik olarak Tip 2 DM gelişimi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (88). Subramanian ve arkadaşları bu çalışmaların aksine, diyabetik bireylerde 25(OH)D vitamini düzeylerini inceledikleri çalışmalarında erkek diyabetik hastalarda kadın diyabetik hastalara göre 25(OH)D vitamin düzeylerini daha düşük bildirmişlerdir (89). 25(OH)D vitamini homeostazında steroid hormonların da etkili olabileceğini gösteren veriler de son yıllarda dikkat çekmektedir. Çalışmalarda çoğunlukla cinsiyet hormonları, özellikle 17 beta-estradiol ve lokal doku 25(OH)D vitamini homeostazı arasında ilişki gösterilmiştir. Protiva P ve arkadaşlarının bir çalışmasında postmenopozal kadınlara bir ay boyunca verilen östrojen tedavisi ile rektal mukozada vitamin D reseptör (VDR) ve 25(OH)D vitamini metabolizan enzimleri olan CYP24A1 ve CYP27B1 enzimlerinde önemli bir artış gösterilmiştir. Östrojenin 25(OH)D vitamini biyolojik etkinliğini hem hücrese düzeyde 25(OH)D vitamini konsantrasyonunu arttırarak, hem de kolon epitelyal hücrelerindeki nükleer reseptör ekspresyonunu arttırarak yaptığı belirtilmiştir (90).

Literatürde kadın ve erkek hastalarda 25(OH)D vitamini düzeylerindeki farklılıkların, 25(OH)D vitamini ile insülin direnci, obezite ve diyabet ilişkisinin incelendiği çalışmalara sık rastlanmakla birlikte, erkek diyabetik hastalarda 25(OH)D vitamini ve metabolik hastalık ilişkisinin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapıng H ve arkadaşları bir çalışmalarında normal glukoz toleransına sahip 567 erkek hastanın 25(OH)D vitamini düzeyleri ile visseral adipoz doku alanı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Çalışmada fazla kiloluk/obezite 1999 DSÖ kriterlerine göre  $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  ve yağ yüzdesi  $\geq \%25$  olarak tanımlanmıştır. Hastalar  $BKİ < 25$  ve  $BKİ \geq 25$  şeklinde gruplandırıldığında 25(OH)D vitamini düzeyleri fazla kilolu/obez grupta istatistiksel olarak anlamlı ölçüde normal kilolu bireylere göre daha düşük saptanmıştır. Her iki grup yağ yüzdesi  $< \%25$  ve  $\geq \%25$  olarak gruplandırıldığında ise 25(OH)D vitamini düzeyleri  $BKİ \geq 25$  olan ve yağ yüzdesi  $\geq \%25$  olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük

bulunmuştur. BKİ <25 olan grupta yağ yüzdelere göre alt gruplar arasında 25(OH)D vitamini düzeylerinde istatistiksel bir farklılığa rastlanmamıştır. BKİ <25 ve BKİ ≥25 olan gruplar visseral obezite kesim değerine göre incelendiğinde, 25(OH)D vitamini düzeyleri aynı BKİ grupları içinde VFA (visseral yağ alanı) ≥80 cm<sup>2</sup> olanlarda VFA <80 cm<sup>2</sup> olanlara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p <0.05) (91).

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasının çalışmamızın kısıtlayıcı faktörlerinden olduğunu belirtmek isteriz. Bir diğer kısıtlayıcı faktör de kesitsel özelliği nedeni ile çalışmada 25(OH)D düzeylerinin sadece bir kez ölçülmüş olmasıdır. 25(OH)D vitamininin yarılanma ömrü ve serum düzeylerindeki dalgalanmalar göz önüne alındığında, 25(OH)D vitamininin diyabetik bireylerde obezite ile ilişkisini daha net ortaya koyabilecek tekrarlayan ölçümlerin yapılacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR

