

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SERBEST
VE BİOYARARLANILABİLİR VİTAMİN D DÜZEYLERİ**

Nazlı OTUZALTI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2019-ANTALYA

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA SERBEST
VE BİOYARARLANILABİLİR VİTAMİN D DÜZEYLERİ**

Nazlı OTUZALTI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TYL-2017-2767 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

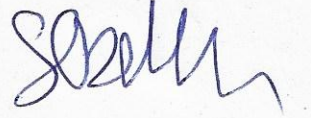
2019-ANTALYA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü M¼d¼rl¼ę¼ne;

Bu alışma j¼rimiz tarafından Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıbbi Biyokimya Programında Y¼ksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 26/06/2019

İmza

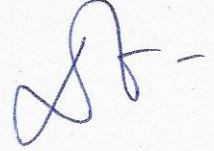
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Sebahat ¼ZDEM
Akdeniz ¼niversitesi



¼ye : Prof. Dr. S. G¼ltekin Y¼CEL
Akdeniz ¼niversitesi



¼ye : Doç. Dr. Ayşenur YEğİN
Sağlık Bilimleri ¼niversitesi



Bu tez, Enstit¼ Y¼netim Kurulunca belirlenen yukarıdaki j¼ri ¼yeleri tarafından uygun g¼r¼lm¼ř ve Enstit¼ Y¼netim Kurulu'nun/...../..... tarih ve/..... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Narin DERİN

Enstit¼ M¼d¼r¼

ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

Öğrencinin

Nazlı OTUZALTI

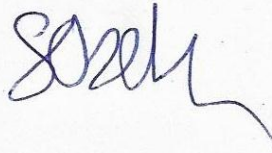
İmza



Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM

İmza



TEŐEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana her olanağı sağlayan; desteğini ve yardımlarını esirgemeyen baőtta değerli danışman hocam Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM'e,

Danışman hocam kadar emeği geçen İkbal ÖZEN KÜÇÜKÇETİN'e,

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan bana güç veren babam Őafak OTUZALTI'ya annem Sibel OTUZALTI'ya abim Murat Mert OTUZALTI'ya ve sevgili eőim Gürkan YASAK'a,

Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında eğitimime katkısı olan tüm hocalarıma, çalıőmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen tüm Merkez Laboratuvarı çalıőanlarına, birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Her zaman hayatımda olan dostlarıma, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün tüm değerli çalıőanlarına,

sonsuz TEŐEKKÜRLERİMİ sunarım.

ÖZET

Amaç: Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip1-DM) çocuklarda en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Etyopatogenezi aydınlatılmaya çalışılırken Tip1-DM’li çocuklarda total 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) düzeylerinin düşük olduğu ve pankreatik beta hücrelerinde de vitamin D reseptörü bulunduğu saptanmıştır. Vitamin D düzeyleri ile diabet oluşumu arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Yakın zamandaki bilimsel çalışmalarda serum total 25(OH)D düzeyleri yerine “serbest 25(OH)D fraksiyonu” ve “bioyararlanılabilir 25(OH)D” düzeylerinin kullanılmasının etkin 25(OH)D düzeylerini göstermek açısından daha doğru olacağı ifade edilmiştir. Bu çalışmada; Tip1-DM’li çocuk hastalarda bioyararlanılabilir 25(OH)D ve hesaplanmış serbest 25(OH)D fraksiyonlarını ve bu fraksiyonların Tip1-DM etyopatogenezindeki olası rollerini incelemek istedik.

Yöntemler: Çalışmaya yeni tanı almış 47 Tip1-DM’li hasta (21 kız ve 26 erkek, yaş ortalaması: 9.70 ± 4.26) ve 61 sağlıklı kontrol (26 kız ve 35 erkek, yaş ortalaması: 9.13 ± 4.43) dahil edildi. Tüm çalışma grubundaki kişilerin serumlarında total 25(OH)D, D vitamini bağlayıcı globulin (DBP) ve albumin düzeyleri ölçüldü. 25(OH)D’nin serbest fraksiyonu ve bioyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri; 25(OH)D’nin DBP ve albumine bağlanma afinite sabiteleri kullanılarak hesaplandı.

Bulgular: Tip1- DM hastalarındaki ortalama total 25(OH)D düzeyi kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşüktü (sırası ile $17,36\pm 5,91$ ng/ml ve $22,02\pm 7,38$ ng/ml, $p=0,0006$). Hesaplanmış serbest 25(OH)D düzeyleri hastalarda $47,36\pm 35,14$ pmol/L iken, kontrol grubunda $65,6\pm 35,55$ pmol/L ($p<0,01$) idi. Bioyararlanılabilir 25(OH)D düzeyleri hastalarda $18,01\pm 13,38$ nmol/L iken, kontrol grubunda $26,97\pm 14,01$ nmo/L olarak saptandı ($p=0,0011$).

Sonuç: Çalışmamızda Tip1-DM hastalarında total, hesaplanmış serbest ve bioyararlanılabilir 25(OH)D düzeylerinin düşük olduğu, D vitamininin tüm fraksiyonlarındaki bu düşüklüğe rağmen, bioyararlanılabilir 25(OH) D düzeylerinin D vitamini eksikliği için daha iyi bir gösterge olarak kullanılabileceği ve düşüklüğünün Tip1-DM etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Tip 1 diabetes mellitus, bioyararlanılabilir D vitamini, hesaplanmış serbest D vitamini, D vitamini eksikliği.

ABSTRACT

Objectives: Type-1 Diabetes Mellitus (Type-1 DM) is one of the most common chronic diseases in children. While trying to elucidate its etiopathogenesis, researchers found that children with Type1-DM had lower levels of total 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]) and they had vitamin D receptor in their pancreatic beta cells. The studies examining the relationship between vitamin D levels and diabetes report contradicting results. Recent research have revealed that the use of free 25 (OH) D fraction and bioavailable 25(OH)D levels instead of serum total 25(OH)D levels could provide better results to show the actual serum 25(OH)D levels. In this study, we aimed to examine the bioavailable 25(OH)D and calculated free 25(OH)D fractions in pediatric patients with Type-1 DM, as well as any possible roles of these fractions in the etiopathogenesis of Type-1 DM.

Methods: The study included 47 patients recently diagnosed with Type-1 DM (21 females and 26 males; mean age: 9.70 ± 4.26 years) and 61 healthy controls (26 females and 35 males; mean age: 9.13 ± 4.43). Total serum 25(OH)D levels, vitamin D binding globulin (DBP) and albumin levels were measured in all participants. Free fraction of 25(OH)D and bioavailable 25(OH)D levels were calculated by affinity constant of 25(OH)D for DBP and albumin.

Results: The mean total 25(OH)D levels in Type-1 DM patients were significantly lower than that of the control group (17.36 ± 5.91 ng/ml and 22.02 ± 7.38 ng/ml, $p=0.0006$). The calculated free 25(OH)D levels were 47.36 ± 35.14 pmol/L in the patient group and 65.6 ± 35.55 pmol/L in the control group ($p<0.01$). Bioavailable 25(OH)D levels were 18.01 ± 13.38 nmol/L in patients and 26.97 ± 14.01 nmol/L in the control group ($p=0.0011$).

Conclusion: Based on the results of our study, we suggest that the total calculated free and bioavailable 25(OH)D levels in patients with Type1 DM are significantly lower, and despite the decrease in all the fractions of vitamin D, bioavailable 25(OH)D levels could be used as a better indicator for vitamin D deficiency, and low levels may be playing a role in the etiopathogenesis of Type-1 DM.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, bioavailable vitamin D, calculated free vitamin D, vitamin D deficiency.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Tip 1 Diabetes Mellitus	3
2.1.1.Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi	4
2.1.2.Tip1 Diabetes Mellitus Etyopatogenezi	6
2.1.3.Tip 1 Diabetes Mellitusun Klinik Evreleri	9
2.1.4.Tip 1 Diabetes Mellitus Tanısı	11
2.2.D Vitaminine Bakış	12
2.2.1.Vitamin D Sentezi ve Metabolizması	12
2.2.2.D Vitaminin Etki Mekanizması	13
2.2.3.D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP) ve Serbest 25 OH Vitamin D3	15
2.2.4.D Vitamini Durumunun Belirlenmesi	18
2.2.5.D Vitamini Yetersizliği ve Eksikliğinin Tanımı	18
2.2.6.D vitamini eksiklik ve yetersizlik nedenleri	21
2.2.7.D Vitamini, Beta Hücrelerine Etkileri ve İnsülin Direnci	21
2.2.8.D vitamini ve Tip 2 Diabetes Mellitus	22
2.2.9.D vitamini ve Tip 1 Diabetes Mellitus	24
3.MATERYAL ve METOD	28
3.1.Olguların Seçilmesi	28
3.2.Dışlama Kriterleri	28
	iii

3.3.Örneklerin Alınması ve Saklanması	28
3.4.Biyokimyasal Ölçümler	29
3.5.İstatistiksel Analiz	34
4.BULGULAR	35
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	60
EKLER	78
Ek-1 Etik Kurul Onayı	
Ek-2 Aydınlatılmış Onam Formu	
ÖZGEÇMİŞ	83

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1.	D vitamini eksikliği nedenleri.	22
Tablo 3.1.	CRP kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.	30
Tablo 3.2.	Albumin kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.	30
Tablo 3.3.	Glukoz kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.	31
Tablo 3.4.	HbA1c kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.	31
Tablo 3.5.	25(OH) Vitamin D3 kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.	32
Tablo 4.1.	Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı.	37
Tablo 4.2.	Tip1-DM hastalarına ait glukoz ve HbA1c düzeyleri	38
Tablo 4.3.	Tip1-DM hastalarındaki diabete özgü otoantikor pozitifliği	38
Tablo 4.4.	Toplam 25OH vitamin D3 için Varyans Analizi Sonuçları	49
Tablo 4.5.	Tahmini Marjinal Ortalamalar	50
Tablo 4.6.	Hesaplanmış serbest 25OH vitamin D3 için yapılan varyans analiz sonuçları	50
Tablo 4.7.	Tahmini Marjinal Ortalamalar	51
Tablo 4.8.	Biyararlanılabilir 25OH vitamin D3 için yapılan varyans analiz sonuçları	51
Tablo 4.9.	Tahmini Marjinal Ortalamalar	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Tüm Dünya için Tip1-DM insidansı ve prevalansı.	5
Şekil 2.2.	Tip1-DM'ye genetik yatkınlıktan sorumlu genler ve T lenfosit ilişkisi.	7
Şekil 2.3.	Tip1-DM gelişim süreci	11
Şekil 2.4.	D Vitamini edinilmesi ve sentezi (Mathieu ve Badenhoop, 2005)'den alınmıştır.	13
Şekil 2.5.	D vitamininin genomik etki mekanizması	14
Şekil 2.6.	Paratiroid hormon ve serum 25(OH)D3 düzeyleri arasındaki ilişkinin grafiği. (Chapuy ve ark., 1997)'den alınmıştır.	20
Şekil 3.1.	Vitamin D Bağlayıcı (DBP) Protein ELISA kiti standart grafiği.	32
Şekil 3.2.	1,25 (OH) ₂ Vitamin D ₃ ELISA kiti standart grafiği.	33
Şekil 3.3.	İnterlökin-2 ELISA kiti standart grafiği.	34
Şekil 4.1.	Tip 1 Diabetes Mellitus hasta grubunun yaşlara göre dağılımı.	37
Şekil 4.2.	Tip 1 Diabetes Mellitus hasta grubundaki cinsiyet dağılımı	39
Şekil 4.3.	Aylara göre Tip 1 Diabetes Mellitus hasta sayısı	39
Şekil 4.4.	Mevsimlere göre dağılan Tip 1 Diabetes Mellitus hasta sayısı	40
Şekil 4.5.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu 25OH Vitamin D ₃ düzeyleri (ortalama±SD).	41
Şekil 4.6.	Gruplarda 25 OH vitamin D ₃ düzeylerinin yetmezlik düzeylerinden (<20 ng/ml) daha düşük bulunduğu katılımcıların yüzdesi.	41
Şekil 4.7.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu 1,25 (OH) ₂ Vitamin D ₃ düzeyleri (ortalama±SD).	42
Şekil 4.8.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu hesaplanmış D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri (ortalama±SD).	43
Şekil 4.9.	Tip1-DM ve kontrol gruplarında albumin düzeyleri (ortalama±SD).	43

Şekil 4.10.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu hesaplanmış serbest 25OH Vitamin D3 düzeyleri (ortalama±SD).	44
Şekil 4.11.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu biyoyararlanılabilir 25OH Vitamin D3 düzeyleri (ortalama±SD).	45
Şekil 4.12.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu biyoyararlanılabilir 25 (OH) Vitamin D3 düzeyleri ile total 25 (OH) vitamin D3 düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.	45
Şekil 4.13.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu hesaplanmış serbest 25 (OH) Vitamin D3 düzeyleri ile total 25 (OH) vitamin D3 düzeyleri arasındaki korelasyonun grafiği.	46
Şekil 4.14.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu CRP düzeyleri (ortalama±SD).	46
Şekil 4.15.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu lökosit sayıları (ortalama±SD).	47
Şekil 4.16.	Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu nötrofil sayıları (ortalama±SD).	47
Şekil 4.17.	Total, hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir D vitaminlerinin Tip1-DM tanısındaki yerlerinin değerlendirildiği ROC analiz grafiği	48

SİMGELER ve KISALTMALAR

1,25(OH)2D	: 1,25 Dihidroksi Vitamin D
1,25(OH)2D3	: 1,25 Dihidroksi Vitamin D3
25(OH)D	: 25-Hidroksi Vitamin D
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMP	: Adenozin Monofosfat
Anti-GAD	: Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
AUC	: Eğrinin Altında Kalan Alan
CRP	: C-Reaktif Protein
CV	: Varyasyon Katsayısı
CYP27B1	: Sitokrom p450 27B1
DBP	: D Vitamini Bağlayıcı Globulin
DM	: Diabetes Mellitus
E	: Erkek
EDTA	: Etilendiamin Tetra Asetik Asit
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EURODIAB ACE	: Avrupa Diyabeti: Epidemiyolojik Bir Temelde Çocukluk Diyabetinin Etiyolojisi Klinik Çalışması
GAD65	: Glutamik Asit Dekarboksilaz 65
HLA	: Özgül İnsan Lökosit Antijen
IA2	: İnsülinoma Asosiye Antijen- 2
IL-10	: İnterlökin -10

IL-12	: İnterlökin -12
IL-2	: İnterlökin -2
IL2RA	: İnterlökin-2 Reseptör- α Gen
IL-6	: İnterlökin -6
IL-8	: İnterlökin -8
K	: Kız
Kalb	: 25(OH) Vit D3'ün Albümine Bağlanma Afinite Sabiti
KDBP	: 25(OH) Vit D3'ün DBP'e Bağlanma Afinite Sabiti
mIAA	: Mikro İnsülin Otoantikor
NHANES III	: 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayene Anketi Çalışması
NOD	: Non Obez Diabet
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PTH	: Paratiroid Hormon
ROC	: Receiver Operator Characteristics Curve
RR	: Rölatif Risk
RXR	: Retinoik Asit X-Reseptörü
SD	: Standart Sapma
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
Tip1-DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
Tip2-DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus

TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
UV	: Ultraviyole
VDR	: Vitamin D Reseptörü
VDRE	: Vitamin D'ye Yanıt Veren Elemanlar
WHO	: Dünya Sağlık rgt



1.GİRİŞ

Tip 1 Diabetes Mellitus (Tip1-DM); mutlak insülin eksikliğe bağlı olarak gelişen, açlık veya postprandiyal hiperglisemiyle karakterize karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluğuna yol açan kronik bir hastalıktır (Aycan, 2018). Klinik olarak hastalar genellikle polidipsi, poliüri, polifaji, ağız kuruluğu, açlık hissi, kilo kaybı ve yorgunluk gibi diabetin akut semptomları ve belirgin yüksek kan glukozu düzeyleri ile başvururlar ve bu hastalara Tip1-DM tanısının konulmasında genellikle güçlük çekilmez.

Tip1-DM hastalığının tam olarak hangi sebep veya sebeplere bağlı olduğu bilinmemektedir. Tetikleyici çevresel faktörlerin etkisi ile genetik olarak yatkın bireylerde pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerine yönelik otoimmün veya idyopatik hasarlanma ve bunu izleyerek gelişen inflamatuvar olaylar nedeniyle Tip1-DM klinik tablosunun ortaya çıktığı düşünülmektedir (Atkinson ve Eisenbarth, 2001).

Vitamin D'nin temel ve en bilinen etkisi, kalsiyum ve fosfat homeostazını sağlamak olsa da, aktif Vitamin D3'ün, bunların dışında etkileri olduğu da bilinmektedir (Holick, 2003; Nagpal ve ark., 2005).

Vitamin D'nin kalsiyum-fosfat metabolizması dışındaki görevleri arasında, inflamasyon ve immünite mekanizmalarındaki anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkileri; hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozun kontrolü; tümör gelişimine karşı konak defansının sağlanması yer almaktadır (Vuolo ve ark., 2012)

Bireylerde D vitamini durumu, kandaki total 25(OH)D düzeyleri ölçülerek saptanmaktadır (Holick, 2009). Son yıllarda pekçok hastalığın etyopatogenezinde D vitamini düşüklüğü bir neden olarak sunulmaktadır. Tip1-DM hastalarında da D vitamini düzeylerinin düşük olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak D vitamini düşüklüğü tüm dünyada çok yaygın durumdadır (Hollick ve Chen, 2008) ve bu durum hastalıkların etyopatogenezindeki etkisinin değerlendirilmesini kısıtlamaktadır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, steroid hormonlar için kullanılan serbest hormon hipotezinin vitamin D için de kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu hipoteze göre hormonun biyolojik olarak aktif fraksiyonunu yansıtan kısım, hormonun toplam

konsantrasyonu değil serbest kısmıdır (Mendel, 1989). Bu hipotezi temel alan çalışmalarda vitamin D düzeylerinin yeterli olup olmadığını göstermek için “bioyararlanılabilir D vitamini” düzeylerinin hesaplanmasının daha doğru bir indeks olabileceği ifade edilmiştir (Aggarwal ve ark., 2016).

Bu araştırmada, Tip1-DM tanısı almış ve henüz tedaviye başlanmamış hastalarda serbest ve bioyararlanılabilir D vitamin düzeyleri ölçülerek bu düzeylerin D vitamini eksikliğini daha iyi yansıtıp yansıtmayacağı ve hastalık etyopatogenezindeki olası ilişkisi değerlendirilmek istenmiştir.



2.GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus, tüm dünyada pandemi şeklinde görülen ve insülin salınımı, insülin etkisi veya her ikisinin bozukluğu sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalıklar grubudur. Tip 1 ve 2 diabet olmak üzere iki farklı grubu bulunmaktadır. Tip2-DM tüm diabet olgularının %75-95'ini oluştururken, Tip1-DM daha az görülmektedir (%10-15). Bu çalışmada Tip1-DM üzerinde durulacak ve sadece D vitamininin etkileri anlatılırken D vitamini- Tip2-DM ilişkisinden bahsedilecektir.

2.1.Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip1-DM, genellikle çocukları etkileyen kronik ve ciddi bir hastalıktır. İnsülin üreten pankreatik beta hücrelerinin otoimmün tahribatı sonucu oluşan insülin eksikliği temel nedeni oluşturur (Bach, 1994). İnsülin, fizyolojik olarak yemeklerden sonra kanda artan glukoz seviyelerine yanıt olarak pankreas beta hücrelerinden salınır. Bu hormon, glukozun hücrelere girmesini mümkün kılar ve kan glukoz seviyesinde azalmaya yol açar. Tip1-DM tanısı sırasında, pankreas beta hücrelerinin çoğu immün sistem tarafından tahrip edildiği için insülin eksikliği ortaya çıkar ve kan glukoz seviyeleri yüksek kalır (Agardh ve ark., 1992). Sık idrara çıkma, susuzluk, yorgunluk ve kilo kaybı gibi semptomlar ortaya çıkar. Ciddi insülin eksikliğinde keton cisimleri oluşumu ve asidoz gelişmesi söz konusu olup; bulantı, mide ağrısı, hiperventilasyon, bilinç bulanıklığı gelişebilir ve diabetik koma da, tehlikeli bir akut komplikasyon olarak ortaya çıkabilir. Oldukça yaygın olarak, Tip1-DM tedavisi sırasında hastalarda, diğer bir akut komplikasyon olan hipoglisemi de görülebilmektedir. Tip1-DM hastalarında kronik olarak, retinopati, nefropati, nöropati ve ateroskleroz gibi komplikasyonlar da ortaya çıkabilir (Agardh ve ark., 1992).

Kabul edilebilir yaşam kalitesi, insülin tedavisi ile elde edilebilir, ancak hastanın pankreasından azda olsa salgılanan insülinin korunması akut ve kronik ciddi komplikasyonların oluşumunu önleyebilir. Bu nedenle pankreastaki hücre yıkımının önlenmesi ve böylece endojen insülinin korunması Tip1-DM tedavisinin önemli bir hedefidir. Salgılanan rezidü insülinin korunması ile ilgili yapılan klinik çalışmalar mevcut olup bu çalışmalar sonucunda onaylanmış immün sistem müdahaleleri hatta Tip1-DM'nin önlenmesi söz konusu olabilir.

2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Tip1-DM, tüm diabet hastalarının %10-15'ini oluşturur. Tip 1 diabet, tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte esas olarak çocukluk çağının (1-18 yaş) hastalığıdır ve yaşamın ilk 6 ayında nadirdir. Başlangıç yaşı değişken olmakla birlikte, ilki 5-7 yaşında (okul çocukluğu döneminin başlaması ve enfeksiyöz ajanlarla temasın daha fazla olması), ikincisi pubertal dönemde (10-14 yaş) (gonadal steroidlerin, büyüme hormonu ve emosyonel streslerin artması) olmak üzere görülme sıklığı artmaktadır (Becker, 1996; Özalp ve Tuncer,1997; Arslanian ve Drash 1994).

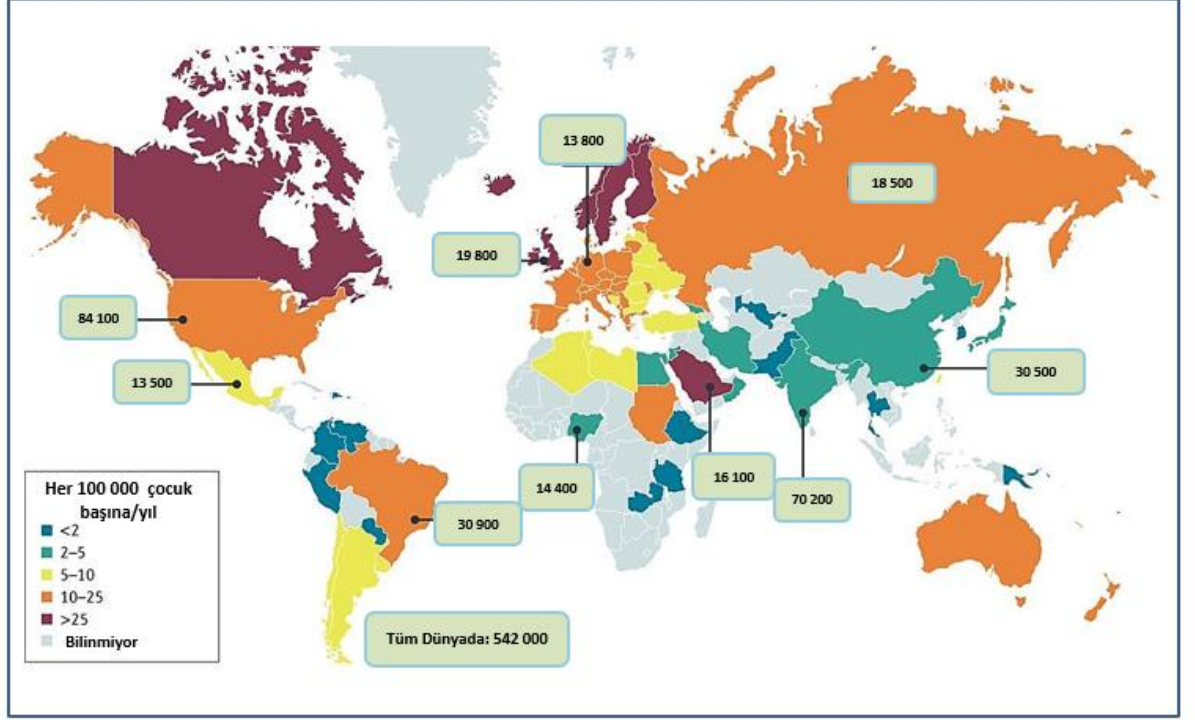
Hastalık hemen hemen tüm toplumlarda görülmektedir. Bununla birlikte, Tip1-DM insidansı gerek topluluklar arasında, gerekse aynı topluluk içinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi nedeniyle bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir (Haller ve ark., 2005).