25(OH)D vitamini eksikliği ve obezitenin metabolik ve kronik birçok hastalığa neden olduğu literatürde bildirilmektedir. Tip 2 DM insidansının dünyada ve ülkemizde giderek arttığı düşünülürse etyolojisinde rol oynayan 25(OH)D vitamini eksikliğinin ve obezitenin önemi de giderek artmaktadır. Obezite, Tip 2 DM ve 25(OH)D vitamini eksikliği arasındaki ilişki göz önüne alındığında Tip 2 DM tanısı ile takip edilen hastaların poliklinik başvurularında beden kitle indekslerinin hesaplanması, özellikle obez diyabetik bireylerin 25(OH)D vitamini açısından zengin gıdalarla beslenme ve güneş ışınlarından doğru zamanda ve doğru şekilde faydalanma konusunda bilgilendirilmesi, 25(OH)D vitamini düzeylerinin düzenli olarak ölçümü ve izlemi, yetersizlik veya eksikliğin saptandığı durumlarda doğru yaklaşımlarla tedavisi ve takibi büyük önem taşımaktadır

Tip 2 Diabetes Mellituslu erkek hastalarda obezitenin 25(OH)D vitamini düzeylerine etkisini araştırdığımız çalışmamızda Tip 2 DM tanısı ile takip edilen bireylerde obezitenin 25(OH)D vitamin düzeyleri üzerinde etkili olduğunu, obez bireylerin nonobez bireyler göre 25(OH)D düzeylerinin daha düşük olduğunu saptadık. Çalışmamızda ulaşılan sonuçlar ayrıntılı bir şekilde aşağıda verilmiştir.

- 1) Olguların ortalama yaşı Tip 2 DM grubunda  $53.95 \pm 7.3$  yıl; kontrol grubunda  $50.85 \pm 6.1$  yıl idi. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0.027$ ).
- 2) Ortalama bel çevresi Tip 2 DM grubunda  $103.2 \pm 10.5$  cm, kontrol grubunda  $98.19 \pm 9.37$  cm idi. Bel çevresi diyabetik grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p=0.013$ ).
- 3) Ortalama vücut ağırlığı Tip 2 DM grubunda  $84.6 \pm 13.5$  kg, kontrol grubunda  $81.52 \pm 11.73$  kg idi. Vücut ağırlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.227$ ).



- 4) BKİ, Tip 2 DM grubunda  $29.36 \pm 4.78 \text{ kg/m}^2$ ; kontrol grubunda ise  $27.2 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Diyabetik grupta kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı şekilde daha yüksek idi ( $p=0.017$ ).
- 5) Sistolik tansiyon ortanca değeri Tip 2 DM grubunda 130 mmHg (105 - 160), kontrol grubunda 125 mmHg (100 - 150) idi. Diyastolik tansiyon ortanca değeri Tip 2 DM grubunda 80 mmHg (65 - 120), kontrol grubunda 80 mmHg (60 - 95) idi. Diyabetik grupta sistolik tansiyon ortanca değeri kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı şekilde yüksek idi ( $p=0.018$ ). Diyastolik tansiyon ortanca değeri her iki grupta benzerdi ( $p=0.234$ ).
- 6) Açlık glukozu ( $p<0.001$ ), total kolesterol ( $p=0.030$ ), LDL ( $p=0.005$ ) düzeyleri ve glomeruler filtrasyon hızı ( $p=0.030$ ) açısından gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.
- 7) 25(OH)D vitamini Tip 2 DM grubunda  $27.99 \pm 5.86 \text{ nmol/l}$ , kontrol grubunda  $21.31 \pm 8.28 \text{ nmol/l}$  idi. Aradaki fark istatikselsel olarak anlamlı idi ( $p<0.001$ ).
- 8) Hemoglobin ( $p<0.001$ ), hematokrit ( $p<0.001$ ), ortalama trombosit hacmi ( $p= 0.029$ ) açısından gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.
- 9) Bel evresi ( $p<0.001$ ) ve vücut ağırlığı ( $p<0.001$ ) diyabetik obez grupta nonobez gruba göre istatikselsel olarak anlamlı şekilde fazla idi. BKİ, diyabetik obez grupta  $32.753 \pm 3.655 \text{ kg/m}^2$ , diyabetik nonobez grupta  $26.177 \pm 2.679 \text{ kg/m}^2$  olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0.001$ ).
- 10) Hipertansiyon varlığı her iki diyabetik grupta benzer idi ( $p=0.219$ ).
- 11) Diyabetik bireyler obez (BKİ  $\geq 30$ ) ve nonobez (BKİ  $< 30$ ) olarak gruplandırıldığında yaşı ( $p=0.553$ ), diyabet süresi ( $p=0.277$ ), sigara kullanımı (0.849) açısından gruplar arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık yoktu.
- 12) Diyabetik obez grupta hastaların %55.2'si ( $n=16$ ), nonobez grupta %78.4' ( $n=29$ ) metformin kullanıyordu. Metformin kullanımı açısından iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0.045$ ).