Genel olarak, coğrafi enlem arttıkça riskte artış eğilimi görünmektedir (ekvatora uzaklık) (Rosenbauer ve ark., 1999). Sosyoekonomik düzey ile belirgin bir birliktelik bulunamamıştır, ancak göçmenlerin, göç ettikleri ülkelerin epidemiyolojik özelliklerini kazandıkları gözlenmiştir. Bununla birlikte, benzer enlem komşu alanlar arasında insidansda meydana geniş varyasyonlar, hastalığın gelişimine katkıda bulunan diğer risk faktörlerin varlığını da düşündürmekte ve Tip1-DM patogenezindeki karmaşıklığı göstermektedir (Warram ve ark., 1994).

Tip1-DM'nin insidansının en yüksek olduğu yerler Finlandiya ve Sardunya'dır (15 yaşından küçük 100.000 çocuk başına 37 ila 65) (Harjutsalo ve ark., 2013). Bu ülkelerdeki oranlar, Venezuela'nın ve Çin'in en düşük insidansa sahip kısımlarının en az 20 katıdır (100.000 çocuk başına 0.1 ila 1.9) (Weng ve ark., 2018; Silink, 2002; Plotnick ve ark., 2005).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, hispanik olmayan beyaz çocuklarda ve ergenlerde Tip1-DM insidansı yılda 100.000 başına 23.6 iken, oranlar diğer ırk veya etnik gruplarda önemli ölçüde düşüktür (Bell ve ark., 2009). Kanada'nın Newfoundland gibi bazı bölgelerindeki Tip1-DM insidansı, Amerika Birleşik Devletleri'nden (yılda 100.000 başına 36) daha yüksektir (Newhook ve ark., 2004).

Türkiye’de 1996’da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0-15 yaş arası diabet insidansı 2,52/100 000 olarak bulunmuştur (Saka, 2003). Şekil 2.1’de tüm Dünya için Tip1-DM insidansı ve prevalansı verilmiştir.



Şekil 2.7. Tüm Dünya için Tip1-DM insidansı ve prevalansı. Katsarou ve ark., 2017, Type 1 diabetes mellitus Nat. Rev. Dis. Primers doi:10.1038/nrdp.2017.16'den alınmıştır.

Pek çok otoimmün hastalıklar kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, çocukluk çağı Tip 1-DM insidansında cinsiyet farkı görünmemektedir (Dabelea ve ark., 2007).

Ancak, belirli popülasyonlarda, Tip1-DM erkeklerde daha sık olarak saptanmıştır. Örnek olarak, Avrupa kökenli daha yaşlı erkeklerde (yaş ≥ 15 ila 40 yıl) benzer yaş ve coğrafi konumdaki kadınlara oranla Tip1-DM geliştirme olasılığı daha fazladır (3:2) (Gale ve Gillespie, 2001).

Tip 1 diabete genetik yatkınlık kalıtsal olmasına rağmen, vakaların sadece %12-15'i ailevidir. Tip1-DM riski; ailede Tip 1-DM'li birinci derece akraba yoksa %0.4, annede diabet mevcutsa %2 ila 4, babada tip 1 diabet varsa %5- 8, her iki ebeveyn de Tip1-DM varsa %30'dur (Guo ve Tuomilehto, 2002; Tuomilehto ve ark 1995), ikiz olmayan kardeş Tip 1-DM'li ise %5, çift yumurta ikiz kardeş diabetli ise %8 ve tek yumurta ikiz tip 1 diabetli ise risk %50'dir (Olmos ve ark., 1988). 2002 ve 2005 yılları arasında örneklenen birkaç büyük etnik nüfusta; en yüksek insidans Afrika kökenli Amerikan

çocuklarında görülürken daha sonra sırasıyla, İspanyol kökenliler, Asya-Pasifik Adalarında ve Amerikan Kızılderilileri ardından, en düşük Latin kökenli olmayan beyaz çocuklarda görülmektedir (sırasıyla 22.6, 15.7, 13.8, 7.4, ve 2.97/100 000 çocuk yılı) (Mayer-Davis ve ark., 2009).

2017 yılı itibarıyla Dünya'da 0-15 yaş arası Tip 1 diabetlilerin sayısı >500000 olduğu ve yılda 90 000 yeni vakanın ortaya çıktığı bildirilmiştir (Katsarou ve ark., 2017).

2.1.2. Tip1 Diabetes Mellitus Etyopatogenezi

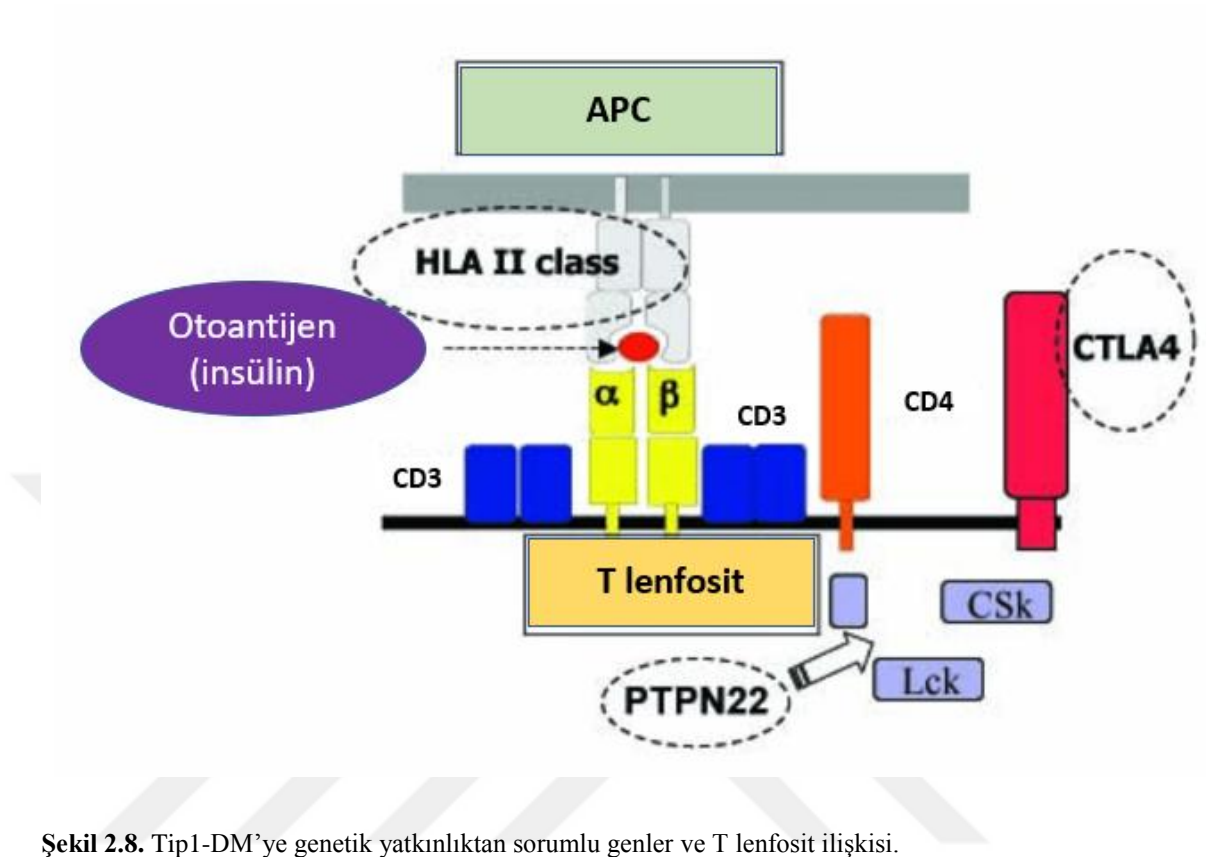
Tip1-DM'nin kesin etyopatogenezi bilinmemektedir ancak patogeneizde genetik yatkınlık, çevresel ve otoimmün mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir.

Genetik Yatkınlık: Tip1-DM olgularının oldukça büyük bir kısmında (yaklaşık %85'inde) başka aile üyelerinde Tip1-DM hastalığı bulunmaz. Ancak olguların yaklaşık %15'inde ailesel yatkınlık söz konusudur (Winter, 2007).

Tip1-DM'ye yatkınlığın kalıtımı Mendel kurallarıyla uyumlu veya tek bir gen ile ilişkili değildir. Tip1-DM çok etmenli ve poligenik bir hastalıktır. Özgül insan lökosit antijen (HLA) loküsleri ile Tip1-DM'nin ilişkisi yaklaşık 40 yıldan beri bilinmektedir. Ancak, Tip1-DM'ye genetik yatkınlık sadece HLA genleri ile sınırlı değildir. Yakın zamanda yapılan genetik çalışmalar 40'dan fazla gen bölgesinin Tip1-DM riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (van Belle ve ark., 2011).

Tip1-DM'li hastaların yaklaşık %95'i en az bir HLA-DR3 ve/veya DR4 alelini bulundurur. Genel toplumdaki yaklaşık %3 olan sıklığa kıyasla, hastaların yaklaşık %40'ı HLA-DR3 ve DR4 için heterozigottur (Winter, 2007). HLA-DR3 veya DR4'den birinin kalıtımı Tip1-DM gelişme riskini 2-3 kat artırırken, her ikisinin birlikte kalıtımı halinde rölatif risk 7-10 kat artmaktadır (Sperling ve ark., 2008) HLA bölgesi Tip1-DM'ye genetik yatkınlığın yaklaşık yarısından sorumlu olup, geri kalan kısımdan ise sayıları giderek artan farklı genlerin sorumlu olduğu ifade edilmiştir (Tip1-DM'nin poligenik yapısı nedeniyle) (Sperling ve ark., 2008). Bu farklı genlerden bazıları; insülin geni, sitotoksik T lenfosit antijeni 4'ü kodlayan gen, lenfoid protein tirozin kinaz kodlayan PTPN22 geni, interlökin (IL)-2 reseptör- α gen (IL2RA) bölgesi, interferon - α , interferon-induced helikaz 1 ve IL-10 gibi T lenfosit aktivasyonuna katılan immünregülatör molekülleri kodlayan bölgelerdir (van Belle ve

ark., 2011; Cerna, 2008; Steck ve ark., 2005 ; Barratt ve ark 2004; Kavvoura ve Ioannidis, 2005)(Şekil 2.2).



Şekil 2.8. Tip1-DM'ye genetik yakınlıktan sorumlu genler ve T lenfosit ilişkisi.

Ancak genetik yakınlığı olan her kişide diabetes oluşması söz konusu değildir. Bunun en iyi örneği tek yumurta ikizleridir. Genetik yapısı aynı olan ikizlerden birinde T1-DM varken diğerinde görülme olasılığı yalnızca %33-50'dir (Winter, 2007). Bu veri Tip1-DM oluşumunu tetikleyen farklı çevresel faktörlerin varlığına işaret eder.

Çevresel Faktörler: Tip1-DM insidansının dünya çapındaki yükselişinde enfeksiyonlar, besinler, çevre kirliliğine yol açan maddeler, doğum öncesi ortam, barsak florasındaki değişim, vitamin D yetersizliği, coğrafi bölge, vücut kütleindeki değişiklikler ve insülin direncinde artışı içeren pek çok faktörün rol oynadığına ilişkin farklı hipotezler öne sürülmektedir (Forlenza ve Rewers, 2011).

Tip1-DM kliniğinin daha çok sonbahar ve kış mevsimlerinde başlaması ile viral enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar 70 yıl öncesine kadar uzanır. Ancak bu uzun çabalara rağmen, özel bir virüs türünün etken olduğunu gösteren doğrudan bir kanıt hâlen yoktur. Bununla beraber, çalışmalar başta Koksakivirüs B4 olmak üzere enterovirüslerin T1-DM ile ilişkisini desteklemektedir (van Belle ve ark., 2011).

Bağırsağın bakteri bileşiminin Tip1-DM gelişimini etkileyen önemli bir değişken olduğu uzun zamandır kabul edilmiştir. Kemirgenlerde bağırsağın patojen içermemesi durumunda veya antibiyotik verilmesi üzerine diabetin uyarıldığı veya şiddetlendiğine dair doğrudan kanıtlar vardır (Bach, 2002).

Muhtemelen bağırsaktaki karmaşık mikrobik denge bozulduğunda otoimmün reaksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Bağırsak duvarının lümen bakterilerini immün sistemden ayıran düzgün bir bariyer oluşturma kapasitesinin hasta ve kontrollerde aynı olmadığı görülmektedir. Tip1-DM hastalarının bağırsağında subklinik immün etkinlik ve Treg alt grup bozukluğu olduğuna ilişkin kanıt vardır. Ayrıca probiyotikler ve antibiyotiklerin bağırsak mikroflorasının dengesini değiştirerek Tip1-DM gelişimini ya tolerans kazanma ya da kaybetme yönünde etkileyebileceği ifade edilmektedir (van Belle ve ark., 2011).

Gastrointestinal yol yabancı antijenlerin vücuda giriş yaptığı olasılıkla ana sistemdir. Virüs ve bakteri enfeksiyonları yanı sıra mukoza bağışıklık sistemindeki fizyolojik yanıtları bozabilen başka pek çok madde vardır ki, bunlar arasında yer alan besin proteinleri Tip1-DM’de etken faktör olarak ayrıntılı incelenmiştir. Özellikle inek sütü albümini ile adacık proteini ICA 69 arasındaki yapı benzerliği ve bu moleküllere karşı serum antikorlarının çapraz reaksiyon vermesi nedeniyle inek sütünün adacık otoimmünitesini uyardığı öne sürülmüştür (Karjalainen ve ark., 1992). Kısa süreli anne sütü alınması, besin olarak buğdaydaki glutenin alınmasına başlama zamanı ve yüksek miktarlarda nitrat alınması Tip1-DM için diyetdeki tetikleyici faktörler olarak kabul edilir (Sadauskaite-Kuehne ve ark., 2004). Bazı besin öğeleri Tip1-DM gelişimini artırırken, birçok çalışma D vitaminin Tip1-DM’de koruyucu özelliklerine işaret eder. Aşağıda bu konu anlatılmıştır

Otoimmün mekanizmalar: Tip 1 diabet pankreas beta hücrelerini seçici olarak yok eden hücre aracılı otoimmün sürecin sonucudur. Sitotoksik (CD8+) T hücreleri ve makrofajlar beta hücre nekrozundan sorumludur. Yardımcı (CD4+) T (T helper 1 ve 2 [Th1 ve Th2]) hücreleri de süreçte rol oynar. Th1 CD4+T lenfositler pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücre antijenlerine karşı reaktif olduklarında, bu hücrelerin salgıladığı sitokinler tarafından aktive edilen makrofajlar beta hücrelerinde hasara neden olurlar. Mekanizma olarak, beta hücre yıkımı sitotoksik CD8 T hücrelerinin perforin ve granzim içeren sitolitik granüllerini serbestlemesi veya Fas ve

Fas ligandı bağımlı etkileşimler (apoptozis) yoluyla beta hücrelerinin direkt parçalanması şeklinde gerçekleşmektedir Pankreas langerhans adacıklarında lenfosit infiltrasyonu ve hücre nekrozunun ortaya çıktığı bu duruma insülitis adı verilmektedir (van Belle ve ark., 2011).

Adacık hücre otoimmüitesi hayatın çok erken aşamasında başlar. Doğum öncesi de başlayabildiği bildirilmiştir.

Süregelen otoimmün yanıtın ilk saptanabilen işareti serumda otoantikörlerin pozitifleşmesidir. B hücreleri tarafından özellikle dört adacık otoantijenine karşı otoantikör üretilir. Bu otoantijenler tirozin fosfataz membran protein ailesinin üyesi insülinoma asosiye antijen- 2 (IA2, ICA512), insülin (mikro IAA veya mIAA), glutamik asit dekarboksilaz 65 (GAD65) ve çinko taşıyıcısı-8'dir (zinc transporter 8) (Barker, 2006; Jaeger ve ark., 1999).

2.1.3. Tip 1 Diabetes Mellitusun Klinik Evreleri

Diabetik hastalar hastalığın gelişimi sırasında birçok aşamadan geçerler (Şekil 3). Genel olarak değerlendirildiğinde Tip1-DM klinik olarak beş evreye ayrılabilir (Bennet ve Knowler, 2005).

1. Preklinik Evre: Tip 1-DM ile ilişkili HLA ve/veya diğer allelleri içeren kişilerde tetikleyici çevresel faktörlerin etkisi ile beta hücrelerine karşı otoimmün reaksiyonların başlamasından klinik semptomların ortaya çıkmasına kadar olan süre preklinik evre olarak adlandırılmaktadır. Bu evredeki bireyin herhangi bir yakınması yoktur. Bu evre asemptomatiktir. Preklinik evrede tanı için önemli kriterler; genetik riskin varlığı, humoral otoimmüitenin belirteçlerinin olması ve intravenöz glukozla uyarılmış erken faz insülin salgısının bozulmuş olmasıdır. Beta hücrelerine yönelik dolaşımdaki antikörler Tip1-DM'nin asemptomatik olduğu preklinik evrede saptanabilir (Eisenbarth, 2005; Günöz 2010; Yılmaz, 2009; Satman ve Gürol, 2003; Masharani ve German, 2011).

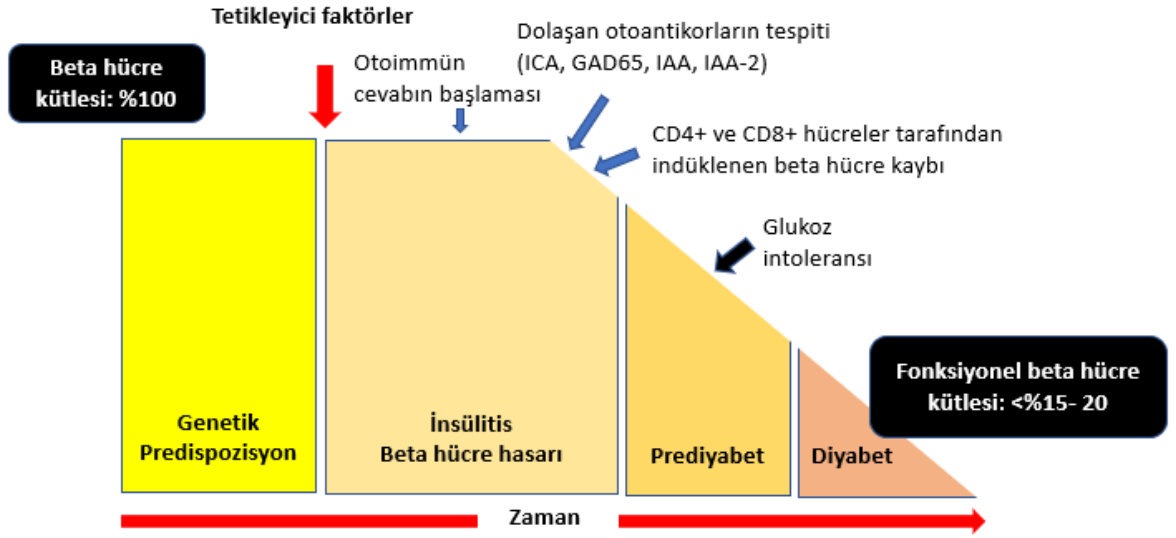
2. Erken Klinik Evre: Tip 1 diabette hiperglisemi ve klinik semptomların başladığı ancak beta hücre rezervinin bir miktar olduğu evredir. Erken klinik evrede hastalara tanı konulması için, kan şekeri yüksekliği ve idrarda glukozunun pozitif olması yeterlidir. Bu evrede beta hücre rezervi çok azalmıştır. Ancak tam anlamıyla

tükenmemiştir (Eisenbarth, 2005; Günöz 2010; Yılmaz, 2009; Satman ve Gürol, 2003; Masharani ve German, 2011).

3. Remisyon Evresi: Tip1-DM'nin tanı ve tedavisini takiben hastaların bir kısmında görülen, ekzojen insülin ihtiyacının azaldığı ve hastanın endojen insülini ile glisemi regülasyonunun sağlandığı evredir. Balayı dönemi olarak ta bilinir. Otoimmün yıkımdan geriye kalan hücrelerin tedaviyi takiben kendilerini yenilemeleri ve araya giren insülin ihtiyacını artıran faktörlerin tedavi edilmesi ile endojen insülinin yeterli hale gelmesi söz konusudur. Bu dönem bir- iki hafta gibi çok kısa olabileceği gibi birkaç yıla kadar da uzayabilir (Eisenbarth, 2005; Günöz 2010; Yılmaz, 2009; Satman ve Gürol, 2003; Masharani ve German, 2011).

4. Klinik Evre: Klinik semptomların tam olarak yerleştiği ve beta hücre rezervinin çok azaldığı evredir. İnsülin ve C-peptit düzeyleri çok azalmıştır. Bu evrede genelde oto antikorlar azalır ve hiperglisemi, ketoasidoz veya hipoglisemi atakları görülebilir. Ayrıca bu evre, kronik komplikasyonların artık yavaş yavaş başladığı evredir (Eisenbarth, 2005; Günöz 2010; Yılmaz, 2009; Satman ve Gürol, 2003; Masharani ve German, 2011).

5. İleri Klinik Komplikasyonlu Evre: Kronik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ortaya çıktığı evredir. Bu evrede glisemik kontrol genelde zordur. Gün içerisinde hiperglisemi ve hipoglisemi atakları görülebilir. Hastaların yoğun insülin tedavisi almaları gereken bir evredir (Eisenbarth, 2005; Günöz 2010; Yılmaz, 2009; Satman ve Gürol, 2003; Masharani ve German, 2011).



Şekil 2.9. Tip1-DM gelişim süreci

2.1.4. Tip 1 Diabetes Mellitus Tanısı

Tip1-DM'nin tanısı klasik semptomlar ve biyokimyasal bulgularla konulur. Tip1-DM'de semptomlar çok hızlı bir şekilde başlar ve ani kilo kaybı, poliüri olarak tanımlanan idrar miktarında artış, çok su içme (polidipsi) gibi şikâyetler nedeniyle hastalar hastaneye başvururlar (Özkan ve Uğur, 2012).

Tip 1 Diabet Tanı Kriterleri

Çocuklarda Tip1-DM'nin ilerlemesi genellikle hızlıdır ve tanı genellikle bir veya daha fazla diabetik semptom ve plazma glukoz düzeylerindeki yükseklik gösterilerek konulmaktadır. Çocuklar şiddetli semptomlar ile hastaneye başvururlar ve bu yüzden genelde açlık değil o andaki glukoz (nonfasting) ölçülerek tanı alırlar. Bu nonfasting glukoz düzeyi genellikle >12 mmol/l (>216 mg/dl) olarak bulunur. Nadiren, açlık plazma glukozu ile tanı konulur bunun için plazma glukozunun > 7.0 mmol/l (>126 mg/dl) olması beklenir (WHO, 2006). Klinik semptomu olmayan veya glukoz düzeylerinde beklenen artışları olmayan hastalarda OGTT yapılması önerilir. Bu testin uygulamasından sonra 2. saat plazma glukozunun ≥ 11.1 mmol/l (>200 mg/dl) olması tanı için yeterlidir (WHO, 2006). Aşağıda Tip 1-DM için tanı kriterleri verilmiştir

- Açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dl olması veya
- 1,75 gr/kg ya da maksimum 75gr glukoz yüklenerek yapılan OGTT'de 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması veya
- Rasgele plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olması ve diabetin klasik semptomlarının bulunması (poliüri, polidipsi, noktüri, enuresis, kilo kaybı, polifaji varlığında)
- HbA1c'nin: $> \%6,5$ olması (Tip1-DM tanısında tek başına HbA1c'nin tanısal değeri tartışmalıdır) (American Diabetes Association, 2018; Özkan ve Uğur, 2012).

2.2.D Vitaminine Bakış

D vitamini, hem hayvansal (kolekalsiferol=vitamin D3) hem de bitkisel kaynaklı (ergokalsiferol =vitamin D2) olabilen, yağda çözünen bir vitamin olarak adlandırılmış olsa da temelde bir vitaminden daha çok bir hormon olan yapıdır (Holick, 2006a).

2.2.1.Vitamin D Sentezi ve Metabolizması

D vitamini olarak bilinen yağda çözünebilen sekosteroid grubu, temel barsakta fosfat, magnezyum ve kalsiyum emiliminin artmasından, böbreklerden kalsiyum ve fosfatın geri alınmasından sorumludur (Christakos ve ark., 2011)

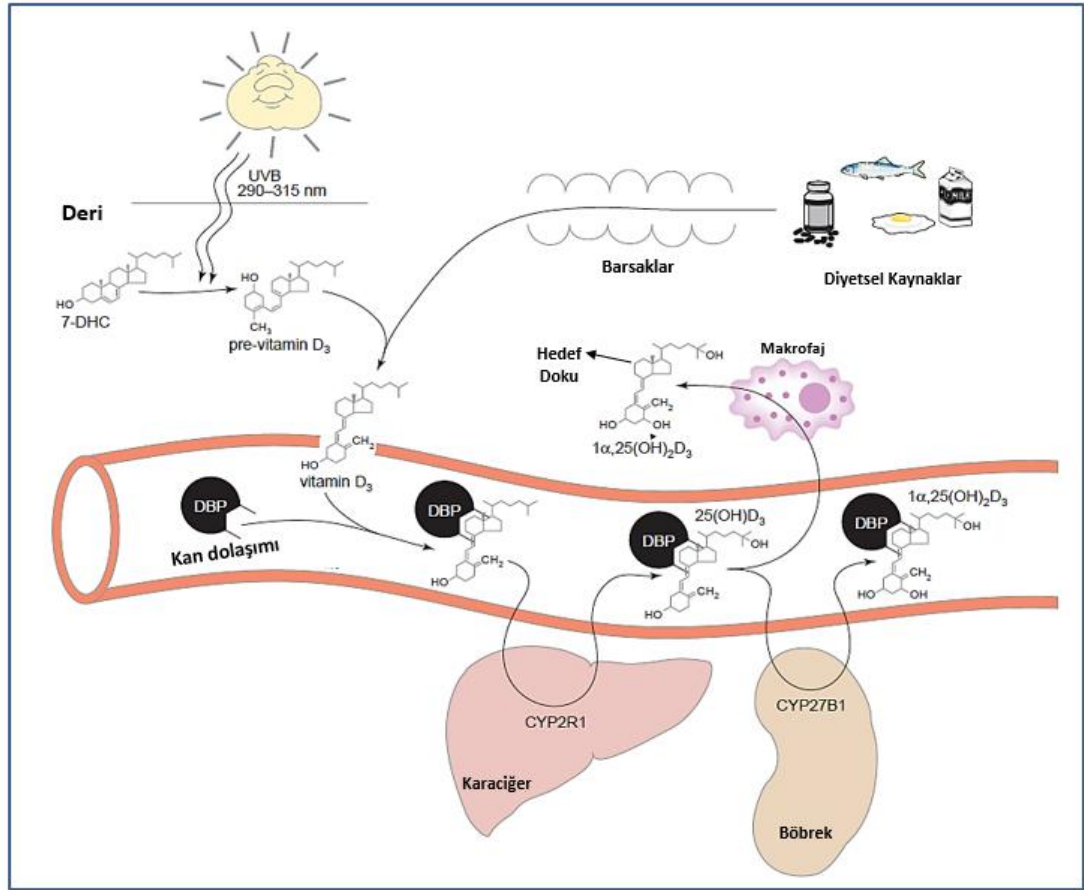
D Vitamini Edinilmesi ve Sentezi:

D Vitamini edinmenin iki farklı yolu vardır: ciltte güneş ışığına maruz kalarak sentez edilmesi ve diyet ile dışarıdan alınması. D vitamini ciltte güneş ışığına maruz kalarak ortaya çıkabildiği için bu anlamda benzersiz bir yapıdır (Lips ve ark., 2006; Nair ve Maseeh, 2012).

İnsanlarda D vitamininin iki şekli bulunur. Bunlar vitamin D2 (ergokalsiferol, 25(OH)D2) ve vitamin D3 (kolekalsiferol, 25(OH)D3)'dür (Holick, 2006a). D2 yan zincirde C22 ve C23 arasında bir çift bağ ve C24'te bir metil grubu olması ile D3'ten farklıdır.

Vitamin D3, deride güneş ışınları ile 7- dehidrokolesterol'den sentez edilir. Dalga boyu 290-315 arasındaki ultraviyole B güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce pre-vitamin D3'e dönüştürülür. Daha sonra izomerizasyon ile pre-vitamin D3'den vitamin D3 oluşur. İnsanlarda doğal form olarak kabul edilen D3 vitamini üretilebilirken, D2 üretilemez. Yağlı balıklarda (somon, uskumru, ringa gibi) da üretilen D3 vitamindir. Vitamin D2 ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması sonucu oluşur. Deride sentez

edilen ve besinlerle alınan D3 ve D2 barsaklarda şilomikronların yapısına katılarak lenfatik sisteme dahil edilir ve dolaşıma verilir. Bu iki D vitamin formu henüz inaktif durumdadır. Aktif hale geçebilmeleri için karaciğer ve böbrekte yapılarına hidroksil grubu eklenmesi gerekmektedir. İnaktif haldeki D2 ve D3 vitaminleri önce karaciğerde 25. pozisyonuna bir hidroksil grubu eklenerek 25-hidroksi vitamin D2 [25(OH)D2] ve 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D3]'e dönüştürülürler. Ardından karaciğerde sentez edilen 25(OH)D, D vitamini bağlayıcı proteine (DBP) bağlanarak böbrek dokusuna taşınır. Renal tübül hücrelerinin mitokondrilerinde, 25(OH)D vitamininin birinci pozisyonuna sitokrom P450 enzim sisteminin üyesi olan 1 α -hidroksilaz enzimi aracılığıyla bir hidroksil grubu daha eklenerek aktif D vitamini olan 1,25(OH)₂D₃'ün oluşumu gerçekleştirilmiş olur (Şekil 2.4.) (Nair ve Maseeh, 2012).

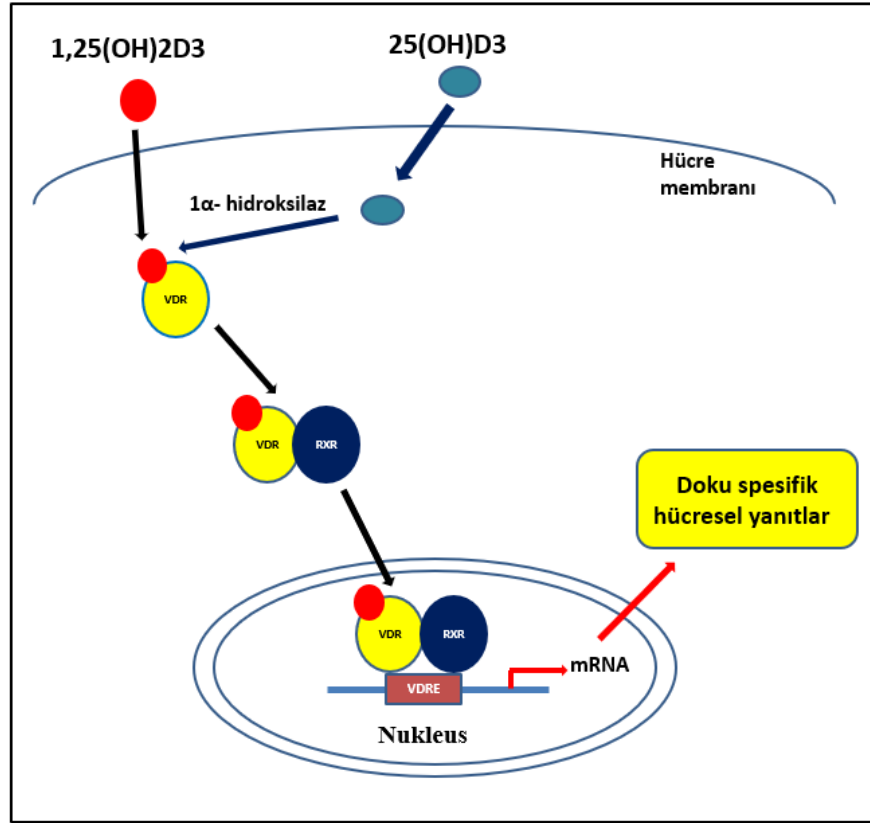


Şekil 2.10. D Vitamini edinilmesi ve sentezi (Mathieu ve Badenhoop, 2005)'den alınmıştır.

2.2.2.D Vitaminin Etki Mekanizması

Aktif form olan 1,25(OH)₂D₃ hedef hücre membranını geçtikten sonra etkilerini, 50-60 kDa'lık bir sellüler polipeptid olup nükleer bir reseptör olarak etki gösteren vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak yapar. VDR ve 1,25(OH)₂D₃ kompleksi, retinoik asit X-reseptörüne bağlanarak bir heterodimer oluşturur (Dusso ve ark., 2005; Özkan ve

Döneray, 2011). Bu heterodimer (ligand-VDR-RXR kompleksi) yapının DNA'daki vitamin D'ye yanıt veren elemanlar (vitamin D responsive elements=VDRE) bölgesine bağlanması ile de vitamin D aracılı etkiler ortaya çıkmaya başlar (Özkan ve Döneray, 2011) VDRE'ler vitamin D ilişkili genlerin promotor bölgesindedir. Sonuç olarak; aktif D vitamini olan 1,25(OH)2D-DVR-RXR-VDRE etkileşimi sonucunda transkripsiyon ve translasyon işlemlerinin ardından hedef peptid/protein sentezi gerçekleşir ve sentezi gerçekleştiren bu proteinlerin hedef hücrelerinde etkileri gözlenir, bu etkiye D vitamininin genomik etkileri denir (Şekil 2.5).



Şekil 2.11. D vitamininin genomik etki mekanizması

VDR; immün sistemde (T ve B hücreleri, makrofajlar, monositler); pankreas, beyin, hipofiz, tiroid ve paratiroid bezleri, adrenal korteks gibi endokrin sistemde ve üreme sisteminde olmak üzere çok sayıda dokuda mevcut olan bir reseptördür (Çağlayan ve Katlan, 2017). VDR aktivasyonunun, doğrudan ve / veya dolaylı olarak düzenleyebileceği çok sayıda gen (toplam insan genomunun %0,5–5'i yaklaşık 100-1250 gen) olduğu tahmin edilmektedir (Holick, 2008; Zhang ve Ho, 2011).

Şu ana kadar iki yüz doksan bir gen ve 80 farklı metabolik yolak üzerine VDR'nin etkisi gösterilmiştir. Bunlardan en bilinenleri aktif D vitamini genomik olarak; osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein ve 24-hidroksilaz enziminin sentezini arttırırken, IL-2 ve IL-12 sentezini sağlayan genlerin transkripsiyonunu azaltmasıdır.

1980'lerin ortalarında D vitamininin bazı etkilerinin genomik seviyedeki etki ile oluşamayacak kadar hızlı geliştiği ifade edilmiş ve son yıllarda da D vitamininin genomik etkileri yanında non-genomik (genler üzerinden olmayan) etkileri olduğu da gösterilmiştir. D vitamini plazma membranındaki VDR reseptörlerine bağlandığında fosfolipaz A2, fosfolipaz C veya fosfatidilinositol-3 kinaz gibi enzimlerin aktif hale gelmesini sağlar bunlara bağlı olarak hızlı bir şekilde oluşan Ca^{2+} , siklik AMP, yağ asitleri ve/veya fosfatidilinozitol 3,4,5 trifosfat gibi mesajcı moleküller bazı protein kinazların (protein kinaz A, mitojen-aktive protein kinazlar, protein kinaz C ve Ca^{2+} -kalmodulin kinaz gibi) aktivasyonunu gerçekleştirir, bunların yanında kalsiyum ve klor kanallarının açılması da söz konusu olur ve tüm bunların bir araya gelmesi ile D vitamininin non-genomik etkileri ortaya çıkar (Hii ve Ferrante, 2016). Non- genomik hücre yüzeyindeki etki reseptörleri tüm dokularda eksprese olurlar ve bu reseptörler iskelet dışı D vitamini işlevinden sorumludurlar. Non-genomik yolağın daha çok düz kas, kalp kası, bağırsak hücreleri, monositler ve pankreas beta hücrelerinde aktif olarak çalıştığı bildirilmiştir. Bu yolağın özellikle otoimmün zeminde oluşan (psöriazis, tip I diabetes, romatoid artrit, Crohn hastalığı, multipl skleroz v.b.) hastalıklar yanında, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanserlerin gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Hii ve Ferrante, 2016; Bringhurst ve ark., 2003).

2.2.3.D Vitamini Bağlayıcı Protein (DBP) ve Serbest 25 OH Vitamin D3

DBP, esas olarak karaciğer tarafından sentezlenen 458 amino asitten oluşan bir polimorfik serum proteindir (White ve Cooke, 2000), sentezi östrojene bağlıdır (Speeckaert ve ark., 2006).

Yaklaşık 130 varyant DBP alleli vardır, ancak, insanlarda en fazla görülen üç DBP polimorfizmi, GC1F, GC1S ve GC2 'dir (Braun ve ark., 1992). Bunlarla üç homozigot (Gc1F/Gc1F, Gc1S/Gc1S ve Gc2/Gc2) ve üç heterozigot (Gc1F/Gc1S, Gc1F/Gc2 ve Gc1S/Gc2) fenotip ortaya çıkmaktadır (Braun ve ark., 1992).

Dolaşımdaki total 25(OH)D ve 1,25(OH)2D'nin çoğu DBP'ye, yaklaşık %10'u albümine bağlıdır ve dolaşımdaki D vitamini metabolitlerinin sadece yaklaşık binde

biri serbest formda bulunur (Chun ve ark., 2008). Dolaşımdaki D vitamini metabolitlerinin çoğunun DBP'ye bağlı olmasının nedeni, dolaşımdaki DBP konsantrasyonunun metabolitleri de dahil tüm D vitamini konsantrasyonundan 20 kat daha yüksek olması ile açıklanabilir (White ve Cooke, 2000). Buna ek olarak, hem 25(OH)D hem de 1,25(OH)2D'nin DBP için genotipik olmayan bağlanma katsayısı, albümine bağlanma katsayısından yaklaşık 1.000 kat daha fazladır ($7 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$ ve $4 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, $6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ ve $5.4 \times 10^4 \text{ M}^{-1}$ 'e kıyasla) (Bikle ve ark., 1986). Bununla birlikte, albumin dolaşımında DBP'den ($650 \text{ }\mu\text{M}$ ve $5 \text{ }\mu\text{M}$) çok daha bol bulunduğundan, D vitamini ve metabolitlerinin yaklaşık %10'u albümine (Chun ve ark., 2014) bağlanmaktadır.

Etnik gruplar arasında DBP fenotipleri arasında varyasyonlar bulunmaktadır. DBP fenotipleri, Gc1S Kafkasyalılarda, Gc1F varyantı Afrikalı Amerikalılar ve Afrikalılarda en çok bulunan tiptir (Speeckaert ve ark., 2006). Farklı DBP fenotiplerine 25(OH)D ve 1,25(OH)2D'nin afiniteleri farklıdır ($\text{Gc1F} > \text{Gc1S} > \text{Gc2}$) (Arnaud ve Constans, 1993). Bu nedenle yukarıda belirtilen genotip-spesifik olmayan bağlanma katsayısına ek olarak serum 25(OH)D'nin DBP'ye bağlanması için genotip spesifik bağlanma katsayıları belirlenmiştir (Arnaud ve Constans, 1993).

Gc1F, Gc1S ve Gc2 genotipleri için bağlanma katsayıları, homozigot DBP fenotipleri için kullanılır; bununla birlikte, heterozigot DBP fenotipleri için bağlanma katsayıları, iki kombine haplotipin bağlanma katsayılarının (Arnaud ve Constans, 1993) ortalaması olarak alınmaktadır. Bu nedenle, bu bağlanma katsayılarının doğru olup olmadığı konusunda endişeler mevcuttur.

DBP'nin en önemli işlevi, D vitamini ve metabolitlerinin dolaşımdaki konsantrasyonlarını stabilize etmek ve muhafaza etmektir (Speeckaert ve ark., 2006). Buna ek olarak, böbreklerde DBP, proksimal tübüllerdeki glomerüler filtrattan DBP-vitamin D kompleksinin reabsorpsiyonu ve endositozu yoluyla 1,25(OH)2D'nin sentezinde rol oynar (Nykjaer ve ark., 1999). Bu endositoza bir transmembran protein olan megalin aracılık eder (Chun, 2012). DBP, D vitamini için bir taşıyıcı olması yanında anti-inflamatuvar ve immün düzenleyici işlevlere de sahiptir (Anic ve ark., 2014).

"Serbest hormon hipotezi", biyolojik olarak aktif metabolitin bağlanmamış veya serbest hormon olduğunu belirtir (Chun ve ark., 2014). D vitamini için serbest hormon konsantrasyonu son derece düşüktür ve bu nedenle hem serbest hem de gevşek bir şekilde albümine bağlı olan kısmı ifade eden biyoyararlanılabilir D vitamini, biyolojik olarak aktif olan D vitamini olarak ifade edilir (Chun ve ark., 2014).

Diğer tüm D vitamini metabolitleri gibi, bağlanmamış 25(OH)D de oldukça lipofiliktir ve pasif difüzyonla hücre membranından geçişi mümkündür (Chun ve ark., 2014).

Serbest 25(OH)D konsantrasyonlarını hesaplamak için serum DBP konsantrasyonlarına ihtiyaç vardır. Serum DBP konsantrasyonları aynı bireyde zamanla stabildir (Sonderman ve ark., 2012). Bununla birlikte, karaciğer sirozunda olduğu gibi bazı hastalıklarda, sentezin etkilenmesi nedeniyle (Lai ve ark., 2015) ve nefrotik sendromda protein kaybına bağlı olarak düşük DBP konsantrasyonları söz konusudur (Speeckaert ve ark., 2006).

DBP düzeylerinin gebelik (Bouillon ve ark., 1981) ve östrojen tedavisinde (Moller ve ark., 2013) değiştiği ve her ikisinin de daha yüksek serum DBP konsantrasyonları olduğu bilinmektedir. Ayrıca, serum DBP konsantrasyonlarının DBP'yi (Moy ve ark., 2014) kodlayan gende bulunan iki SNP (rs7041 ve rs705117)'den etkilendiği gösterilmiştir.

Powe ve ark., farklı DBP fenotipleri nedeniyle Afrikalı Amerikalıların, Avrupalı Amerikalılara göre önemli ölçüde düşük DBP konsantrasyonlarına sahip olduklarını ve serum 25(OH)D konsantrasyonlarında (Powe ve ark., 2013) görülen farklılıklara rağmen, serbest 25(OH)D konsantrasyonlarının, Afrikalı Amerikalılar ile Avrupalı Amerikalılarda aynı düzeyde olduklarını göstermişlerdir. Bu bulgu, Afrikalı Amerikalıların neden daha düşük serum 25(OH)D konsantrasyonlarına rağmen, Avrupalı Amerikalılardan daha iyi kemik sağlığına sahip olduklarını ve belki de kardiyovasküler hastalıklar ve 25(OH)D konsantrasyonları arasında negatif bir ilişki bulunmadığını kısmen açıklayabilir. Dahası, Powe ve ark. serum DBP konsantrasyonlarındaki değişimin %80'inin genetik varyantlarla açıklanabileceğini gösterdi (Powe ve ark., 2013).

2.2.4.D Vitamini Durumunun Belirlenmesi

Şu anki bilgilerimiz, hastadaki D vitamini durumunu (yeterli, eksik veya fazla) anlamak için kullanılması gereken tek D vitamini formunun total 25(OH)D olması gerektiğini ifade eder (Holick, 2006a; Holick, 2006b; Bouillon, 2001; Dawson-Hughes ve ark., 2005).

25(OH)D, dolaşımdaki en stabil ve fazla bulunan D vitamini formu olup, yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır. 25(OH)D, hem diyet ile alınan D vitamini hem de güneşe maruz kalma ile üretilen D vitamininin toplamıdır (Holick, 2006a; Holick, 2006b).

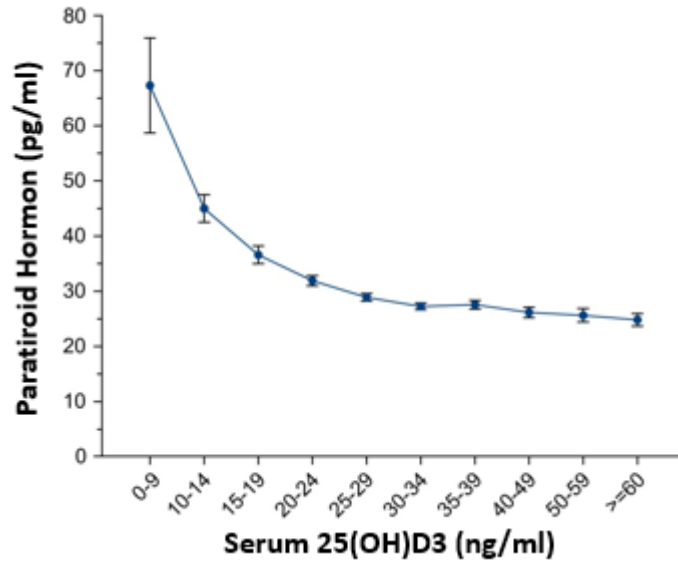
1,25(OH)2D3, D vitamininin biyolojik olarak aktif formu olmakla birlikte, D vitamini durumunu göstermek için ideal bir metabolit değildir. Bunun birkaç nedeni var. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3'ün dolaşımdaki yarı ömrü sadece 4-6 saattir. Dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 seviyeleri 25(OH)D'den bin kat daha azdır. Bir hasta D vitamini eksikliği yaşadıkça, bağırsak kalsiyum emiliminde bir azalmaya bağlı olarak kan iyonize kalsiyum düzeyi geçici olarak düşmektedir. Bu durum paratiroid bezlerindeki kalsiyum sensörleri tarafından bir sinyal olarak algılanıp, üretilmesini ve salgılanmasını arttırmaktadır (Brownve ark., 1993). PTH, bir yandan kalsiyumun böbreklerdeki tübüler reabsorpsiyonunu, diğer yandan, kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonunu artırır, bu durumda böbrekten 1,25(OH)2D3 (Holick, 2006a; Holick, 2006b; Bouillon, 2001) üretimi de artar. Bu nedenle bir hasta D vitamini eksik veya yetersiz hale geldikçe, PTH seviyelerindeki artış nedeniyle kanda normal veya yüksek 1,25(OH)2D3 seviyeleri ortaya çıkar. Bu da 1,25(OH)2D3 testini, D vitamini durumunun bir ölçüsü olarak kullanmayı engeller. Bununla birlikte, 1,25(OH)2D3 testi, kalsiyum metabolizmasında kalıtsal ve edinilmiş çeşitli hastalıkların tanısında 1,25(OH)2D3, böbrek veya ekstra renal üretimindeki değişikliklerle ilişkili olduklarından etkili bir şekilde kullanılmıştır (Holick, 2006a; Bouillon, 2001; Holick ve Garabedian, 2006).