Gruplar arasında sülfonilüre (p=0.513), insülin (p=0.849), aspirin (p=0.785), ACE inhibitörü (p=0.218), ARB (p=0.858) ve statin (p=0.720) kullanımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

13) Koroner arter hastalığı diyabetik obez grubun %6.9'u (n=2), nonobez grubun %21.6'sında (n=8) mevcuttu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.166). Diyabetik nefropati obez grubun %3.4'ü (n=1), nonobez grubun %2.7'sinde (n=1) saptandı (p=1.000). Diyabetik nöropati obez grubun %6.9'u (n=2), nonobez grubun %65.4'ünde (n=2) mevcuttu (p=1.000). Obez grubun %13.5'inde (n=5) diyabetik retinopati vardı. Nonobez grupta diyabetik retinopati hiçbir bireyde yoktu. Diyabetik nöropati, diyabetik nefropati ve diyabetik retinopati sıklığı her iki grupta benzer idi.

14) Diyabetik obez grupta ortalama ALT düzeyleri  $31.82 \pm 14.05$  U/L, nonobez grupta  $26.1 \pm 21.32$  U/L idi. ALT düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.010). Açlık kan şekeri, AST, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, kalsiyum düzeyleri her iki grup arasında benzer idi. Ortanca HbA1c düzeyi obez grupta  $7.86 \pm 1.37$ , nonobez grupta  $7.12 \pm 1.46$  idi. Her iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.043). Hemoglobin, hematokrit, platelet, MCV ve OTH her iki diyabetik grup arasında benzer idi.

15) Diyabetik bireyler obez (BKİ  $\geq 30$ ) ve nonobez (BKİ  $< 30$ ) olarak gruplandırıldığında, hastaların %43.9'unun beden kitle indeksi 30 ve üzerinde (BKİ  $\geq 30$ ), %56.1'inin beden kitle indeksi 30'un altında (BKİ  $< 30$ ) idi.

16) Çalışmaya alınan kontrol grubu obez (BKİ  $\geq 30$ ) ve nonobez (BKİ  $< 30$ ) olarak gruplandırıldığında hastaların %23.8'nin beden kitle indeksi 30 ve üzerinde (BKİ  $\geq 30$ ), %76.2'sinin beden kitle indeksi 30'un altında (BKİ  $< 30$ ) idi.

17) Çalışmaya alınan tüm olgular sadece beden kitle indeksi 30'un üzerinde ve altında olmak üzere gruplandırıldığında, obez grupta ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi  $24.7 \pm 5.4$  nmol/l, nonobez grupta  $26.3 \pm 7.8$  nmol/l

saptandı. Obez grupta 25(OH)D vitamini ortalaması daha düşük olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi (p=0.472).

18) Sadece diyabetik bireyler obez ve nonobez olarak gruplandırıldığında, obez grupta ortalama 25(OH)D vitamini düzeyi  $26.2 \pm 4.2$  nmol/l, nonobez grupta  $29.3 \pm 6.5$  nmol/l idi. Diyabetik obez grupta nonobez gruba göre ortalama 25(OH)D vitamini istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük idi (p=0.029).

19) Sadece kontrol grubu obez ve nonobez olarak gruplandırıldığında, obez grupta ortalama 25(OH)D düzeyi  $20.5 \pm 6.4$  nmol/l, nonobez grupta  $21.5 \pm 8.8$  nmol/l idi. İki grup arasında 25(OH)D vitamin düzeyleri istatistiksel olarak benzer idi (p=0.744).

20) Diyabetik obez ve nonobez gruplar arasında farklılık gösteren ALT, HbA1c, bel çevresi, metformin kullanımı ve grup tipi (obez-nonobez olma) adimsal regresyon yöntemi ile modele alındığında anlamlı çıkan değişkenler; ALT ve grup tipi ile oluşturulan yeni modelde 25(OH)D vitamin düzeyi obez diyabetik (BKİ  $\geq 30$ ) bireylerde nonobez (BMI  $< 30$ ) olan diyabetik bireylere göre diğer parametrelerden bağımsız bir şekilde (ALT, HbA1c, bel çevresi, metformin kullanımı) istatistiksel olarak anlamlı derecede 3.846 birim daha düşüktü (p=0.08). ALT, obez grupta nonobez gruba diğer parametrelerden bağımsız bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti (p=0.005).