2.2.5.D Vitamini Yetersizliği ve Eksikliğin Tanımı

Total 25(OH)D için normal aralığın ne olması gerektiği konusunda kesin bir fikir birliği yoktur. Zorluğun bir kısmı normal bir aralığın nasıl belirlendiğidir, tipik olarak referans aralıkları normal/sağlıklı olduğu düşünülen birkaç yüz gönüllüden kan alınarak yapılan analit ölçümünü ve bunun arkasından sonuçların ortalama \pm 2SD olarak verilmesini kapsar. 10 ng/ml'nin (25 nmol/L) altındaki D vitamini düzeyleri D vitamini yetersizliği olarak adlandırılır. Son zamanlarda, serum 25(OH)D'nin

suboptimal düzeylerini tanımlamak için D vitamini eksikliği terimi kullanılmaktadır. En ideal D vitamini düzeyi için alt sınırın 30 ng/ml olarak alınması önerilmektedir (Wang ve ark., 2008).

Şu anda hem Avrupa hem de ABD nüfusunun %30-50'sinin D vitamini açısından yetersiz ya da eksik olduğu ve D vitamini için önceden bildirilen 10-55ng/ml aralıklarının tamamen yetersiz olduğu kabul edilmektedir (Holick, 2006a; Holick, 2006b; Bouillon, 2001; Chapuy ve ark., 1996; Bakhtiyarova ve ark., 2006; Larsen ve ark., 2004; McKenna ve Freany, 1998). Chapuy ve ark'ları, PTH seviyelerinin bir fonksiyonu olarak serum 25(OH)D seviyelerinin nokta grafiğinin, serum 25(OH)D seviyelerinden neyin yeterli olduğu konusunda bir fikir verdiğini belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar 25(OH)D seviyeleri 30 ile 40 ng/ml arasındayken PTH seviyelerinin platolaşmaya başladığını gözlemlemişlerdir (Şekil 2.6). Benzer bir gözlem Thomas ve ark'ları (Thomas ve ark., 1998) tarafından da yapılmıştır



Şekil 2.12. Paratiroid hormon ve serum 25(OH)D3 düzeyleri arasındaki ilişkinin grafiği. (Chapuy ve ark., 1997)'den alınmıştır.

Malabanan ve ark. (Malabanan ve ark., 1998)'ları 25(OH)D düzeyleri 11 ila 25ng/mL arasında değişen sağlıklı yetişkin kişilere 8 hafta boyunca haftada bir 50,000 IU D vitamini vererek provokatif testler yapmışlar ve 8 haftanın sonunda, 25(OH)D seviyesinin ortalama olarak %100'den fazla arttığını göstermişlerdir. Deneklerin her biri için PTH seviyelerindeki değişim analizi yapılmış ve 25(OH)D'si 11 ila 15 ng/mL arasında olanlarda PTH seviyelerinde ortalama düşüşün, %35, 25(OH)D düzeyi 16 ila

19 ng/ml arasında olanlardaki PTH düşüşünün %55 oranında olduğunu tespit etmişlerdir. 25(OH)D düzeyi > 20 ng/ml olanların PTH seviyelerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığını ifade etmişlerdir. Bu nedenle, provokatif testlere dayanarak, D vitamini eksikliğinin 25(OH)D <20ng/mL olarak tanımlanması gerektiği önerilmiştir. Heaney ve ark'ları (Heaney ve ark., 2003), 25(OH)D düzeyleri ortalama 20 ng/ml olan kadınlarda barsaklardan kalsiyum emilim etkinliğini ölçmüş, daha sonra D vitamin düzeyleri ortalama 32ng/ml olacak şekilde vitamin takviyesi yapmışlar ardından tekrar barsak kalsiyum absorpsiyonunu ölçtüklerinde, bağırsak kalsiyum taşınma verimliliğinde %45-65 artış olduğunu bildirmişlerdir.

Şimdiler de tüm bu bilgiler değerlendirildiğinde, çoğu uzman D vitamini için eksiklik sınırının 25 ng/ml olması gerektiğine katılmaktadır. D vitamini yetersizliğinin ise artık 21-29 ng/ml'lik 25(OH)D olarak kabul edilmesi önerilmektedir. Dolayısı ile günümüzde 25(OH)D için tercih edilen düzey birçok uzman tarafından > 30 ng/ml (Holick, 2006a; Holick, 2006b , Bischoff-Ferrari ve ark., 2006) olarak kabul edilmektedir. Ancak çocuklarda kesin belirlenmiş sınırlar olmamakla birlikte kabul edilen total 25(OH)D düzeyleri aşağıdaki şekildedir (Misra ve ark., 2008):

- Yeterli D vitamini: ≥ 20 ng/mL (50 nmol/L)
- D vitamini yetersizliği: 15- 20 ng/mL (37.5- 50 nmol/L)
- D vitamini eksikliği: ≤ 15 ng/mL (37.5 nmol/L)

Yapılan çalışmalarda normalin üst sınırı da sorgulanmış (Holick, 2006a; Vieth, 2005; Vieth, 2004) ve 55 ng/ml'lik bir üst sınırın yetersiz olduğu görülmüştür, özellikle çok fazla güneş ışığına maruz kalan cankurtaranlar da tipik olarak D vitamin düzeyleri 100–125 ng/ml aralığında bulunmuştur (Holick, 2006a; Bouillon, 2001; Vieth, 2005). Bu yüksek D vitamin düzeylerine rağmen D vitamini toksisitesi ise rapor edilmemiştir. Literatür bilgilerine dayanarak, kan seviyeleri >150-200ng/mL'ye kadar D vitamini toksisitesi oluşmadığı düşünülmektedir (Koutkia ve ark., 2001; Adams ve Lee, 1997). 25(OH)D düzeyi >150 ng/ml olduğu durum D vitamini toksisitesi olarak tanımlanır, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve sıklıkla hiperfosfatemi ile ilişkilidir.

Tüm bu bilgilere dayanarak, günümüzde referans laboratuvarlarının çoğu 25(OH)D için normal olarak 25-100 ng/ml aralığını kullanmaktadır.

2.2.6.D vitamini eksiklik ve yetersizlik nedenleri

D vitamini yetersizliği, dünya genelinde nüfusun neredeyse %50'sini etkilemektedir. Tüm etnik köken ve yaş gruplarını da içerecek şekilde dünya çapında yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği bulunduğu ifade edilmektedir (Nair ve Maseeh, 2012).

Pandemi şeklinde olan bu D vitamini eksikliğinin nedenleri tablo 2.1'de verilmiştir (Balaubramanian ve ark., 2013; Saggese ve ark., 2015):

Tablo 2.1. D vitamini eksikliği nedenleri.

Düşük D Vitamini Sonuçları için Mekanizmalar	Mekanizmayı Oluşturan Nedenler
Diyette alım azlığı	Besinlerle yeterince D vitamini alınamaması
Cilt sentezinin azalması	Güneş kremi, cilt pigmentasyonu, yaşlanma
Absorbsiyon azalması	Kistik fibrozis, Çöliak hastalığı, gastrik bypass
Sekestrasyon artışı	Obezite
Katabolizma artışı	Antikonvülzan, steroid, antiretroviral, immünsüpresanlar
Emzirme	Anne sütünde düşük düzeyde D vitamini bulunması
Sentez azalması	Karaciğer ve renal yetmezlik
Kalıtımsal hastalıklar	Vitamin D mutasyonları
Kazanılmış hastalıklar	Tümörlere bağlı osteomalazi, hiperparatiroidi, lenfoma

2.2.7.D Vitamini, Beta Hücrelerine Etkileri ve İnsülin Direnci

Pankreatik beta hücrelerinde 1,25(OH)2D3 reseptörlerinin olması ve bu hücrelerde 1 α -hidroksilaz enziminin bulunması tip2-DM patogenezinde D vitamininin olası rolünü desteklemektedir (Bland ve ark., 2001). Hayvanlarda D vitamini eksikliğinde pankreatik insülin salgılanmasının (Norman ve ark.,1980) inhibe olduğu, insanlarda yapılan bir çalışma da ise D vitamini eksikliğinin glukoz intoleransı ve Tip2-DM (Chiu

ve ark., 2004) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. D vitamini hipovitaminozunun, insülin sekresyonunda azalmaya yol açtığı ve glukoz intoleransını tetiklediği (Cade ve Norman, 1986), D vitamini eklenmesinin ise bu anormallikleri düzenlediği farklı çalışmalarda gösterilmiştir (Tanaka ve ark., 1984).

D vitamininin beta hücre işlevlerini çeşitli şekillerde etkilediği bildirilmiştir. Aktif D vitamini formu yukarıda da belirtildiği gibi, nükleer D vitamini reseptörünü (VDR) aktive ederek etkisini gösterir. VDR'üne 1,25(OH)2D3'ye bağlanması bu D vitamini ile düzenlenen genlerin transkripsiyonuna yol açar. İnsanlarda insülin sentezi ve salgılanması üzerinde D vitamini etkisine dair kanıtlar mevcuttur ve D vitamininin insülin geni yanıt elemanı (VDRE) üzerine etki ederek insülin geninde promoter ve transkripsiyonel aktivasyonu sağladığı öne sürülmüştür (Maestro ve ark., 2003) D vitamininin beta hücreleri üzerindeki dolaylı etkisine, hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu ve kalsiyumun beta hücreleri içerisindeki akışı düzenlenmesinin de ile aracılık edilebileceği belirtilmiştir (Sergeev ve Rhoten, 1995).

D vitamininin aynı zamanda renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aracılığı ile de insülin direncini etkileyebileceği ifade edilmiştir. Anjiyotensin II'nin, vasküler doku ve iskelet kası içinde insülin etkisini inhibe edip glukoz alımında bir düşüşe yol açarak insülin direncinin oluşması/artmasına katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (Sowers, 2004). Veriler, insanlarda D vitamini-VDR kompleksinin renin aktivitesinin potansiyel bir regülatörü olduğunu ve VDR genindeki polimorfizmlerin insülin direncini etkileyerek Tip2-DM patogenezi ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir (Chiu ve ark., 2001).

2.2.8.D vitamini ve Tip 2 Diabetes Mellitus

D vitamini eksikliğinin, bireylerde tip 2 diabet eğilimini arttırdığı bilinmektedir. 40-69 yaşları arasında rastgele seçilen 524 kadın ve erkekte oluşturulan İngiliz kohort çalışması Ely'de bazal serum 25(OH)D ölçümlerinin, 10 yıllık takipte ortaya çıkan glisemi ve insülin direnci ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (Forouhi ve ark., 2008). Bu bulgular, basit bir modelde serum 25(OH)D ile tip 2 diabet riski arasında anlamlı bir ters ilişki olduğunu gösteren bir Finlandiya kohort çalışmasının sonuçlarını doğrulamaktadır.

Hemşire Sağlık Çalışması'nda, günde ortalama 800 IU'dan daha fazla D vitamini tüketen kadınların, günlük alımları 200 IU'dan daha düşük olanlara göre Tip2-DM risklerinin %33 daha düşük olduğu gösterilmiştir (Pittas ve ark., 2006).

Serum 25(OH)D ve diyabet riski arasındaki ilişkinin etnik kökene göre değişip değişmediğini belirlemek için, 6.228 kişinin değerlendirildiği Üçüncü Ulusal ve Beslenme Muayene Anketi'nden (1988-1994) elde edilen verilerin analizi yapılmış ve hispanik olmayan beyazlar ve meksikalılarda, D vitamini durumu ile diyabet arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Scragg ve ark., 2004).

Bütün bu veriler, D vitamini hipovitaminozunun bazı bireylerde glukoz intoleransında önemli bir risk faktörü olabileceğini, ancak bunun tüm popülasyonlara yayılamayacağı ifade edilmektedir. Farklı sonuçlar çıkmasının bir açıklaması olarak, farklı etnik gruplar arasındaki eşik değerdeki değişken etkiden ve belirli bir popülasyonun, D vitamini veya paratiroid hormonunun etkilerine karşı azalmış bir duyarlılığa sahip olabileceğinden söz edilebilir. Obez kız ergen Afro-Amerikalılar üzerinde yapılan kesitsel bir çalışma da, <15 ng/mL'lik 25(OH)D konsantrasyonlarının, D vitamini eksikliğinin insülin duyarlılığı üzerinde olumsuz bir etki yarattığı eşik değer olarak gösterilmiştir (Ashraf ve ark., 2009). Bir başka çalışma olarak NHANES III'e bakacak olursak 15ng/mL'nin altında serum 25(OH)D seviyesi olan ergenlerin kan glukoz seviyelerinin, 25(OH)D değerlerinin daha yüksek olduğu (> 26 ng/ml) grup ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu (OR, 2.5; %95 CI, 1.0-6.4) gösterilmiştir (Reis ve ark., 2009).

Gözlemsel çalışmaların aksine, deneysel çalışmalar D vitamini takviyesinin diyabet veya glukoz intoleransı riskini azalttığı hipotezini destekleyen kanıtlardan yoksundur. 2007'de yayınlanan bir meta-analizde (Pittas ve ark., 2007), D vitamini takviyesinin yapıldığı altı çalışmanın hiçbirinde glukoz intoleransında önemli bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların üçü kısa süreli (≤ 3 ay) ve çalışmaların ikisinde de aktif form olan 1,25-dihidroksi vitamin D'yi kullanılıyor olunması çalışmaların kısıtlılığı olarak kabul göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, bu çalışmaların birincil sonuçlarının da D vitamini desteğinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisini araştırmak olmadığı da bilinmesi gerekmektedir. Plasebo kontrollü Kadın Sağlığı Girişimi çalışması, günde 400 IU D vitamini ve 1.000 mg kalsiyum takviyesinin, yedi yıl boyunca diyabete ilerleme riskini azaltmadığı

gösterilmiş ve bu sonuç, alınan düşük bir D vitamini dozuna bağlanmıştır (de Boer ve ark., 2008).

Toplam sekiz gözlemsel ve onbir girişimsel çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede (Mitri ve ark., 2011), D vitamini durumu ile Tip2-DM insidansı ve D vitamini takviyesi ile kan glukoz düzeylerine etkisi değerlendirilmiş ve günlük >500 IU 25(OH)D alımının, günde <200 IU alanlara göre diabet riskini %13 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca 25(OH)D düzeyi >25 ng/ml olan bireylerde tip 2 diabet gelişme riskinin, 25(OH)D düzeyi <14 ng/ml olan gruptan daha düşük olduğu da bu derlemede belirtilmiştir. Başlangıçta normal glukoz tolerans düzeyine sahip bireyleri içeren sekiz farklı ve üç tanede küçük çalışmayı (Griz ve ark., 2014), içeren metaanaliz değerlendirmesinde D vitamini takviyesinin hastaların kan şekeri sonuçları üzerinde bir etkiye sahip olmadığı ifade edilmiştir.

D vitamini takviyesinin, erişkinlerde diabet riski altında olanlarda glukoz homeostazını arttırmış olup olmadığını belirlemek için hastalara 16 hafta boyunca kolekalsiferol (günde bir kez 2000 IU) veya kalsiyum karbonat (günde iki kez 400 mg) verilmiş ve kolekalsiferol takviyesi alanlarda beta hücre fonksiyonunun iyileştiği ve glike hemoglobindeki artışta ise sadece hafifletme şeklinde marjinal bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, normal serum 25(OH)D seviyelerine sahip diabetik deneklerde kolekalsiferol ile yapılan takviyenin, glisemik kontrolü iyileştirmediği de gösterilmiştir (Mitri ve ark., 2011).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, maternal D vitamininin düşük olduğu farelerin yavrularında kan glukozunun arttığı, küçük beta hücre kütlesi ve düşük insülin konsantrasyonları olduğu belirtilmiştir (Maia-Ceciliano ve ark., 2016.). Bu da gelişimsel süreçlerde yeterli D vitaminine olan ihtiyacın önemini vurgulamaktadır.

2.2.9.D vitamini ve Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip1-DM, değişmiş humoral ve hücrel bağışıklık ile ilişkili karmaşık bir otoimmün işlemde kaynaklanır. Otoimmün yanıt hem beta hücresine özgü otoantikorları hem de pankreas adacıklarına (insülit) sıızan otoreaktif patojenik CD4 ve CD8T hücrelerini içerir. Tip1-DM 'nin pre-diabetik fazı yavaş ilerleyen ve pankreas adacık β -hücresi yetmezliğine yol açan bir tarzda gerçekleşir. İlerleme aşaması ise, antijen yayılması, β -hücre proliferasyonu ve düzenleyici T (Treg) hücrelerin kaybı arasındaki etkileşime bağlı olarak ortaya çıkar (Griz ve ark., 2014).

Son birkaç yılda, yeni başlayan T1-DM de ortaya çıkan, bu değişmiş immün yanıt tepkisini durdurmak ve / veya modüle etmek için klinik çalışmalar yapılmaktadır. Hayvan ve in-vitro çalışmalardan elde edilen artan kanıtlar, 25(OH)D'nin bu immün yanıtı modüle etme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymaktadır, bununda; 1) insan aktive inflamatuvar hücrelerinde VDR'nin varlığı, 2) 25(OH)D'nin lenfosit proliferasyonunu inhibe etme yeteneği ve 3) aktifleştirilmiş makrofajların CYP27B1 ekspresyonuna sahip olarak 1,25(OH)2D üretme kabiliyetine bağlı olarak gerçekleştirildiği düşünülmektedir (Griz ve ark., 2014).

İlk çalışmalar, 25(OH)D'nin sadece lenfosit proliferasyonunu baskılamakla kalmayıp aynı zamanda Th1 / Th2 sitokin profilini de değiştirebildiğini göstermiştir, bunun da Th1 hücrel immün yanıtlarıyla ilişkili potansiyel doku hasarını sınırlamaya yardımcı olabileceği anlamına geldiği ifade edilmiştir (Provvedini ve Manolagas, 1989).

Hayvan modellerinde (çoğunlukla NOD faresi), yüksek doz 1,25(OH)2D kullanılması, efektör T hücre sayısını azaltıp, Treg hücrelerini indükleyip aynı zamanda adacık hücrelerinde kemokin üretimini azaltarak diabetes insidansını azalttığı gösterilmiştir (Gregori ve ark., 2002). Treg hücreleri efektör fonksiyonlarından ziyade baskılayıcıdır ve Treg'in farklılaşmasının 1,25 (OH) 2 D ve adaptif bağışıklığı birbirine bağlayan önemli bir mekanizma olduğu görülmektedir. İmmünsüpresif mekanizmanın muhtemelen, tolerojenik antijen sunan hücrelerin (dendritik hücreler gibi) indüklenmesi, artan IL-10 sekresyonu ve Tregler tarafından gerçekleştirilen Toll Like Reseptör 9'un ekspresyonu ile ortaya çıktığı ifade edilmiştir.

Ayrıca 1,25 (OH) 2 D'ye maruz kalmanın, MHC sınıf I moleküllerinin ekspresyonunu azaltıp, anti-apoptotik A20 proteininin ekspresyonunu indükleyerek aynı zamanda FAS ekspresyonunu (aktivasyonu düzenleyen) da azaltarak beta hücrelerini ölümden koruduğu bildirilmiştir (Riachy ve ark., 2006).

İn-vivo çalışmalarda, 1,25(OH)2D'nin normal bireylerde monositlerden İnflamatuvar sitokinlerin (IL-6, TNF-alfa, IL-8, IL-12) ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu vitamininin lenfositler tarafından sitokin üretimi üzerindeki etkisi, 25(OH)D ve bağışıklık sistemi arasında önemli bir bağlantı olabilir (Willhein ve ark., 1999). Çalışmalar, 1,25(OH)2D3'ün T hücrelerinin lenf düğümlerine migrasyonunu da inhibe ettiğini göstermiştir.

Hamilelik sırasında 25(OH)D takviyesinin insanlarda Tip1- DM riskinde azalma ile ilişkili olduğunu gösteren veriler mevcuttur. Düzenli olarak 2000IU D vitamini alan çocuklar, yaşamının ilk yılında raşitizm olduğundan şüphelenilen çocuklarla karşılaştırıldığında daha düşük Tip1- DM riski ile ilişkilendirilmiştir (sıra ile RR: 3,0 (1.0-9.0) ve RR:0,22 (0.05-0.89)) (Hyppönen ve ark., 2001). Benzer bir çalışmada da yaşamın ilk yılında D vitamini ve uzun zincirli omega-3 yağ asitleri olan eikosapentaenoik ve dokosaheksaenoik asit için önemli bir kaynak olan morina karaciğeri yağı kullanımının Tip1-DM riskini önemli ölçüde azalttığı ifade edilmiştir (Stene ve ark., 2003).

Dünya genelinde her iki yarım küreyi de içerecek şekilde 51 bölgede daha yüksek enlemlerde T1-DM insidans oranlarının daha yüksek olma eğiliminde olduğu gözlemlenirken, ultraviyole B ışınlarının T1-DM riski ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve bu durumun 25(OH)D'nin Tip1 -DM etyolojisinde rol oynadığı ihtimalini güçlendirdiği belirtilmiştir. Ek olarak, çocuk ve ergenlerde yapılan bir dizi gözlemsel çalışma diabetik olmayan bireylere kıyasla 25(OH)D eksikliğinin T1-DM prevalansı ile ilişki olduğunu göstermiştir (Hyppönen, 2010).

25(OH)D'nin diabetteki karmaşık rolünün bir başka kanıtı, 25(OH)D 'nin ilişkili olduğu genlerdeki polimorfik değişimlerin T1DM ile bağlantılı olduğunu gösteren kapsamlı genetik analizlerdir. Bazı spesifik VDR gen haplotipleri, diabete karşı koruma sağlarken, CYP27B1 genindeki polimorfizmlerin diabet duyarlılığını etkilediği gösterilmiştir (Ramos-Lopez ve ark., 2006; Bailey ve ark., 2007). CYP27B1'deki varyasyonun etiyolojik olarak T1-DM riskine katkıda bulunduğu dair kanıtlar göz önüne alındığında, D vitamini metabolizmasını kontrol eden diğer genlerin de T1-DM etyolojisinde olası adaylar olabileceği düşünülmüştür.

İki yeni klinik çalışmada, tip 1 diabet başlangıcından sonra 1,25(OH)₂ D'nin kullanılmasının beta hücre fonksiyonunun korunmasında önemli bir etkisi olmadığını gösterilmiştir (Walter ve ark., 2010; Bizzarri ve ark., 2010). Öte yandan, yeni başlayan T1-DM hastalarında yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 2000 IU 25(OH)D'nin periferik sitokin seviyeleri, Treg hücreleri ve rezidüel beta hücre fonksiyonlarının azalması üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve 18 aylık takip süresince C-peptid düzeylerinin D vitamin alan gruptaki hastaların sadece %18,7'sinde tespit edilemeyen (≤ 0.1 ng/ml) düzeylere gerilediği, plasebo grubunda

ise bu gerilemenin % 62.5'e ulaştığı (p = 0,012), uyarılmış C-Peptid düzeylerinin ise, 25(OH)D alan grubun % 6,2'sinde ve plasebo grubunun ise % 37,5'inde bu seviyeye ulaştığı gösterilmiştir (p = 0,047). Ayrıca IL-10 ve Treg hücrelerinin (CD4+ CD25+ Foxp3) D vitamin takviyesi alan grupta daha az progresif β -hücresi bozulmasına katkıda bulunmuş olabileceği de ifade edilmiştir (Gabbay ve ark., 2012).

Aktif vitamin D3 hayvan modellerinde, T-hücre farklılaşmasını modifiye, dendritik hücreleri modüle ederek ve sitokin sekresyonunu düzenleyerek, dengenin düzenleyici T hücreleri yönüne kaymasına yardımcı olarak Tip 1-DM'i önlediği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada gebelik sırasında maternal D vitamini alınmasının, doğan çocuklarda adacık hücrelerdeki otoimmünite riskinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Fronczak ve ark., 2003.)

D vitamini analogu olan Ro- 26-2198'nun prelinik aşamadaki NOD farelerde Tip 1-DM'nin oluşumunu geciktirdiği gösterilmiştir (Gregori ve ark., 2002).

3.MATERYAL ve METOD

3.1.Olguların Seçilmesi

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinolojisi Polikliniğine başvuran yaşları 1-17 yıl arasında değişen Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı almış ve insülin tedavisine henüz başlanılmamış 47 çocuk ile aynı yaş ve cinsiyette diabetes mellitus hastalığı bulunmayan ve çocuk polikliniğine kontrol amaçlı gelmiş olan 61 çocuk dahil edildi.

3.2.Dışlama Kriterleri

- <1 yaş - >17 yaş çocuklar,
- Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlar,
- Tedavi uygulanan Diabetes mellitusu veya bozulmuş açlık glukozu olanlar,
- Kemik metabolizma bozukluğu (raşitizm) olanlar veya bununla ilgili ilaç kullananlar,
- Primer hiperparatiroidisi olanlar,
- Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar,
- Hormon replasman tedavisi ve anti epileptik ilaç alanlar.

3.3.Örneklerin Alınması ve Saklanması

Pediyatrik endokrinoloji bilim dalına başvuran ve Tip 1 Diabetes Mellitus tanısı almış hastalardan ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı çocuklardan jelli biyokimya ve etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'li, hemogram tüplerine venöz kan örnekleri alındı. EDTA'lı hemogram tüplerine alınan kanlardan hastaların hemogram ölçümleri, kan alınmasını takip eden 60 dakika içinde yapıldı. Diğer jelli biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri +4°C'de 4000 rpm'de 4 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı ve bu serumlar alikuatlanarak analiz yapıncaya kadar -80°C'de saklandı.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarında; 25-hidroksi vitamin D3, 1,25 dihidroksi vitaminD3, D vitamini bağlayıcı protein, albümin, interlökin 2, CRP ve hemogram testleri çalışıldı.

Hastalara ait HbA1c ve glukoz düzeyleri hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak elde edildi.

Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından **TYL-2017-2767** numara ile kabul edilen çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (**Karar No:250, Tarih:26.04.2017**) onaylanmıştır (**Ek-1**). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan/yakınlarından imzalı hasta onam formu alınmıştır. Bu aydınlatılmış onam formu **Ek-2**'de gösterilmiştir.

3.4.Biyokimyasal lmler

CRP düzeyi lm: Serum örneklerinde, lateksi artırılmış immnotrbidimetrik yöntem ile Siemens Advia Chemistry XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 0.003 mg/dL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.1'de gösterildi.

Tablo 3.1. CRP kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (mg/dL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)	Toplam CV (%)
0.514	0.6	0.8	1.6
9.87	0.3	1.0	1.1

Albumin düzeyi lm: Serum örneklerinde, bromokrezol yeşili kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile Siemens Advia Chemistry XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kitin sensitivitesi: 1 g/dL, linearite sınırları: 1-6 g/dL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.2'de gösterildi.

Tablo 3.2. Albumin kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (g/dL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)
2.3	1.8	0.6
3.6	0.8	0.6

Glukoz Düzeyi: Serum örneklerinde, glukoz oksidaz peroksidaz yöntemi ile enzimatik spektrofotometrik olarak Siemens Advia Chemistry XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 6 mg/dL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.3'de gösterildi.

Tablo 3.3. Glukoz kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (mg/dL)	İntra-assay CV (%)	Toplam CV (%)
95	1.1	2.2
308	1.1	1.6

HbA1c Düzeyi: Tam kan örneklerinde, turbidimetrik immüno-inhibisyon yöntemi kullanılarak Siemens Dimension RXL cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.4’de gösterildi.

Tablo 3.4. HbA1c kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (%)	İntra-assay CV (%)	Toplam CV (%)
5.4	1.9	2.0
8.2	1.6	1.6

Hemogram ölçümleri: Siemens ADVIA 21210i cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany) yapıldı.

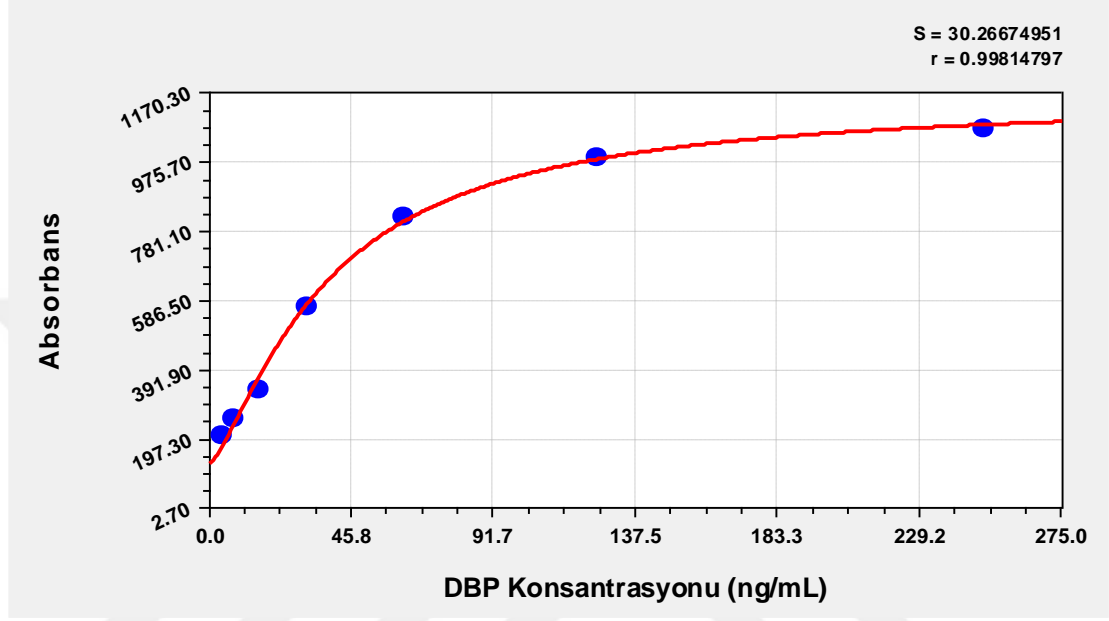
25(OH) Vitamin D3 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde kemilüminesans immünassay yöntemi ile Siemens Centaur XP cihazı ile ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 4.2 ng/mL idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.5’de gösterildi.

Tablo 3.5. 25(OH) Vitamin D3 kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Ortalama kontrol düzeyi (ng/mL)	İntra-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)
17.2	5.3	9.9
46.1	3.9	6.1

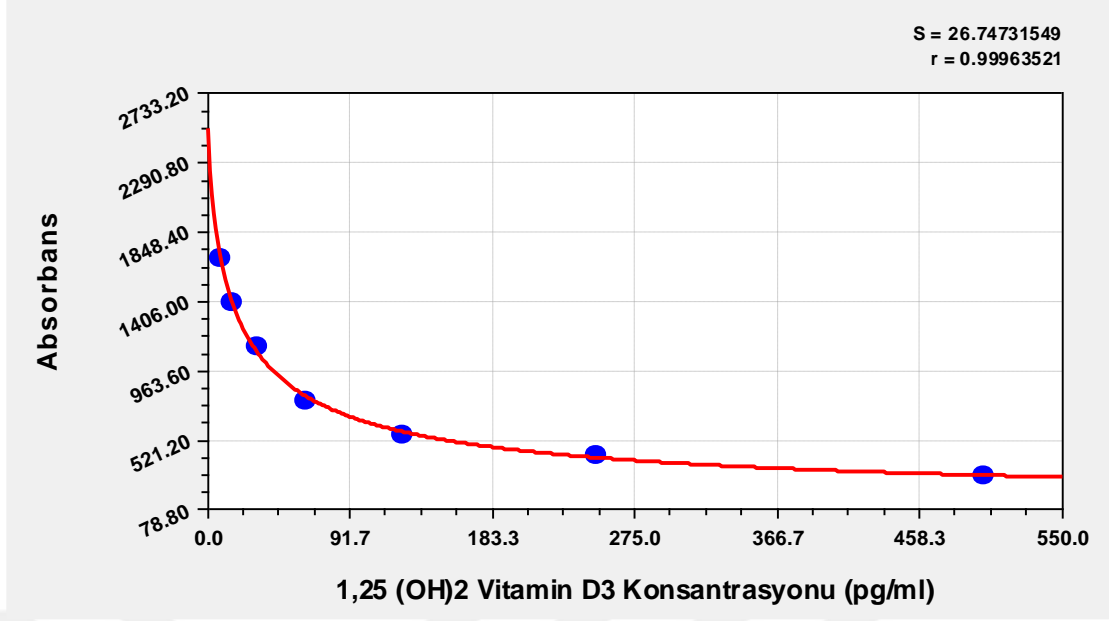
Vitamin D Bağlayıcı (DBP) Protein düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde Elabscience marka kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no: E-EL-

H1604). Kite ait intra-assay CV: % 5.79 (kontrol değeri: 12.1 ng/mL) ve % 4.15 (kontrol değeri: 91.12 ng/mL), inter-assay CV: % 5.73 (kontrol değeri: 12.04 ng/mL) ve % 5.41 (kontrol değeri: 95.55 ng/mL) idi. Kitin sensitivitesi: 2.35 ng/mL, linearite (ölçüm) sınırları: 3.91-250 ng/mL ve kite ait recovery değeri: % 87-98 idi. Kit kullanılacağı zamana kadar buzdolabında 2-8°C’de saklandı.



Şekil 3.4. Vitamin D Bağlayıcı (DBP) Protein ELISA kiti standart grafiği.

1,25 Dihidroksi Vitamin D3 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde Elabscience marka kit (Elabscience Biotechnology Co., Ltd) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbend Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no: E-EL-0016). Kite ait intra-assay CV: % 5.47 (kontrol değeri: 26.85 pg/mL) ve % 4.75 (kontrol değeri: 171.01 pg/mL), inter-assay CV: % 5.1 (kontrol değeri: 25.28 pg/mL) ve % 3.18 (kontrol değeri: 154.82 pg/mL) idi. Kitin sensitivitesi: 4.69 pg/mL, linearite (ölçüm) sınırları: 7.81-500 pg/mL ve kite ait recovery değeri: % 92-105 idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C’de saklandı.

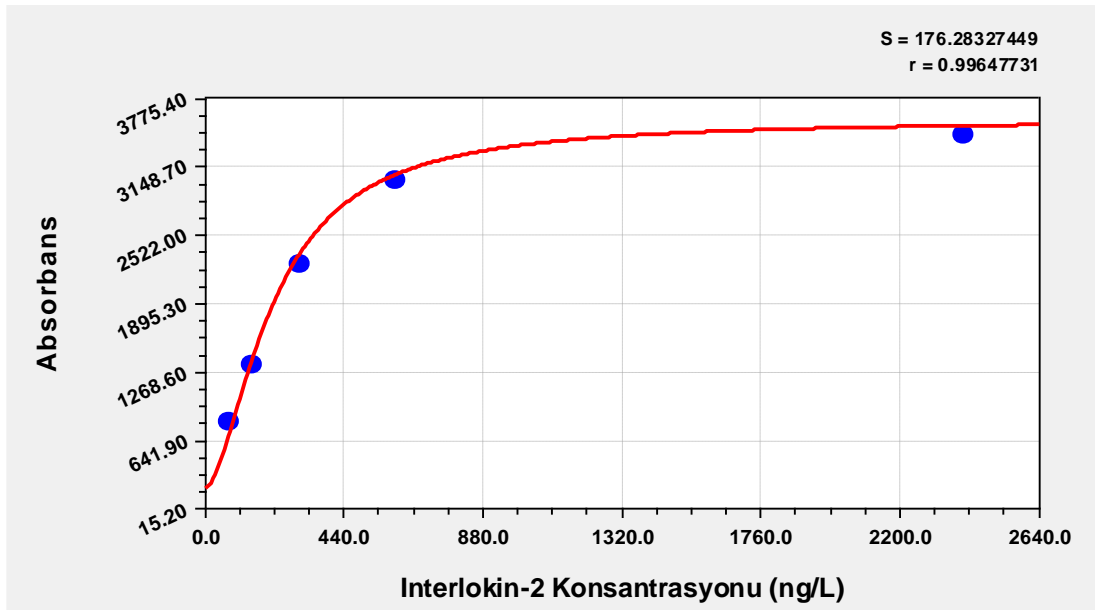


Şekil 3.5. 1,25 (OH)2 Vitamin D3 ELISA kiti standart grafiği.

İnterlökin 2 düzeyi ölçümü:

Serum örneklerinde YLbiont marka kit (YLbiont, Shanghai) kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbend Assay) yöntemi ile çalışıldı (Katolog no: YLA0679HU). Kite ait intra-assay CV: <% 8, inter-assay CV: <% 10 idi.

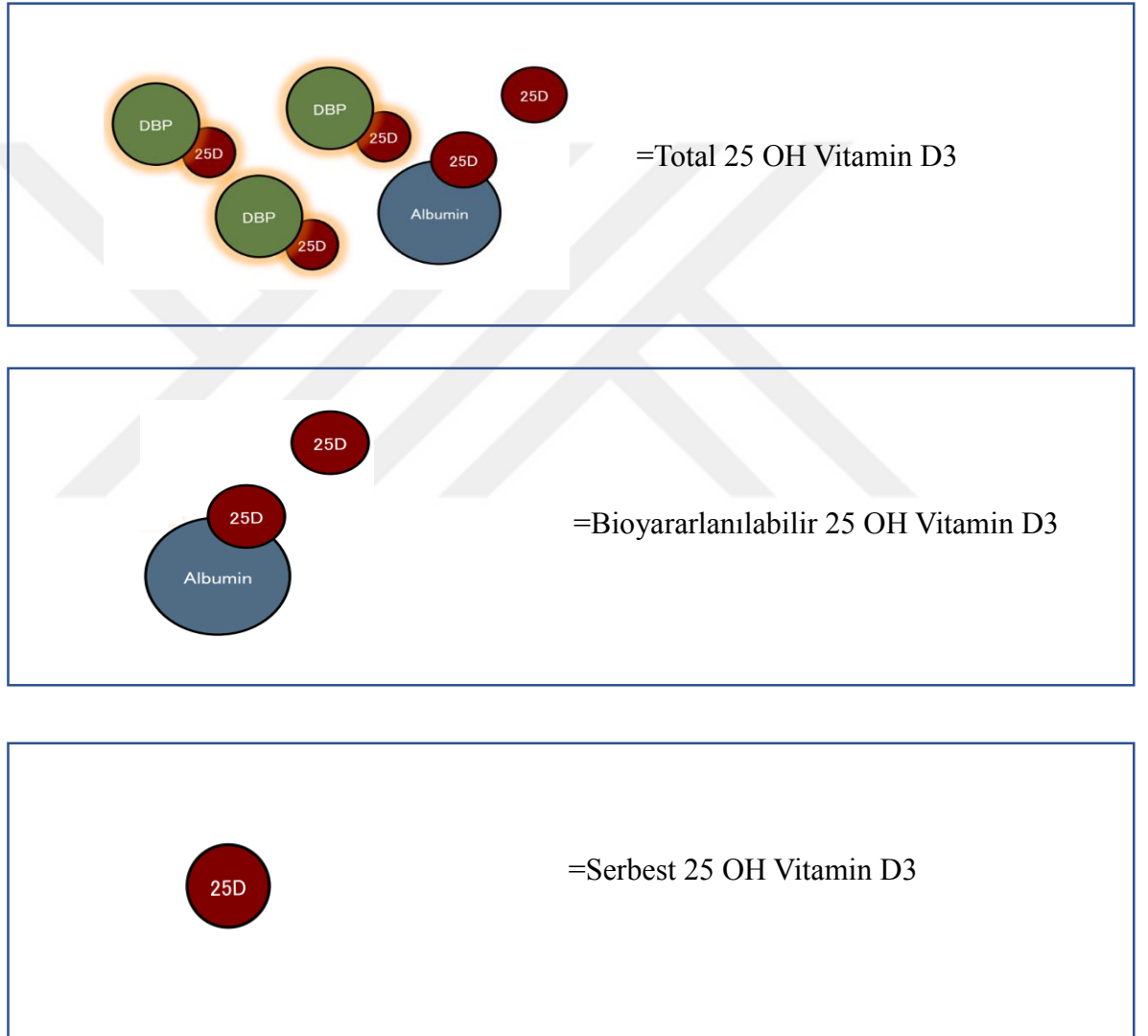
Kitin sensitivitesi: 2.51 ng/L, linearite sınırları: 5-2000 ng/L idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C'de saklandı.



Şekil 3.6. İnterlökin-2 ELISA kiti standart grafiği.

Serbest ve biyoyararlanılabilir 25 (OH) Vitamin D3 düzeylerinin hesaplanması:

Yapılan çalışmalarda VDBP'e bağlı olmayan biyoyararlanılabilir VitD3'ün hesaplanması için formüller geliştirilmiştir. Bu formüller, biyoyaralanabilir hormonu hem serbest hem de albümin bağlı olan fraksiyon olarak, yani VDBP gibi dolaşımdaki bağlayıcı proteinlere bağlı olmayan fraksiyon olarak tanımlamaktadır (Powe ve ark., 2013).



Serbest 25 (OH) Vit D3 fraksiyonu; proteinlere bağlanma afinite sabiteleri kullanılarak hesaplandı.

$$K_{alb} = 25(OH) \text{ Vit D3'ün albümine bağlanma afinite sabiti} = 6 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$$

$$K_{DBP} = 25(OH) \text{ Vit D3'ün DBP'e bağlanma afinite sabiti} = 7 \times 10^8 \text{ M}^{-1}$$

Hesaplanmış serbest 25(OH) Vitamin D3

$$= \frac{\text{Total 25(OH)D}}{1 + (6 \times 10^5 \times [\text{Albumin}]) + (7 \times 10^8 \times [\text{DBP}])}$$

Bioyararlanılabilir 25 OH Vitamin D3 Düzeyleri= $(6 \times 10^5 \times [\text{Albumin}] + 1) \times$
Hesaplanmış serbest 25 OH Vitamin D3

[Albumin]= (serum albumin g/L)/66.430 g/mol

[DBP]= (serum DBP g/L)/58.000 g/mol

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için **GraphPad Prism 5** ve **SPSS for windows 11.0** istatistik paket programları kullanıldı. Veriler sayı, yüzde ve aritmetik ortalama \pm standart sapma (SD) şeklinde sunuldu. Parametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında 'Independent Samples T' testi ile tek yönlü ANOVA, nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında 'Mann-Whitney U' ile 'Kruskal-Wallis' testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson, normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon analizi yapıldı. Bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla da çoklu regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

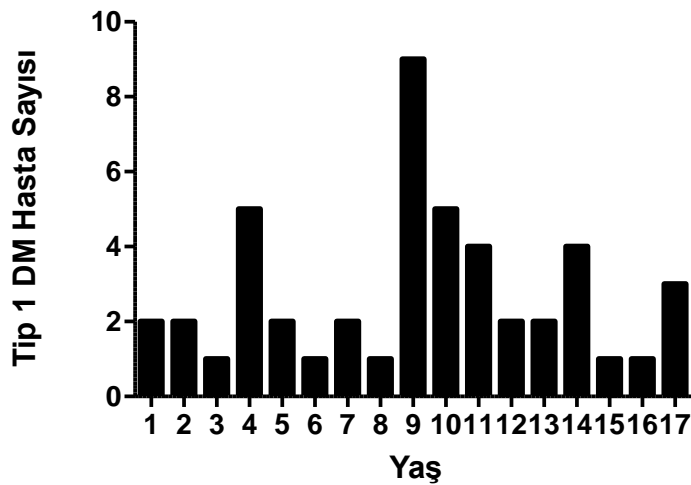
Tip 1 Diabetes Mellitus grubuna 21 kız (K), 26 erkek (E) olmak üzere toplam 47 hasta alındı, bunların yaş ortalaması 9.70 ± 4.26 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ise hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak seçilmiş 26K ve 35E olmak üzere toplam 61 gönüllüden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $9,13\pm 4.43$ idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı.

Gruplar	Cinsiyet		Toplam (n)	Yaş (Ortalama \pm SD)
	K	E		
Tip 1 Diabetes Mellitus Hastaları	21	26	47	9.70 ± 4.26
Kontrol	26	35	61	9.13 ± 4.43

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tip 1 Diabetes Mellitus hasta grubundaki cinsiyet dağılımına baktığımızda erkek hasta sayısı %56,52 olarak daha yüksek bulundu ve bu oran kız grubundaki hasta sayısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).



Şekil 4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus hasta grubunun yaşlara göre dağılımı.

Tip 1 Diabetes Mellitus hasta grubunun yaşlara göre baktığımızda 9 yaşındaki hasta sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. 9 yaşından küçük hasta sayısı 16 iken, büyük hasta sayısı ise 31 idi (Grafik 4.1).

Tip1-DM hastalarına ait glukoz ve HbA1c düzeyleri tablo 4.2’de verilmiştir.

Tablo 4.2. Tip1-DM hastalarına ait glukoz ve HbA1c düzeyleri

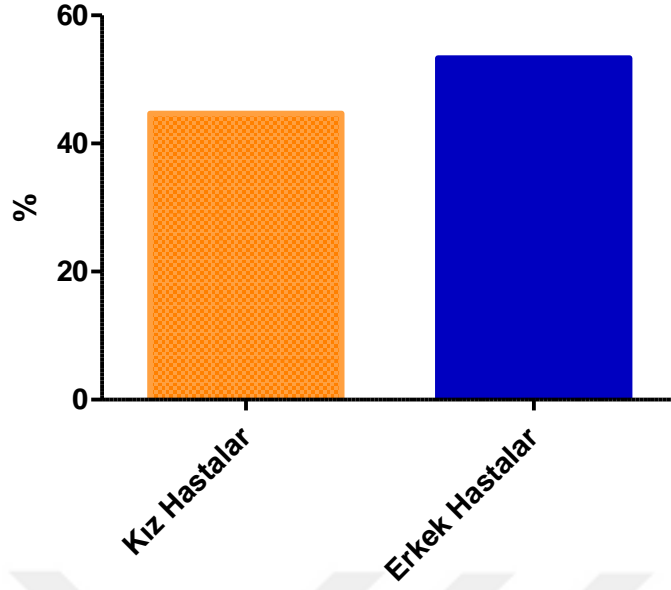
Parametre	Ortalama \pm SD	Minimum-maksimum değer
Serum glukoz düzeyi (mg/dl)	425.3 \pm 159.9	181-826
HbA1c düzeyi (%)	10.39 \pm 1.48	7.00 – 13.30

Tip1-DM hastalarındaki diabete özgü otoantikor pozitifliği tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Tip1-DM hastalarındaki diabete özgü otoantikor pozitifliği

Parametre	Pozitif Hasta Sayısı	Negatif Hasta Sayısı
Anti-GAD	28	19
Anti-insülin	20	27
Anti-GAD+ Anti insülin	11	10

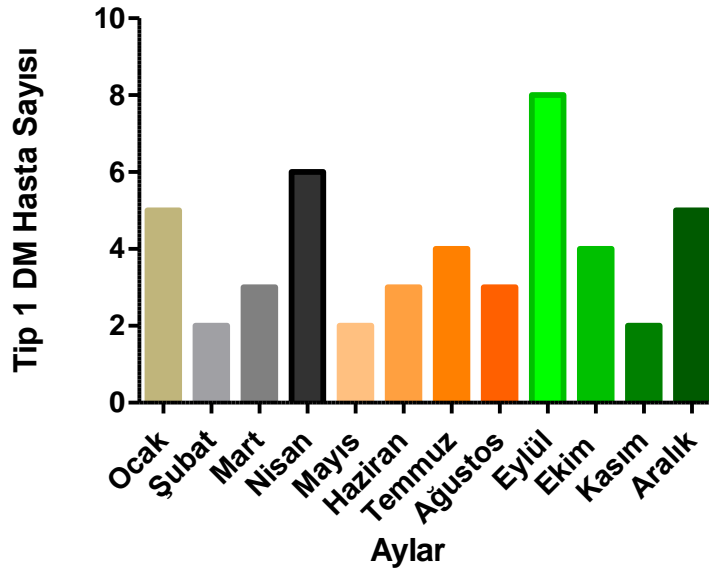
Tip1-DM hastalarının %78.7’sinde en az bir adet diabete özgü otoantikor pozitifliği bulunuyordu.