21) Diyabetik hasta grubunda 25(OH)D vitamini ile boy, hemoglobin, hematokrit, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ile negatif, OTH, ALT ve AST ile pozitif korelasyon mevcuttu. Sadece BKİ  $\geq 30$  olan diyabetik grupta, 25(OH)D vitamini ile total kolesterol arasında negatif, kalsiyum ile pozitif bir korelasyon mevcuttu. BKİ  $< 30$  olan grupta 25(OH)D vitamini ile ALT ve AST arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Biberoğlu G, Ünal S. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi. 2003: 2296-2297.
- 2) Norman A.W., Frankel J.B., Heldt A.M., Grodsky G.M. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science, 1980; 209: 823-825.
- 3) Clark S.A., Gill R.K., Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. Endocrinology, 1994; 134(4): 1602-1610.
- 4) Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. European Journal of Endocrinology, 2001; 145(2): 181-186.
- 5) Aydın M. Vitamin D ve Obezite. Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences, 2012; 8(2): 88-90.
- 6) Sodeman WA. Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. [çev.] N. Kemal, V. Cesur. Ankara. Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1. Baskı Hekimler Birliği Vakfı, Cilt 2, 1992.
- 7) Blom A. Diyabet Atlası. Ireland, 1982.
- 8) Watkins PJ, Drury PL, Howell SL. Diabetes and its management. Blackwell Co, 5. Edition, 1996; 3.
- 9) Tanyeri F. Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı. Aktüel Tıp Dergisi, 1996; 7: 500-503.
- 10) Washington D Rue. International Diabetes Federation Triennial Report and Directory. Brussels, 1991-1994.
- 11) WHO.<http://www.who.int/diabetes/en/index.html>. [25.08.2015].
- 12) WHO.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. [25.08.2015].
- 13) Özata M, Yöner A. Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet. İstanbul, 2006.
- 14) Powers A.C. Diabetes Mellitus. [çev.] M. Araz. İstanbul. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri, Nobel Tıp Kitabevi, 15. Baskı, 2004: 2109-2113.
- 15) Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7, 1996: 497-499.

- 16) Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş. Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu; Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2016.
- 17) Braunwald E, Fauci A S, Kasper D L, Hauser S L, Longo D L, Jameson J L. Diabetes Mellitus. [çev.] M. Araz. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 2109-2113.
- 18) Keen H, Brnes DJ. The diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In; Textbook of Diabetes. Second Edition. Oxford, 1997.
- 19) Candeğer Y, Temel Y, Şazi İ. Tip 2 diyabet patogenezi, klinik özellikleri ve izleme ölçütleri. Gri Tasarım, 2000: 37-46.
- 20) Robbins SL, Kumar V, Contran SL. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia, 8. Edition, 2010: 1136-1137.
- 21) DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM: A balanced overview. Diabetes Care. 1997; 15 (3): 168,318.
- 22) Gedik O. Diabetes Mellitusun Patogenezi. In: Endokrinoloji. Koloğlu S (Ed.), Medikal Network. 1. Baskı, 1996: 48,395.
- 23) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8.Baskı, 2016: 15,22.
- 24) Ronald A, Codario. Tip 2 Diyabet, Pre-Diyabet ve Metabolik Sendrom. 2007.
- 25) Classification and Diagnosis of Diabetes. American Diabetes Association. Diabetes Care, 2016; 39 (Suppl. 1): S13-S22.
- 26) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, 2016: 16.
- 27) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, 2016: 17, 46-47.
- 28) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8.Baskı, 2016: 115.
- 29) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, 2016: 45.
- 30) Tümer G, Çolak R. Tip 2 diabetes mellitusta tıbbi beslenme tedavisi. Journal of Experimental and Clinical Medicine, 2012; 29: 12-15.