Tip 1 DM hastalarının cinsiyete göre dağılımı

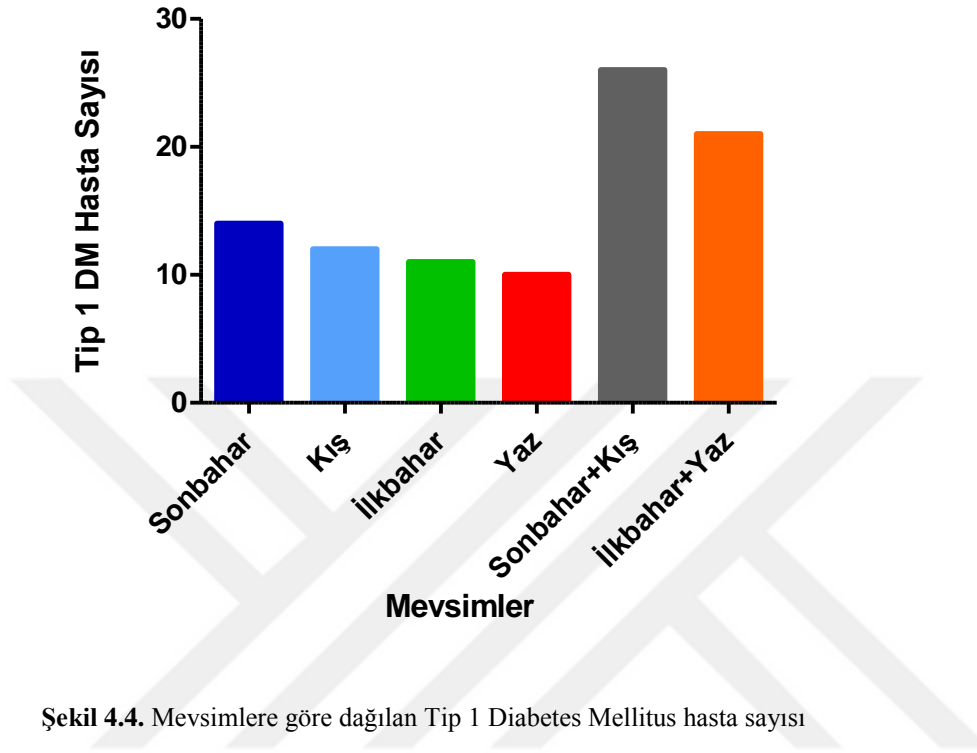
Şekil 4.2. Tip 1 Diabetes Mellitus hasta grubundaki cinsiyet dağılımı

Tip 1 Diabetes Mellitus hasta grubundaki cinsiyet dağılımına baktığımızda erkek hasta sayısı %56,52 olarak daha yüksek bulundu ve bu oran kız grubundaki hasta sayısı ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).



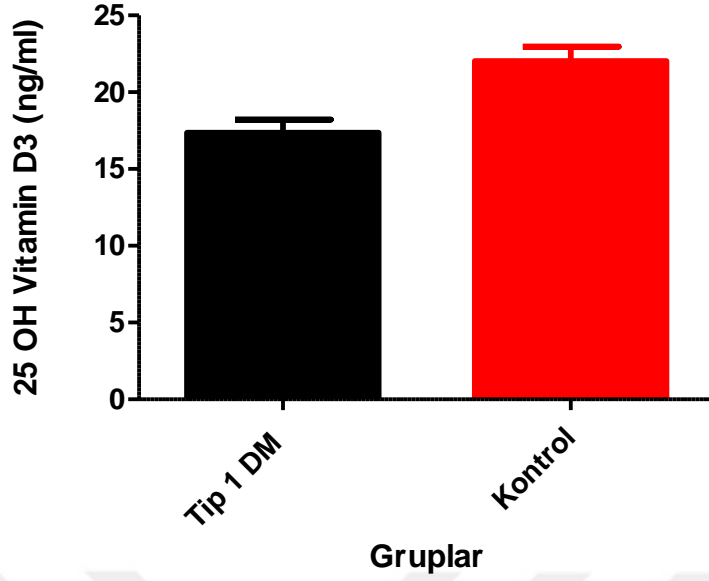
Şekil 4.3. Aylara göre Tip 1 Diabetes Mellitus hasta sayısı

Aylara göre gelen hasta sayısını değerlendirdiğimizde eylül ayında en fazla (8 kişi) hastanın tanı aldığı, nisan ayının altı, aralık ve ocak aylarının ise beş'er hasta ile eylül ayını takip ettiği görölmüştür.



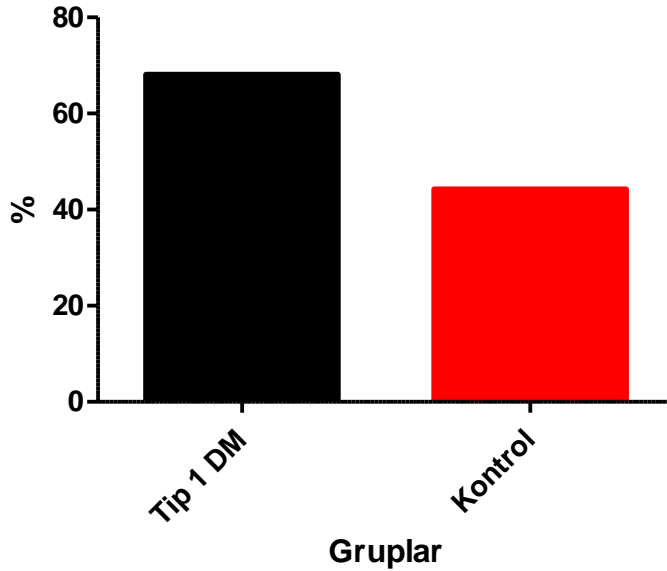
şekil 4.4. Mevsimlere göre dağılan Tip 1 Diabetes Mellitus hasta sayısı

Tip1-DM hasta grubunun mevsimlere göre dağılımına baktığımızda 26 hastanın (%55.32) sonbahar+kış, 21 hastanın (%44.68) ise ilkbahar+yaz aylarında tanı aldığı göröldü. Sonbahar+kış ile ilkbahar+yaz aylarında gelen hasta sayısı değerlendirildiğinde fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$).



Şekil 4.5. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu 25OH Vitamin D3 düzeyleri (ortalama±SD).

Tip 1 Diabetes Mellitus grubu 25OH Vitamin D3 düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile 17,36±5,91 ng/ml ve 22,02±7,38 ng/ml, p=0,0006).

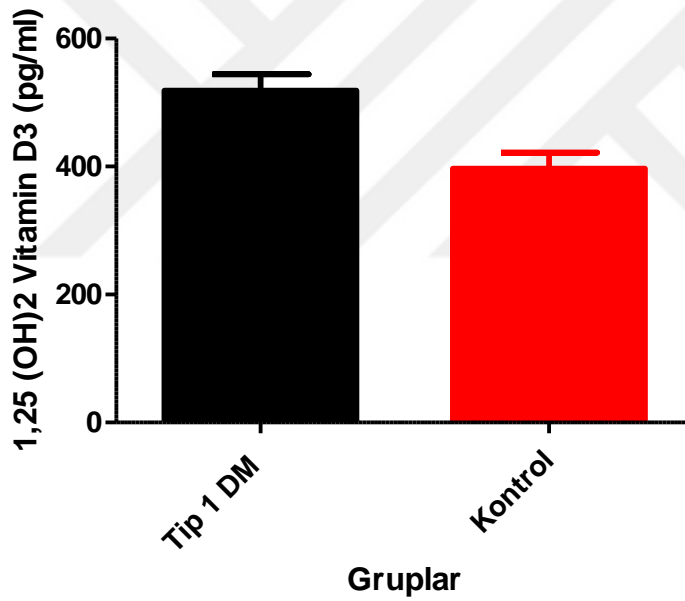


Şekil 4.6. Gruplarda 25 OH vitamin D3 düzeylerinin yetmezlik düzeylerinden (<20 ng/ml) daha düşük bulunduğu katılımcıların yüzdesi.

Tip1-DM hasta grubundaki 47 hastanın 32'sinde (%68.08), kontrol grubundaki 61 kişinin 27'sinde (%44.26) 25OH vitamin D3 düzeyleri; yetmezlik sınırı olarak kabul edilen düzeyin (<20 ng/ml) altında bulundu.

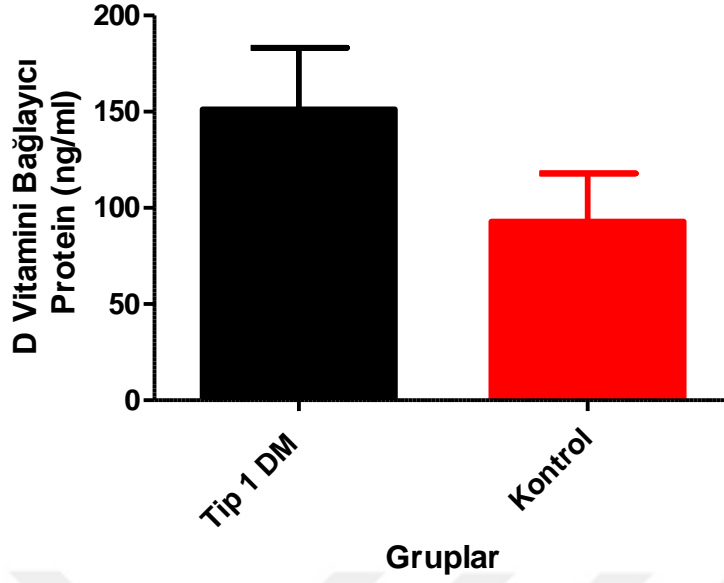
Gruplar kendi içlerinde kız ve erkek olarak ayrıldığında hem Tip1-DM grubunda hem de kontrol grubunda 25OH Vitamin D3 düzeyleri anlamlı fark görülmedi (Tip 1 grubu kız hastalar: 17.76±6.35 ng/ml, erkek hastalar: 17.09±5.70 ng/ml, kontrol grubundaki kızlarda: 21.70±8.73 ng/ml, erkeklerde: 22.27±6.32 ng/ml).

Tip1-DM grubundaki kız ve erkek 25OH Vitamin D3 düzeyleri kontrol grubundaki kız ve erkekler ile karşılaştırıldığında ise kız gruplar arasındaki fark anlamlı değilken ($p>0.05$), erkek gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.0013$).



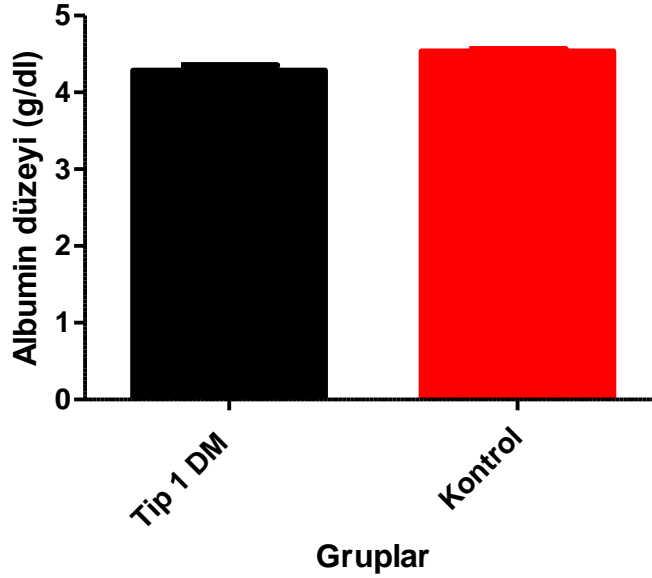
Şekil 4.7. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu 1,25 (OH)2 Vitamin D3 düzeyleri (ortalama±SD).

Tip1-DM grubunda 1,25 (OH)2 Vitamin D3 düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile 518.50±176.10 pg/ml ve 397.00±191.00 pg/ml, $p=0.0011$).



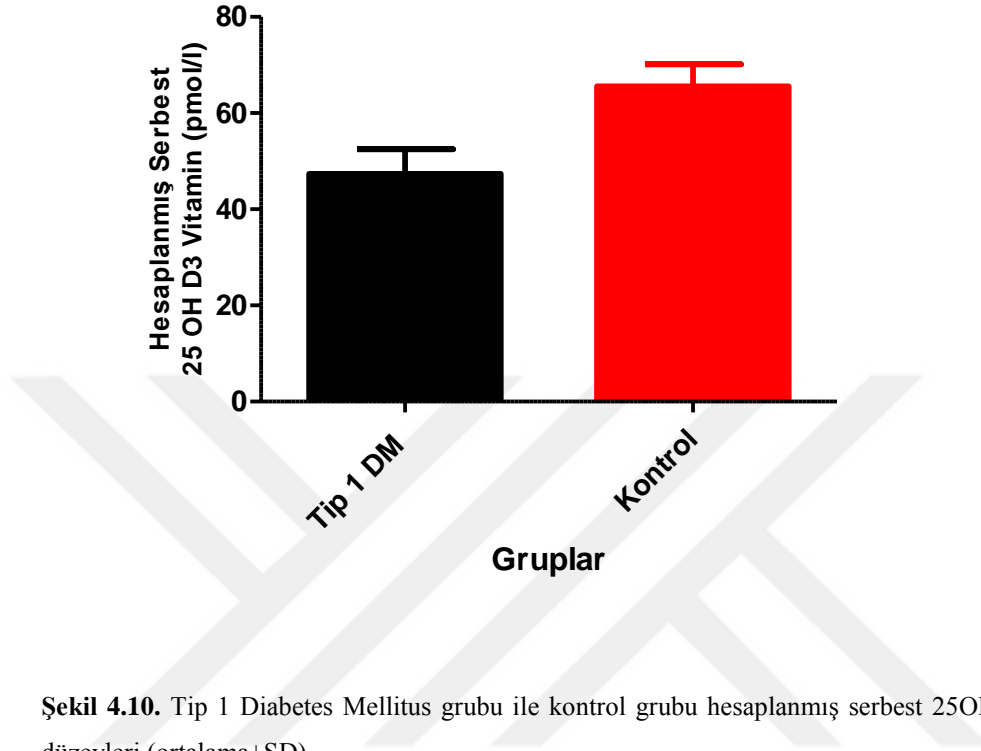
Şekil 4.8. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu hesaplanmış D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri (ortalama±SD).

Tip1-DM grubunda D vitamini bağlayıcı protein düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında daha yüksek olmasına rağmen, anlamlı fark bulunmadı (sırası ile 151.30 ± 219.30 ng/ml ve 92.95 ± 195.00 ng/ml, $p > 0.05$).



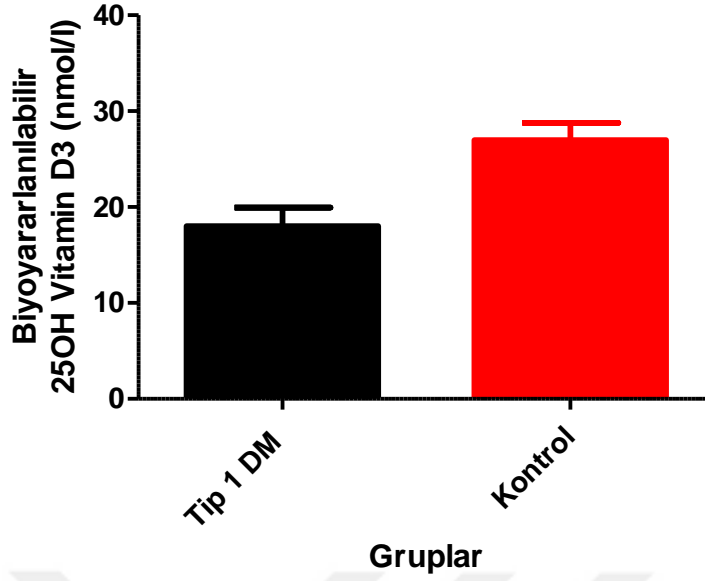
Şekil 4.9. Tip1-DM ve kontrol gruplarında albumin düzeyleri (ortalama±SD).

Tip 1 Diabetes Mellitus grubu albumin düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile 4.29 ± 0.46 g/dl ve 4.54 ± 0.23 g/dl, $p=0,0003$).



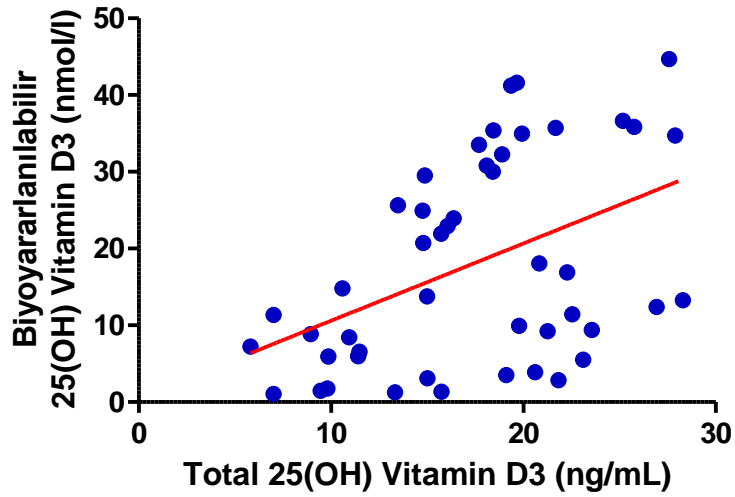
Şekil 4.10. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu hesaplanmış serbest 25OH Vitamin D3 düzeyleri (ortalama \pm SD).

Tip 1 Diabetes Mellitus grubu hesaplanmış serbest 25OH Vitamin D3 düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile 47.36 ± 35.14 pmol/l ve 65.60 ± 35.55 pmol/l, $p=0,0091$).



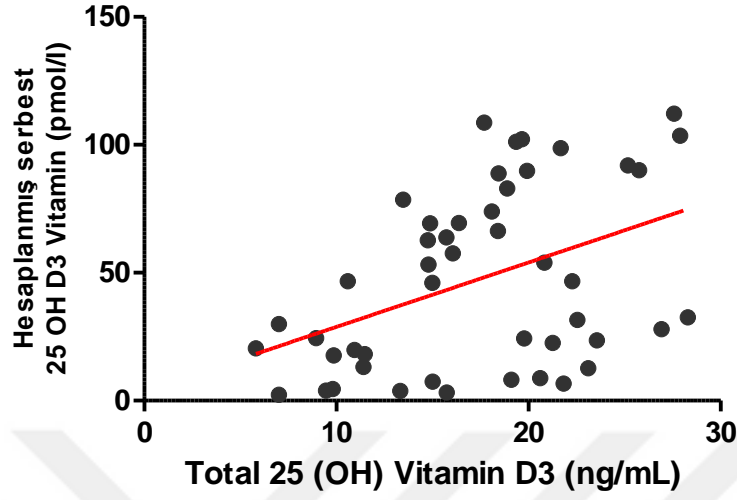
Şekil 4.11. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu biyoyararlanılabilir 25OH Vitamin D3 düzeyleri (ortalama±SD).

Tip 1 Diabetes Mellitus grubu biyoyararlanılabilir 25OH Vitamin D3 düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (sırası ile 18.01 ± 13.38 nmol/l ve 26.97 ± 14.01 nmol/l, $p=0,0011$).



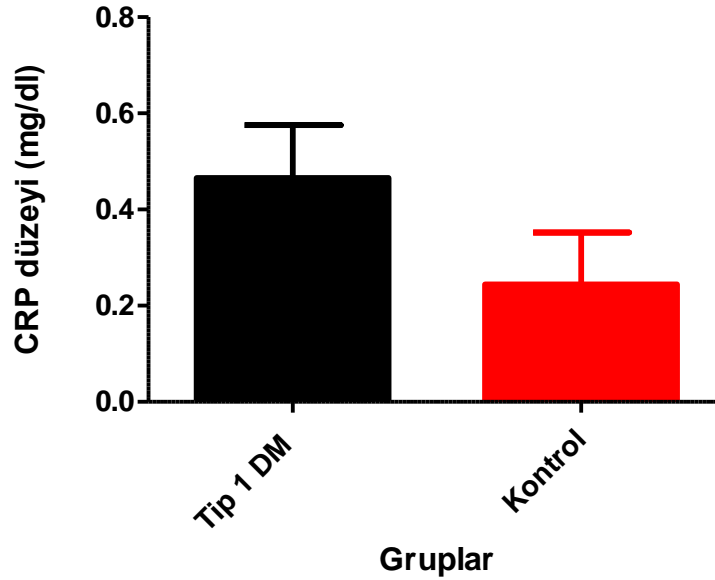
Şekil 4.12. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu biyoyararlanılabilir 25 (OH) Vitamin D3 düzeyleri ile total 25 (OH) vitamin D3 düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği.

Total 25 (OH) vitamin D3 ile biyoyararlanılabilir 25(OH) vitamin D3 arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon saptandı ($r=0,445$, $p=0,0017$).



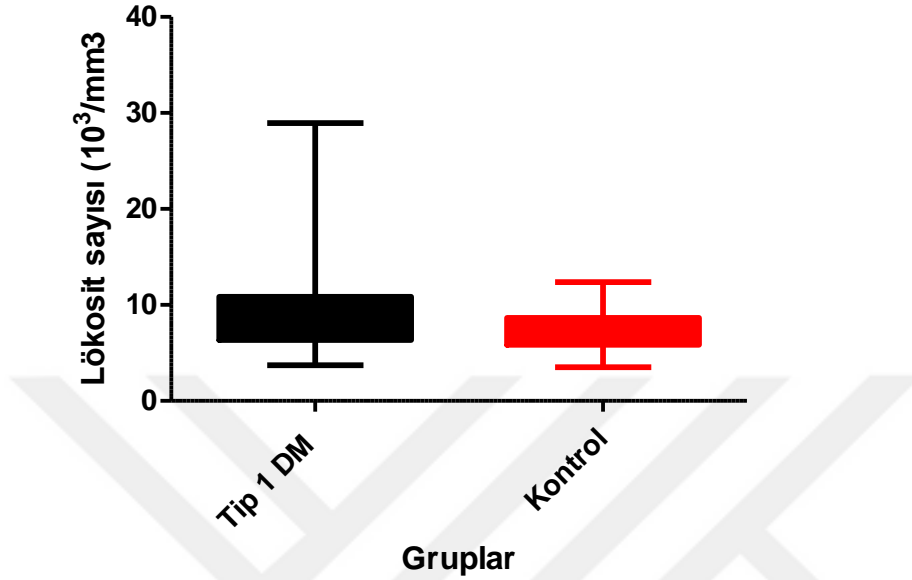
Şekil 4.13. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu hesaplanmış serbest 25 (OH) Vitamin D3 düzeyleri ile total 25 (OH) vitamin D3 düzeyleri arasındaki korelasyonun grafiği.

Total 25 (OH) vitamin D3 ile hesaplanmış serbest 25(OH) vitamin D3 arasında pozitif yönde orta derecede bir korelasyon saptandı ($r=0,423$, $p=0,003$).



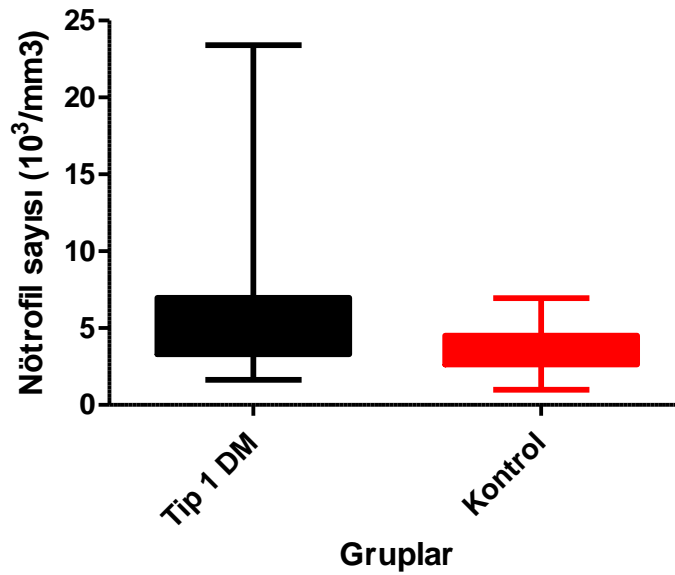
Şekil 4.14. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu CRP düzeyleri (ortalama±SD).

Tip1-DM grubunda CRP düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırası ile 0.47 ± 0.75 mg/dl ve 0.24 ± 0.84 mg/dl, $p>0.05$).



Şekil 4.15. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu lökosit sayıları (ortalama±SD).

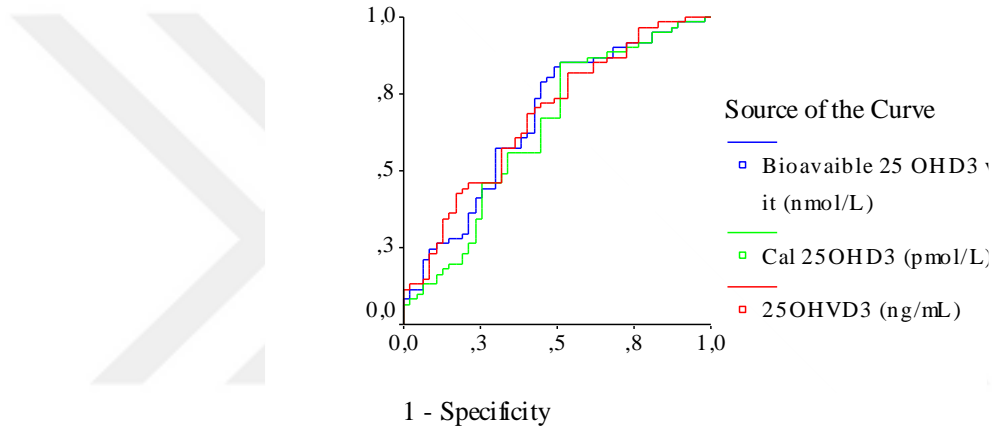
Tip1-DM grubunda lökosit sayıları kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile 9.91 ± 5.26 bin/mm³ ve 7.32 ± 1.87 bin/mm³, $p=0.0006$).



Şekil 4.16. Tip 1 Diabetes Mellitus grubu ile kontrol grubu nötrofil sayıları (ortalama±SD).

Tip1-DM grubunda nötrofil sayıları kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile 6.23 ± 4.76 bin/mm³ ve 3.59 ± 1.28 bin/mm³, $p < 0.0001$). Total ve biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D3 düzeyleri ile nötrofil sayıları arasında anlamlı negatif yönlü korelasyon olduğu görüldü (sırası ile $r = -0.291$, $p < 0.05$ ve $r = -0.289$, $p < 0.05$). Lenfosit düzeyleri açısından Tip1-DM ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (sırası ile $2,73 \pm 1,30$ bin/mm³ ve $2,77 \pm 0,99$ bin/mm³, $p > 0.05$).

ROC Curve



Şekil 4.17. Total, hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir D vitaminlerinin Tip1-DM tanısındaki yerlerinin değerlendirildiği ROC analiz grafiği

D vitaminlerinin farklı fraksiyonlarının Tip1-DM tanısındaki yerini değerlendirmek için ROC eğrileri analizi yapıldı. ROC eğrilerinin altında kalan alan (AUC); total 25 OH vitamin D3 için 0,6774 (%95 CI:0,5756- 0,7791), hesaplanmış serbest 25 OH vitamin 0,6345 (%95 CI: 0,5260- 0,7430) ve biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin için 0,6716 (%95 CI: 0,5675- 0,7757) olarak tespit edildi. Bu alanlar baz alındığında farklı D vitaminlerinin Tip1-DM tanısındaki yerlerinin birbirlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi.

Kovariant olarak yaş, cinsiyet, CRP, albumin, interlökin-2, lökosit, trombosit alınıp, bağımlı değişken olarak da ayrı ayrı total, hesaplanmış serbest ve bioyararlanılabilir 25 OH vitamin D parametreleri kullanılarak yapılan kovaryans analizinde bioyararlanılabilir 25 OH vitamin D3 düzeyinin Tip1-DM tanısındaki anlamlılığı diğer iki D vitamini ile kıyaslandığında en yüksek seviyeye sahipti (**Bioyararlanılabilir 25OH vitamin D3 için F:7.663, P=0.007**, hesaplanmış serbest 25OH vitamin D3 için F:6.327, P=0.013, total 25OH vitamin D3 için F:5.771, P=0.018). Aşağıda farklı D vitaminleri için yapılan varyans analizi sonuçları verilmiştir.

Total 25OH vitamin D3 için yapılan varyans analiz sonuçları aşağıda verilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Toplam 25OH vitamin D3 için Varyans Analizi Sonuçları

Descriptive Statistics

Dependent Variable: 25OHVD3 (ng/mL)

DM/Kontrol	Mean	Std. Deviation	N
0	22,0249	7,37988	61
1	17,3619	5,91290	47
Total	19,9956	7,13897	108

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: 25OHVD3 (ng/mL)

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	1025,624 ^a	7	146,518	3,309	,003	,188
Intercept	348,990	1	348,990	7,882	,006	,073
YAS	209,555	1	209,555	4,733	,032	,045
CRP	37,993	1	37,993	,858	,357	,009
ALBUMIN	,495	1	,495	,011	,916	,000
IL2	1,189	1	1,189	,027	,870	,000
LOKOSIT	225,633	1	225,633	5,096	,026	,048
TROMBOSI	1,149	1	1,149	,026	,872	,000
GRUP	255,524	1	255,524	5,771	,018	,055
Error	4427,619	100	44,276			
Total	48634,445	108				
Corrected Total	5453,243	107				

a. R Squared = ,188 (Adjusted R Squared = ,131)

Tablo 4.5. Tahmini Marjinal Ortalamalar

DM/Kontrol

Dependent Variable: 25OHVD3 (ng/mL)

DM/Kontrol	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0	21,521 ^a	,902	19,732	23,309
1	18,017 ^a	1,043	15,947	20,087

a. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: YAS = 9,46, CRP = ,3406, ALBUMIN = 4,426, IL-2 (ng/L) = 153,155, LOKOSIT = 8,4490, trombosit = 305,73.

Hesaplanmış serbest 25OH vitamin D3 için yapılan varyans analizi sonuçları aşağıda verilmiştir.

Tablo 4.6. Hesaplanmış serbest 25OH vitamin D3 için yapılan varyans analiz sonuçları

Descriptive Statistics

Dependent Variable: Cal 25OHD3 (pmol/L)

DM/Kontrol	Mean	Std. Deviation	N
0	65,59616	35,54874	61
1	47,36294	35,13783	47
Total	57,66133	36,35788	108

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Cal 25OHD3 (pmol/L)

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	28801,142 ^a	7	4114,449	3,653	,001	,204
Intercept	19260,700	1	19260,700	17,099	,000	,146
YAS	3501,116	1	3501,116	3,108	,081	,030
CRP	71,161	1	71,161	,063	,802	,001
ALBUMIN	8399,786	1	8399,786	7,457	,007	,069
IL2	73,853	1	73,853	,066	,798	,001
LOKOSIT	8882,271	1	8882,271	7,885	,006	,073
TROMBOSI	897,143	1	897,143	,796	,374	,008
GRUP	7126,513	1	7126,513	6,327	,013	,060
Error	112641,644	100	1126,416			
Total	500524,361	108				
Corrected Total	141442,786	107				

a. R Squared = ,204 (Adjusted R Squared = ,148)

Tablo 4.7. Tahmini Marjinal Ortalamalar

DM/Kontrol

Dependent Variable: Cal 25OHD3 (pmol/L)

DM/Kontrol	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0	65,714 ^a	4,548	56,692	74,736
1	47,210 ^a	5,263	36,769	57,651

a. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: YAS = 9,46, CRP = ,3406, ALBUMIN = 4,426, IL-2 (ng/L) = 153,155, LOKOSIT = 8,4490, trombosit = 305,73.

Bioyararlanılabılır 25OH vitamin D3 için yapılan varyans analizi sonuçları aşağıda verilmiştir.

Tablo 4.8. Bioyararlanılabılır 25OH vitamin D3 için yapılan varyans analiz sonuçları

Descriptive Statistics

Dependent Variable: Bioavailable 25 OHD3 vit (nmol/L)

DM/Kontrol	Mean	Std. Deviation	N
0	26,96766	13,89273	61
1	18,00872	13,37682	47
Total	23,06886	14,32022	108

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Bioavailable 25 OHD3 vit (nmol/L)

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.	Partial Eta Squared
Corrected Model	4104,932 ^a	7	586,419	3,288	,003	,187
Intercept	1595,517	1	1595,517	8,945	,004	,082
YAS	429,730	1	429,730	2,409	,124	,024
CRP	3,725	1	3,725	,021	,885	,000
ALBUMIN	434,670	1	434,670	2,437	,122	,024
IL2	14,778	1	14,778	,083	,774	,001
LOKOSIT	1147,964	1	1147,964	6,436	,013	,060
TROMBOSI	169,707	1	169,707	,951	,332	,009
GRUP	1366,835	1	1366,835	7,663	,007	,071
Error	17837,426	100	178,374			
Total	79416,973	108				
Corrected Total	21942,358	107				

a. R Squared = ,187 (Adjusted R Squared = ,130)

Tablo 4.9. Tahmini Marjinal Ortalamalar

DM/Kontrol

Dependent Variable: Bioavailable 25 OHD3 vit (nmol/L)

DM/Kontrol	Mean	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
0	26,596 ^a	1,810	23,005	30,186
1	18,492 ^a	2,094	14,337	22,646

a. Covariates appearing in the model are evaluated at the following values: YAS = 9,46, CRP = ,3406, ALBUMIN = 4,426, IL-2 (ng/L) = 153,155, LOKOSIT = 8,4490, trombosit = 305,73.

5.TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan bilimsel yayınlar incelendiğinde, D vitamininin osteomalazi/osteoporoz gibi kemik metabolizması ile ilişkili patolojiler yanında, kanser (meme, prostat, kolon kanseri gibi), hipertansiyon, kardiyovasküler olaylar, enfeksiyon, astım, epilepsi, multipl skleroz, obezite, romatoid artrit, Crohn hastalığı, yaşlanma gibi pekçok hastalık ve/veya durumla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (Lin ve ark., 2014; Gatenby ve ark., 2013; Holick, 2003; Adams ve Hewison, 2010; Özkan, 2012).

Mevcut çalışmamızda Tip1-DM hastalarında total 25(OH)D3 vitamin düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (sırası ile $17,36 \pm 5,91$ ng/ml ve $22,02 \pm 7,38$ ng/ml, $p=0,0006$). Bu bulgularımız Tip 1 diabetli çocuklarda total 25(OH)D3 vitamin düzeylerini gösteren önceki çalışmalar ile uyumlu bulundu (Greer ve ark., 2007; Svoren ve ark., 2009). Tip 1-DM'den farklı olarak, Tip 2 diabette D vitamini ile diabet ilişkisini göstermek için yapılan bir başka çalışmada da D vitamini eksikliğinin diabetik hayvan modellerinde insülin sentez ve sekresyonunu bozduğu ve tip 2 diabet gelişmesine katkıda bulunduğu ifade edilmiştir.

Çalışmamızda ayrıca Tip1-DM hastalarının tümünde total 25(OH)D3 vitamin düzeyleri <30 ng/ml iken aynı grupta bulunan 47 hastanın 32'sinde (%68.08), kontrol grubundaki 61 kişinin 27'sinde (%44,26) total 25(OH)D3 vitamin düzeyleri; yetmezlik sınırı olarak kabul edilen düzeyin (<20 ng/ml) altında tespit edildi. Birleşik Krallıkta Tip2-DM hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %91'inde 25(OH)D3 vitamin düzeyinin <30 ng/mL olduğu yine bu hastaların yaklaşık üçte birinde (%32'sinde) de bu düzeyin şiddetli yetmezlik (<10 ng/mL) seviyesinde olduğu belirtilmiştir (Alam ve ark., 2012). Farklı bir diabet tipinde çalışmış olmamıza rağmen sonuçlarımız literatürdeki bu veriler ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Çocuklarda en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan Tip1-DM insidansında pek çok ülkede, son 20 yıldır özellikle 15 yaş altı çocuklarda belirgin artış gözlenmiş ve yeni tanı alan hasta sayısının her yıl %2-5 oranında arttığı belirtilmiştir (Silink, 2002). Tüm Avrupa'da 1989-1994 yılları arasında 5 yıllık verileri değerlendiren EURODIAB ACE çalışma grubu 0-14 yaş grubundaki çocuklarda Tip1-DM'ün yıllık insidans artışının %3,4 olduğunu, en fazla artışın da %6,3 ile erken çocukluk (0-4 yaş arasında)

döneminde gözlemlendiğini ifade etmişlerdir (EURODIAB ACE Study Group, 2000). Bu artışın diğer otoimmün hastalıklardan farklı olarak kız ve erkek çocuklarda eşit oranda görüldüğü ifade edilse de (Weets ve ark., 2002.) özellikle Avrupa’ da Tip1-DM’nin daha sık görüldüğü toplumlarda (Finlandiya ve Norveç gibi ülkelerde) 15 yaşından büyük erkek çocuklarında, hastalığın daha düşük görüldüğü toplumlarda (İsrail ve Polonya) ise özellikle Avrupa dışı kökenlilerde kız çocuklarında daha yaygın olduğu bildirilmiştir (Green ve ark., 1992; Karvonen ve ark., 1997; Drash, 1979). Bizim çalışmamızda da Avrupa ülkelerinde olduğu gibi erkek hasta sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı (E/K=26/21, p<0.001).

Tip1-DM’ nin çocuklarda özellikle iki yaş grubu arasında pik yaptığı ifade edilmiştir. Hastalığın ilk pik yaptığı yaşlar 4-6 arası olup bu aralık çocukların kreşe başlangıç dönemine denk gelir ve artmış enfeksiyon hastalıkları ile birlikte; ikinci pik ise ergenlik dönemine denk gelen 10-14 yaşları olup bu dönemde insülin karşıtı sistemlerde aktivite artmasının Tip1-DM oluşumu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Saka, 2003). Bu konuda Türkiye’ de yapılmış ve 1969-1991 yılları arasındaki 477 Tip 1diabetik hastayı içeren retrospektif epidemiyolojik çalışmada Tip1-DM tanısının 12 ve 14 yaşları arasında pik yaptığı gösterilmiştir (Kandemir, 1994). Çalışmamızda hastalarımızın diabet tanısı aldıkları sırasındaki ortalama yaşları 9.7 yıl olarak saptandı. Olgularımızın 12’sinin yaşı <5 iken, 26’sının tanı yaşı 9-14 yıl idi. Olgularımızın %80’ini bu yaş grupları arasında bulunuyordu ve bu yaş grupları literatür ile uyumlu görünüyordu.

D vitamini ile Tip1-DM hastaları arasındaki ilişkiye işaret çekmek için yapılan bazı çalışmalarda, ekvatordan uzaklaştıkça ve deniz mesafesinden yüksek yerlerde yaşayanlarda Tip1-DM prevalansının daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (Diabetes Epidemiology Research International Group, 1988). 1990-1994 yılları arasında 51 ülkeden 14 yaş altındaki çocukların katılımı ile gerçekleştirilen Tip1-DM insidans çalışması UV-B ışını alan bölgelerde insidansın çok düşük olduğunu, ayrıca UV-B ışınının ciltte 7-dehidrokolesterolü, D vitaminine dönüştürdüğünü ve otoimmüniteye karşı koruyucu olduğunu bildirilmiştir (Cantorna ve Mahon, 2004). Gündüz saatlerinin diğer ülkelerden daha kısa olduğu Kuzey Avrupa'daki bebeklere D vitamini takviyelerinin sağlanmasının yeni başlangıçlı Tip1-DM riskini azalttığı gösterilmiştir (Hyppönen ve ark., 2001). Ayrıca gösterilmiştir ki ortalama günlük

maruz kalınan UV düzeyi, gelecekte ortaya çıkacak Tip1-DM insidansını öngörmektedir (Sloka ve Grant, 2008).

Bunun yanında Tip1-DM'nin görülme sıklığının, mevsimsel olarak da değiştiği, kış ve sonbahar aylarında daha fazla, yaz aylarında ise daha az olduğu gözlenmiştir. D vitamini düzeyleri ile ilgili çalışmalarda genellikle yaz aylarında bakılan değerlerin kış aylarında bakılan değerlere kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak, yaz aylarında daha çok güneş ışını alınması ve böylece deride UV ışın etkisiyle daha fazla D vitamini sentezlenmesi gösterilmektedir (Lips ve ark., 2001). Tip1-DM sıklığının kış ve sonbaharda artması bu mevsimlerde D vitamini yetersizliğinin daha belirgin olması ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamıza dahil olan hastalar, hastaneye başvuru mevsimi yönünden değerlendirildiğinde sonbahar+kış mevsiminde başvuruların yoğunlaştığı (%55,32) ilkbahar+yaz mevsimi ile kıyaslandığında bu yoğunlaşmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Hastaların ortalama kan glukoz düzeyleri 425.3 ± 159.9 mg/dl ve ortalama HbA1c düzeyleri ise 10.39 ± 1.48 % olarak bulundu. Tip1-DM hastalarının %78.7'sinde literatürle uyumlu olarak (Barker, 2006; Jaeger ve ark., 1999), en az bir adet diabete özgü otoantikör pozitif olarak saptandı.

Tip 1 DM hastalarına ait 1,25 (OH)₂ Vitamin D₃ düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda anlamlı olarak yüksek tespit ettik (sırası ile 518.50 ± 176.10 pg/ml ve 397.00 ± 191.00 pg/ml, $p=0.0011$). Bu bulgumuz literatür ile çelişkiliydi (Baumgartl ve ark., 1991). Beklenenin aksine 1,25(OH)₂D₃ vitaminindeki bu yüksekliğin nedenini şu şekilde açıklayabileceğimizi düşündük; D vitamini eksikliği yaşandıkça, bağırsak kalsiyum emilimindeki azalmaya bağlı olarak kan iyonize kalsiyum düzeyi geçici olarak düşmektedir. Bu durum paratiroid bezlerindeki kalsiyum sensörleri tarafından bir sinyal olarak algılanıp, PTH üretilmesini ve salgılanmasını arttırmaktadır (Brown ve ark., 1993). PTH, bir yandan kalsiyumun böbreklerdeki tübül reabsorpsiyonunu, diğer yandan, kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonunu arttırmakta bu durumda da böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ (Holick, 2006a; Holick, 2006b; Bouillon, 2001) üretimi ve salgılanması artmaktadır. Bu nedenle kişide D vitamini eksik veya yetersiz hale geldikçe, PTH seviyelerindeki artış nedeniyle kanda 1,25(OH)₂D₃ seviyeleri normal veya yüksek olarak bulunabilecektir.

25(OH)D'nin yarı ömrü 1-2 haftadır ve vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgiyi veren parametre olarak kullanılmaktadır (Arash ve Holick, 2013) Bu parametrenin ölçüldüğü pekçok klinik çalışma sonucunda, D vitamini eksikliğinin tüm dünya da çok yaygın olarak bulunduğu ve tüm etnik köken ve yaş gruplarını içerecek şekilde bir milyardan fazla insanı etkilediği ifade edilmiştir (Hollick ve Chen, 2008). Ancak total 25(OH)D düzeyleri ile özellikle kemik hastalığı ve /veya hiperparatiroidi prevalansı arasında paradokslar olduğu ifade edilmiştir (Gulati ve ark., 2003; Korkor ve ark., 1983; Malluche ve ark., 1979; Massry ve Goldstein, 1978). Yine yapılan iki ayrı çalışmada, beta hücre fonksiyonunun korunmasında, D vitamini uygulamasının önemli bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (Bizzarri ve ark., 2010; Walter ve ark., 2010). Ayrıca D vitamini eksikliğinin giderilmesine rağmen bazı klinik durumlarda bulguların düzelmemesi veya tam tersi klinik bulgu olmadığı halde D vitamini düzeylerinin düşük olması gibi birçok çelişkili durum da bulunmaktadır. Bu çelişkiler vücudun etkin D vitamini düzeyini göstermesi açısından, total 25(OH)D'nin aslında ifade edildiği kadar iyi bir belirteç olmadığına işaret etmektedir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, steroid hormonlar için kullanılan serbest hormon hipotezinin vitamin D için de kullanılmasını gündeme getirmiştir. Bu hipoteze göre hormonun biyolojik olarak aktif fraksiyonunu yansıtan kısım, hormonun toplam konsantrasyonu değil serbest kısmıdır (Mendel, 1989). Bu hipotezi temel alan çalışmalarda vitamin D düzeylerinin yeterli olup olmadığını göstermek için "bioyararlanılabilir D vitamini" düzeylerinin hesaplanmasının daha doğru bir indeks olabileceği ifade edilmiştir (Aggarwal ve ark., 2016). Genel olarak proteine bağlı hormonlar rölatif olarak inaktiftirler ve aktif hale geçebilmeleri için proteinden ayrılmaları gerekmektedir. Dolaşımdaki 25(OH)D ve 1,25(OH)2D'nin %85-90'nı DBP'ye, %10-15'i de daha zayıf olarak albümine bağlıdır, %1'inden çok daha az kısmı ise serbest olarak bulunur (Bikle ve ark., 1985; Yousefzadeh ve ark., 2014; Chun ve ark., 2014). D vitamini, albumin'e gevşek bir şekilde bağlıdır ve bu bağlanma D vitamininin hücre düzeyinde biyolojik etkisini göstermesini engellemez (Powe ve ark., 2011). Bu nedenle serbest vitamin D birlikte albumine bağlı kısım "bioyararlanılabilir D vitamini" fraksiyonu olarak adlandırılır (Chun ve ark., 2014; Bikle ve ark., 1985; Yousefzadeh ve ark., 2014).