- 31) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, 2016: 77-78.
- 32) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 8. Baskı, 2016: 79-84.
- 33) Ayvaz G, Kan E. Tip 2 diabetes Mellitus tedavisinde oral antidiyabetik ilaçlar Tip 2 diabetes mellitus tedavisi. Mayıs 2010. [http://eski.teb.org.tr/images/upld2/ecza\\_akademi/makale/20110325013320diabet\\_mellitus\\_tedavisi.pdf](http://eski.teb.org.tr/images/upld2/ecza_akademi/makale/20110325013320diabet_mellitus_tedavisi.pdf). [27.06.2016]
- 34) Dinççağ N. Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum. İç Hastalıkları Dergisi, 2011; 18: 181-223.
- 35) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 10. Baskı, 2018: 85.
- 36) Karakoç MA, Konca C. Diabetes Mellitus'ta İnsülin Tedavisi. Mised, 2010; 23-24.
- 37) Mlinar B, Marc J, Janez A, Pfeifer M. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases. Clinica Chimica Acta, 2007; 375(1-2): 20-35.
- 38) Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. European Cytokine Network, 2006; 17(1): 4-12.
- 39) Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, Lachin JM, Bray GA, Delahanty L, Hoskin M, Kriska AM, Mayer-Davis EJ, Pi-Sunyer X, Regensteiner J, Venditti B, Wylie-Rosett J. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. Diabetes Care, 2006; 29: 2102-2017.
- 40) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 3. Baskı, Mayıs 2016: 11.
- 41) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 6. Baskı, Mayıs 2018: 18.
- 42) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 6. Baskı, Mayıs 2018: 13.

- 43) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 6. Baskı, Mayıs 2018: 15.
- 44) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 3. Baskı, Mayıs 2016: 11-15.
- 45) Aygün N. Obezite Tanımı, Komplikasyonları, Endokrin Kontrolü ve Beslenme Tedavisi. Okmeydanı Tıp Dergisi, 2014; 30: 46-47.
- 46) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 3. Baskı, Mayıs 2016: 19.
- 47) Jamaluddin M, Weakley SM, Yao Q, Chen C. Resistin: Functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. British Journal of Pharmacology, 2012; 165(3): 622-632.
- 48) Abote N, Sallam HS, Rizzo M. Resistin: An inflammatory cytokine. Role in cardiovascular diseases and metabolic syndrome. Current Pharmaceutical Design, 2014; 20(31): 4961-4969.
- 49) Durak MS, Akbıyık F, Demirpençe E. Obezite Patogenezi. Hacettepe Tıp Dergisi, 2007; 38: 169-171.
- 50) Fidan F, Alkan BM, Tosun A. D Vitamini eksikliği ve yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi, 2014; 20: 71-74.
- 51) Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 13. Baskı, 2018: 119-120.
- 52) İyidir ÖT, Eroğlu Altınova A. Vitamin D and diabetes mellitus. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2012; 16(4): 89-94.
- 53) Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. Diabetes Care, 2010; 33(9): 2021-2023.
- 54) Anderson JL, May HT, Horne BD et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. American Journal of Cardiology, 2010; 106(7): 963-968.
- 55) Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). Diabetes Care, 2011; 34(5): 1133-1138.

- 56) Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromso Study 1994 - 95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Medicine*, 2010; 27: 1107-1115.
- 57) Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*, 2008; 57(2): 183-191.
- 58) Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *British Journal of Nutrition*, 2003; 89(5): 552-572.
- 59) Kawashima H, Castro A. Effect of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on the glucose and calcium metabolism in genetic obese mice. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1981; 33(1): 155-161.
- 60) Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 2006; 29(3): 650-656.
- 61) Boer IH, Tinker LF, Connelly S et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*, 2008; 31(4): 701-707.
- 62) Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabetic Medicine*, 2009; 26(1): 19-27.
- 63) Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic  $\beta$  cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2011; 94(2): 486-494.
- 64) Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*, 2007; 30(4): 980-986.
- 65) Parekh D, Sarathi V, Shivane VK et al. Pilot study to evaluate the effect of short term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice*, 2010; 16(4): 600-608.
- 66) Joergensen C, Gall MA, Schmedes A et al. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010; 33(10): 2238-2243.
- 67) Pittas AG, Chung M, Trikalinos T et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Annals of Internal Medicine*, 2010; 152(5): 307-314.
- 68) *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 7. Baskı. 2015: 21.



- 69) Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu, Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 6.Baskı. 2018: 11.
- 70) J Mitri, MD Muraru, AD Pittas. Vitamin D and type 2 diabetes: a systemic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2011; 65(9): 1005-1015.
- 71) Shaum M. Kabadi, Brian K. Lee, Longjian Liu. Joint Effects of obesity and vitamin D insufficiency on insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2048-2053.
- 72) Şimşek N, Akçay G. Tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda serum 25-hidroksi vitamin D düzeylerinin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum, 2011.
- 73) Lambert PW, Service FJ, Arnaud SB. Calcium homeostasis in diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1979; 49: 462-466.
- 74) Ishida H, Seino Y, Matsukura S, Ikeda M, Yawata M, Yamashita G, Ishizuka S, Imura H. Diabetic osteopenia and circulating levels of vitamin D metabolites in type 2 (noninsulin- dependent) diabetes. *Metabolism*, 1985; 34: 797-801.
- 75) Özcan C. Vitamin D Düzeyinin prediyabet ve diyabet ile İlişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2009.
- 76) Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012; 95(1): 101-108.
- 77) Cheng Susan. Adiposity, cardiometabolic risk and vitamin D status. *The Framingham Heart Study*. *Diabetes*, 2010; 59(1): 242-248.
- 78) Cynthia A Lamendola, Danit Ariel, David Feldman, and Gerald M Reaven. American Society for Nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012; 95(5): 1055-1059.
- 79) Tosunbayraktar G. Farklı beden kitle indeksine sahip bireylerde D vitamini ve serum kalsiyum düzeylerinin değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bilim Dalı, Ankara, 2013.
- 80) Alakuş SN. Obezite ve Vitamin D ilişkisinin incelenmesi. Dumlupınar Üniversitesi, Kütahya, Ocak 2015.
- 81) Minambres I, Sánchez-Quesada J.L, Vinagre I, Sánchez-Hernández J, Urgell E, de Leiva A, Pérez A. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: Relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocrine Research*, 2015; 40: 160-165.

- 82) Roxane Ducloux, Cécile Janin, Hervé Ducloux, Jean-Jacques Altman. High vitamin D deficiency rate in metabolic inpatients: Is bariatric surgery planning found guilty? *Obesity Surgery*, 2014; 24(11): 1947-1953.
- 83) Cimbek A, Gürsoy G, Gülsoy Kırnay N, Acar Y, Kılıç Z, Güngör F, Özaşık I. Relation of obesity with serum 25 hydroxy-vitamin D3 levels in type 2 diabetic patients. *Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology*, 2014; 9(1): 1-5.
- 84) Alam MS, Kamrul-Hasan M, Kalam ST, Selim S, Akter F, Saifuddin M. Vitamin D status in newly diagnosed type 2 diabetes patients attending in a tertiary hospital of Bangladesh. *Mymensingh Medical Journal*, 2018; 27(2): 362-368.
- 85) Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH) D in diabetes mellitus type 2: relation to glycaemic control. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2013; 7(12): 2686-2688.
- 86) Bealieu C., Kestekian R., Havrankova J. Calcium is essential in normolizing intolerance to glucose that accompanies vitamin d depletion in vivo. *Diabetes*, 1993; 42(1): 35-43.
- 87) Aypak C, Yıkılkan H, Dicle M, Önder Ö, Görpelioğlu S. Erişkin obez hastalarda D vitamini düzeyinin vücut kitle indeksi ile ilişkisi. *Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, Ankara, Türkiye. Haseki Tıp Bülteni, Haseki*, 2013; 954.
- 88) Andreas Stadlmayr, Elmar Aigner, Ursula Huber-Schonauer, David Niederseer. Relations of vitamin D status, gender and type 2 diabetes in middle-aged Caucasians. *Acta Diabetologica*, 2015; 53(1).
- 89) Anita Subramanian, Priyanka Nigam, Anoop Misra, Ravinder Mohan Pandey, Meeta Mathur, Ritesh Gupta, Shuchee Madhusudan. Severe vitamin D deficiency in patients with Type 2 diabetes in north India. *Diabetes Management*, 2011; 1(5): 477-483.
- 90) Protiva P, Cross HS, Hopkins ME, Kallay E, Bises G, Dreyhaupt E, Augenlicht L, Lipkin M, Lesser M, Livote E, Holt PR. Chemoprevention of colorectal neoplasia by estrogen: potential role of vitamin D activity. *Cancer Prevention Research*, 2009; 2(1): 43-51.
- 91) Yaping H, Xiaojing M, Yun S, Jie N et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with visceral adipose tissue in chinese men with normal glucose tolerance. *Plos One*, 2014; 9(1).