DBP, temel olarak 25(OH)D'ye büyük bir afinite ile bağlanır, 1,25(OH)2D'ye afinitesi ise 25(OH)D'ye kıyasla 10-100 kat daha düşüktür (Bouillon, 2011). Çalışmamızda ortalama DBP düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulunsa da fark anlamlı bulunmadı (sırası ile 151.30±219.30 ng/ml ve 92.95±195.00 ng/ml, p>0.05), serum albumin düzeyleri Tip1-DM grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi (sırası ile 4.29±0.46 g/dl ve 4.54±0.23 g/dl, p=0,0003). Hipoalbuminemi diabet, kanser romatizmal hastalıklar ve birçok hastalıkta hastalık progresyonunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (Arifa ve ark., 2018). DM'li hastalarda albumin düzeyinin düşük olmasının hem idrar ile atılan protein miktarının artması hem de glikasyon ve oksidatif stres nedeniyle albumin proteininde ortaya çıkan artmış degradasyon ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (Arifa ve ark., 2018). Diabetli hastalarda artmış oksidatif stres ve glikasyon nedeniyle albumin yapısının değiştiği de belirtilmiştir (Arifa ve ark., 2018), dolayısı ile Tip1-DM hastalarında plazma albumin fonksiyonlarında çeşitli değişikliklerin ortaya çıkması da beklenen bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda total 25 OH vitamin D3 yanında, hesaplanmış serbest (sırası ile 47.36±35.14 pmol/l ve 65.60±35.55 pmol/l, p=0,0091) ve biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D3 düzeylerinin (sırası ile 18.01±13.38 nmol/l ve 26.97±14.01 nmol/l, (p=0,0011))'de kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunduğu gözlemlendi. Bunların yanında total ile hesaplanmış serbest 25 OH vitamin D3 (r=0,423, p=0,003) arasında ve total ile yararlanılabilir 25 OH vitamin arasında (r=0,445, p=0,0017) orta dereceli pozitif korelasyonlar olduğu da saptandı. D vitaminlerinin farklı fraksiyonlarının Tip1-DM tanısındaki yerini değerlendirmek için ROC eğrileri analizi yapıldı. ROC eğrilerinin altında kalan alan (AUC); total 25 OH vitamin D3 için 0,6774 (%95 CI:0,5756- 0,7791), hesaplanmış serbest 25 OH vitamin 0,6345 (%95 CI: 0,5260- 0,7430) ve biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin için 0,6716 (%95 CI: 0,5675- 0,7757) olarak tespit edildi. Bu alanlar baz alındığında farklı D vitaminlerinin Tip1-DM tanısındaki yerlerinin birbirlerinden istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi. Ancak kovariant olarak yaş, cinsiyet, CRP, albumin, interlökin-2, lökosit, trombosit alımı, bağımlı değişken olarak da ayrı ayrı total, hesaplanmış serbest ve biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D parametreleri kullanılarak yapılan kovaryans analizinde biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D3 düzeyinin Tip1-DM tanısındaki anlamlılığı diğer iki D vitamini ile kıyaslandığında en yüksek seviyeye sahipti (Biyoyararlanılabilir 25OH vitamin D3 için F:7.663, P=0.007, hesaplanmış serbest 25OH vitamin D3 için F:6.327, P=0.013, total 25OH vitamin D3 için F:5.771,

P=0.018). Bu analiz bioyararlanılabilir 25 OH vitamin D düzeylerinin bahsedilen diğer D vitaminleri ile kıyaslandığında Tip1-DM tanısı ile daha yüksek ilişki içinde olduğunu göstermektedir.

Serbest 25(OH)D konsantrasyonlarını hesaplamak için serum DBP konsantrasyonlarına ihtiyaç olduğunu yukarıda belirtmiştik. Dolayısıyla serum DBP konsantrasyonlarının değişmesine neden olan durumlarda (Tip1-DM'deki protein kaybı da bu nedenlerden birini oluşturur) (Lai ve ark., 2015; Speeckaert ve ark., 2006) ve DBP'yi (Moy ve ark., 2014) kodlayan gende rs7041 veya rs705117 gibi polimorfizmlerin olması matematiksel olarak hesaplanmış serbest ve bioyararlanılabilir 25 OH vitamin düzeylerinin etkilenmesine neden olabilmektedir. Bu DBP geninde polimorfizm olabilme olasılığı bizim çalışmamızda ROC eğrileri analizinde total ve diğer D vitaminleri fraksiyonları arasında AUC'ler açısından fark bulamamış olmamızın bir nedeni olabilir. Son zamanlarda, serbest 25(OH) D'yi direk olarak ölçen bir kit piyasaya sürülmüştür, böylece hesaplanmış serbest 25(OH)D sonuçlarında, serum DBP konsantrasyonu kaynaklı hataların ortadan kaldırılacağı ileri sürülebilir.

Vitamin D reseptörünün barsak, kemik ve böbrekler dışındaki dokular da özellikle de immün sistemde rol alan hücrelerde (makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen sunan hücrelerde ve aktive T lenfositlerde gösterilmiş olması D vitamininin immün sistem üzerinde düzenleyici etkileri olduğunu ortaya çıkarmıştır (Antico ve ark., 2012; Arnson ve ark., 2007). Aynı zamanda bu hücrelerde regülasyonu immün sinyallerle düzenlenen ve 25(OH) vitamin D'yi aktif form olan 1,25(OH)2D'ye dönüştüren sitokrom P450 enzimlerinden olan 1- α -hidroksilaz enziminin varlığı da gösterilmiştir (Simmons ve ark., 2011).

İn vivo ortamda D vitamininin otoimmün hastalıkları baskılamadaki rolünün IL-2 (Bemiss ve ark., 2002). salgılanmasını inhibe etmesine ve IL-4 sitokininin (Cantorna ve ark., 2000) salgılanmasını ise attırmasına bağlı olduğu gösterilmiştir. Bir diğer çalışmada 1,25 (OH) ₂ D kullanımının, efektör T hücrelerinin sayısını azaltarak non obez diabet (NOD) farelerinde diabet belirtilerini azalttığı da rapor edilmiştir (Zella ve DeLuca, 2003; Takiishi ve ark., 2014). Bu bilgilerimize ek olarak T lenfositlerde VDR'ü olduğu da gösterilmiş olup, T lenfositlerin aktivasyonu ile bu reseptörlerin sayısında artış olduğu da saptanmıştır (Manolagas ve ark., 1986). Tip1-DM'nin tam

olarak hangi sebep veya sebeplere bağlı olduğu bilinmemekte ancak neden ne olursa olsun pankreastaki beta hücresinde otoimmün veya idyopatik hasar gelişmesi ve bunu izleyen dönemde gelişen inflamatuvar olaylar (insülitis) sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. İmmün hücreler ve nötrofiller bu inflamasyonun ortaya çıkmasında önemli olup, insülitis tablosu sırasında adacık hücrelerini çevreleyen çoğunluğu CD8 T lenfositler, B lenfositler, natural killer hücreleri ve makrofajlardan oluşan bir infiltrasyon tablosu oluşmakta ve sonuçta pankreastaki beta hücrelerinin tamamına yakın kısmı yok olmaktadır (Atkinson ve Eisenbarth, 2001). Tip1-DM fare modelinde D vitamini verilmesi ile pankreasta inflamasyonun azaldığı gösterilmiştir (Wang ve ark., 2016).

Mevcut çalışmamızda inflamasyon göstergesi olarak kullanılan CRP düzeylerinin kontrol grubundan yüksek olduğu ancak bu yüksekliğin anlamlı olmadığı görüldü. Tip1-DM grubundaki lökosit ve nötrofil düzeylerindeki yükseklik ise anlamlı bulundu. Aynı zamanda total ve biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D3 ile nötrofil sayıları arasında anlamlı negatif yönlü korelasyonlar olduğu tespit edildi. Bu bulgularımız klinik tablonun oturmuş olduğunu düşündüğümüz tanı sırasında da inflamasyonun devam ettiğini, total ve biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D3 düzeylerinin bu inflamasyonla ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

Sonuçlarımızdaki serum interlökin-2 düzeyleri değerlendirildiğinde Tip1-DM ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi aynı zamanda, interlökin-2 ile total, hesaplanmış ve biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D düzeyleri arasında bir anlamlı korelasyon da bulunamadı. Bu durum, her ne kadar yukarıdaki paragrafta söylendiği gibi tanı sırasında inflamasyonun devam ediyor olmasının yanında, bu hastaların Tip1-DM tanısı aldıkları sırada sürecin çok fazla ilerlemiş olması ve beta hücre harabiyetinin büyük ölçüde (%80-90) gerçekleşmiş olması ve farklı sitokinlerin diyabetin farklı aşamalarında etkin olabileceği düşüncesi ile açıklanabilir. Dolayısıyla bu hastaların çok daha erken dönemlerde farkedilebiliyor olması durumunda, IL-2 ile D vitamini ilişkisinin daha net bir şekilde gösterilebileceği tahmin edilmiştir.

Çalışmamızın limitasyonları;

1. Tip 1-DM hasta sayısının düşük olması,
2. Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması,
3. Çalışmada DBP polimorfizmlerine bakılmamış olması,

4. Serbest D vitamini düzeylerinin ticari kitle ölçülmemiş olması olarak ifade edilebilir.

D vitamininin Tip1-DM patogenezinin ve önlenmesine katkıda bulunabileceğine dair artan kanıtlar mevcut olmasına rağmen her durumda, 25(OH)D veya 1,25(OH)2D3 uygulamasının T1-DM riskini önemli ölçüde azaltıp azaltmadığını ve bu etkinin D vitamininin aktif olan biyoyararlanılabilir kısmı ile ilişkili olup olmadığını kesin olarak göstermek için büyük hasta gruplarına dayalı olan, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, total 25(OH)D konsantrasyonlarını etkilediği bilinen tüm faktörler dikkate alınsa bile, total 25(OH)D değerlerinin bireysel varyasyonlarının çoğunu açıklamak zordur. Bir hastada D vitamini yetersizliğinin klinik veya biyokimyasal sonuçlarını, yalnızca total 25(OH)D konsantrasyonlarına göre değerlendirmek hatalıdır. Bu çalışma da, Tip1-DM'li çocuk hastalarda etkin D vitamini düzeyini daha iyi gösteren bir belirteç olarak ifade edilen biyoyararlanılabilir vitamin D ve serbest D vitamini fraksiyonlarını ve bu fraksiyonların Tip1-DM etyopatogenezindeki olası rolleri incelenmek istedi ve çalışmamızın sonucunda aşağıdaki verilere ulaşıldı:

1. Tip1-DM hastalarında total 25 OH vitamin D3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.
2. Tip1-DM hastalarında hesaplanmış serbest 25 OH vitamin D3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.
3. Tip1-DM hastalarında biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.
4. Tip1-DM hastalarında 1,25 (OH)₂ vitamin D3 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.
5. Tip1-DM hastalarında albumin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu.
6. Tip1-DM hastalarında lökosit sayıları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.
7. Tip1-DM hastalarında nötrofil sayıları kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu.
8. İnterlökin-2 ve CRP düzeyleri Tip1-DM grubunda yüksekti ancak bu yükseklik anlamlı bulunmadı.
9. Biyoyararlanılabilir 25 OH vitamin D düzeylerinin, değerlendirmesi yapılan diğer D vitaminleri ile kıyaslandığında Tip1-DM tanısı ile daha yüksek ilişki içinde olduğu gösterildi.
10. Yaptığımız literatür taramasında Tip1-DM hastalarında, biyoyararlanılabilir vitamin D düzeylerini gösteren bir çalışma bulunamadı bu açıdan da çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı düşünüldü.

KAYNAKLAR

Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95: 471–478.

Adams JS, Lee G. Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. *Ann Intern Med.* 1997;127: 203–206.

Agardh C-D, Berne C, Östman J. *Diabetes* (in Swedish). Stockholm: Almqvist och Wiksell Förlag, 1992.

Aggarwal A, Yadav AK, Ramachandran R, Kumar V, Kumar V, Sachdeva N, Khandelwal N, Jha V. Bioavailable vitamin D levels are reduced and correlate with bone mineral density and markers of mineral metabolism in adults with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(6): 483-489.

Alam U, Najam O, Al-Himdani S, Benoliel S, Jinadev P, Berry JL, Kew M, Asghar O, Petropoulos IN, Malik RA. Marked vitamin D deficiency in patients with diabetes in the UK: ethnic and seasonal differences and an association with dyslipidaemia. *Diabet Med.* 2012; 29: 1343–1345.

American Diabetes Association. 12. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1): 126-136. doi: 10.2337/dc18-S012.

Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, Mannisto S, Albanes D. Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and risk of colorectal cancer. *PLoS One.* 2014 8;9(7): e102966.

Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;12: 127–136.

Arash H, Holick M F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(7): 720–755.

Arifa Z, Neelofara K, Arfatb MY, Zamana A, Tarannuma A, Parveenc İ, Ahmada S, Khana MA, Badara A, Islama SN. Hyperglycemia induced reactive species trigger

structural changes in human serum albumin of type 1 diabetic subjects. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;107: 2141–2149.

Arnaud J, Constans J. Affinity differences for vitamin D metabolites associated with the genetic isoforms of the human serum carrier protein (DBP). *Human genetics*. 1993;92: 183-188.

Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1137–1142.

Arslanian S, Drash AL. Insulin dependent diabetes Mellitus in the child and adolescent. *Cur Ther Endocrinol Metab*. 1994;5: 380-384.

Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, Gower B, McCormick K, Franklin F. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2009,94(9): 3200-3206.

Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358: 221–229.

Aycan Z. Çocukluk Çağı Diyabeti Tanı Ve Tedavi Rehberi. Editör: Zehra Aycan Bölüm 1 Diabet Tanımı: Nursel Muratoğlu Şahin; 2018, s: 1-5.

Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347(12): 911-920.

Bach, J. F. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev*. 1994;15(4): 516-542.

Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, Smyth DJ, Yang JH, Walker NM, Hyppönen E, Dunger DB, Ramos-Lopez E, Badenhop K, Nejentsev S, Todd JA. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007;56(10): 2616-2621.

Bakhtiyarova S1, Lesnyak O, Kyznesova N, Blankenstein MA, Lips P. Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporos Int*. 2006;17:441–446.

Balubramanian S, Dhanalakshmi K, Amperayani S. Vitamin D Deficiency in Childhood – A Review of Current Guidelines on Diagnosis and Management. *Indian Pediatrics* 2013; 50: 669-675.

Barker JM. Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 1210–1217.

Barratt BJ, Payne F, Lowe CE, Hermann R, Healy BC, Harold D, Concannon P, Gharani N, McCarthy MI, Olavesen MG, McCormack R, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Undlien DE, Ronningen KS, Gillespie KM, Tuomilehto-Wolf E, Tuomilehto J, Bennett ST, Clayton DG, Cordell HJ, Todd JA. Remapping the insulin gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004, 53: 1884-1889.

Baumgartl HJ, Standl E, Schmidt-Gayk H, Kolb HJ, Janka HU, Ziegler AG: Changes of vitamin D3 serum concentrations at the onset of immune-mediated type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1991;16: 145–148.

Becker DJ. Complications of insulin dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 3th ed. New York: Marcel Decker; 1996: s:583-598.

Bell RA, Mayer-Davis EJ, Beyer JW, D'Agostino RB Jr, Lawrence JM, Linder B, Liu LL, Marcovina SM, Rodriguez BL, Williams D, Dabelea D; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Diabetes in non-Hispanic white youth: prevalence, incidence, and clinical characteristics: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2: S102

Bemiss CJ, Mahon BD, Henry A. Interleukin- 2 is one of the Targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2002;402: 249-254.

Bennet PH and Knowler WC. Definition, diagnosis, and Classification of Diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, et al, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. USA; Joslin Diabetes Center, 14th ed. USA; Joslin Diabetec Center; 2005. p.331-339.

Bikle DD, Siiteri PK, Ryzen E, Haddad JG. Serum protein binding of 1,25-dihydroxyvitamin D: A reevaluation by direct measurement of free metabolite levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61(5): 969-975.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84: 18–28.

Bizzarri C, Pitocco D, Napoli N, Di Stasio E, Maggi D, Manfrini S, Suraci C, Cavallo MG, Cappa M, Ghirlanda G, et al. No protective effect of calcitriol on beta-cell function in recent-onset type 1 diabetes: the IMDIAB XIII trial. *Diabetes Care.* 2010;33: 1962–1963.

Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5): 121-125.

Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H, Heyns W, De Moor P. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration. *The Journal of clinical investigation.* 1981;67: 589-596.

Bouillon R. Chapter 5: The vitamin D binding protein DBP. In: *Vitamin D*, third edition. Elsevier; 2011: 57-72.

Bouillon R. Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001:1009–28.

Braun A, Bichlmaier R, Cleve H. Molecular analysis of the gene for the human vitamin-D-binding protein (group-specific component): allelic differences of the common genetic GC types. *Human genetics* 1992; 89: 401-406.

Bringhurst FR, Demoy MB, Kronenberg HM. Vitamin D. *Williams Textbook of Endocrinology* (Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS ed). Tenth edition. Philadelphia, Saunders Elsevier 2003; 1317-1323.

Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, Sun A, Hediger MA, Lytton J, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993;366: 575–580.

Cade C, Norman AW. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in-vivo. *Endocrinology*. 1986;119(1): 84-90.

Caglayan A, Katlan DC. The importance of vitamin D in female reproductive system: the physiology and functions of vitamin D. *Turkiye Klinikleri J Health Sci* 2017. Doi: 10.5336/healthsci.2017- 58900.

Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. In-vivo upregulation of interleukin- 4 is one mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Biochem Biophys* 2000; 377: 135- 138.

Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004;229: 1136–1142.

Cerna M. Genetics of autoimmune diabetes mellitus. *Wien Med Wochenschr*. 2008;158(1-2): 2-12.

Chapuy MC, Chapuy P, Thomas JL, Hazard MC, Meunier PJ. Biochemical effects of calcium and vitamin D supplementation in elderly, institutionalized, vitamin D-deficient patients. *Rev Rhum*. 1996;63: 135–140.

Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, Meunier PJ. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int*. 1997;7: 439–443.

Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5): 820-825.

Chiu KC, Chuang LM, Yoon C. The vitamin D receptor polymorphisms in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet*. 2001;2:2.

Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady L.J., Seth T.. Vitamin D and intestinal calcium absorption *Mol. Cell. Endocrinol.*, 347 (1–2)(2011), pp. 25-29.

Chun RF 2012 New perspectives on the vitamin D binding protein. *Cell biochemistry and function* 30: 445-456.

Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at 'old' vitamin D. *The Journal of endocrinology* 2008; 198: 261-269 .

Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M 2014 Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2014;144: 132-137.

Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297(24): 2716-2724.

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status (editorial). *Osteoporos Int.* 2005;16: 713–716.

de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the women's health initiative. *Diabetes Care.* 2008;31(4): 701-707.

Diabetes Epidemiology Research International Group. Geographic patterns of childhood insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes.* 1988;37: 1113–1119.

Drash AL: The Etiology of Diabetes Mellitus. *N Eng J Med* 1979; 300: 1211-1216.

Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: 8-28.

Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, et al, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus.* 14th ed. USA; Joslin Diabetes Center, 14th ed. USA; Joslin Diabetec Center; 2005, s: 399-424.

EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europa. *Lancet* 2000; 355: 873-876.

Forlenza GP, Rewers M. The epidemic of type 1 diabetes: what is it telling us? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(4): 248-251.

Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008;57(10): 2619-2625.

Fronczak CM, Baron AE, Chase HP, Ross C, Brady HL, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M, Norris JM. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12): 3237-3242.

Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, Duarte AJ, Dib SA. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(7): 601-607.

Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001;44(1): 3-15.

Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25: 184–191.

Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet*. 1992; 339(8798): 905-909.

Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, Buntain HM, Harris M, Leong GM, Cotterill AM. Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med J Aust*. 2007;187: 59-60.

Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1D,25-Dihydroxyvitamin D3 Analog Enhanced Regulatory T-Cells and Arrests Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Diabetes*. 2002;51: 1367-1374.

Griz LHM, Bandeira F, Andrade M, Gabbay L, Dib SA, de Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update – 2013. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58: 1-8.

Gulati S, Godbole M, Singh U, Gulati K, Srivastava A. Are children with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? *Am. J. Kidney Dis.* 2003 41: 1163–1169.

Gulseth HL, Gjelstad IM, Tierney AC, Lovegrove JA, Defoort C, Blaak EE, Lopez-Miranda J, Kiec-Wilk B, Risérus U, Roche HM, Drevon CA, Birkeland KI. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2010;33(4): 923-925.

Guo SW, Tuomilehto J. Preferential transmission of type 1 diabetes from parents to offspring: fact or artifact? *Genet Epidemiol.* 2002; 23(4): 323-334.

Günöz H. Çocuklarda diabetes mellitus. Hasanoğlu H, Düşünsel R, Bideci A, ed. *Temel pediatri.* 1. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2010, s:1172-1180.

Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6): 1553-15578.

Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 2013;310: 427.

Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003;22: 142–146.

Hii CS, Ferrante A The Non-Genomic Actions of Vitamin D Nutrients. 2016 Mar;8(3): 135.

Holick, MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings.* 2006a; 81(3): 353-373

Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006b;116: 2062–2072.

Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Sixth Edition, Chapter 17.* Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006, s: 129–137.

Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequence for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008;29(6) :361–368.

Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19: 73–78.

Holick MF. Vitamin D: A Millenium Perspective. *Journal of Cellular Biochemistry.* 2003; 88: 296–307.

Hollick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87: 10805-10868.

Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292): 1500-1503.

Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes evidence for an association? *Diab Obes Metab.* 2010;12(9): 737-743.

Jaeger C, Hatziagelaki E, Stroedter A, Becker F, Scherer S. The GiessenBad Oeynhausen family study: improved prediction of type I diabetes in a low incidence population of relatives using combinations of islet autoantibodies in a dual step model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107: 496–505.

Kandemir N, Açıkgoz E, Yordam N. The epidemiology of juvenile-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Turkish children: a retrospective analysis of 477 cases. *Turk J Pediatr.* 1994; 36(3): 191-195.

Karjalainen J, Martin JM, Knip M, Ilonen J, Robinson BH, Savilahti E, Akerblom HK, Dosch HM. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1992;327(5): 302-307.

Karvonen M, Pitkäniemi M, Pitkäniemi J, Kohtamäki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev.* 1997;13(4): 275-291.

Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, Jacobsen LM, Schatz DA, Lernmark Å. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;30;3: 17016.

Kavvoura FK, Ioannidis JP. CTLA-4 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Type 1 Diabetes Mellitus: A HuGE Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2005;162: 3-16.

Kayaniyil S, Retnakaran R, Harris SB, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, Hanley AJ. Prospective associations of vitamin D with β -cell function and glycemia: the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study. *Diabetes*. 2011;60(11): 2947-2953.

Korkor A, Schwartz J, Bergfeld M, Teitelbaum S, Avioli L, Klahr S, Slatopolsky E. Absence of metabolic bone disease in adult patients with the nephrotic syndrome and normal renal function. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1983;56: 496–500.

Koutkia P, Chen TC, Holick MF. Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. *N Engl J Med*. 2001;345: 66–67.

Lai JC, Bikle DD, Lizaola B, Hayssen H, Terrault NA, Schwartz JB. Total 25(OH) vitamin D, free 25(OH) vitamin D and markers of bone turnover in cirrhotics with and without synthetic dysfunction. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35: 2294-2300.

Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19: 370–378.

Lin CH, Kadakia S, Frieri M. New insights into an autoimmune mechanism, pharmacological treatment and relationship between multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13: 114–116.

Lips P, Duong T, Oleksik A, Black D, Cummings S, Cox D, Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation

clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(3): 1212-1221.

Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, Ragi-Eis S, Chandler J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: An international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260: 245–254.

Maestro B, Dávila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003;84(2-3): 223-230.

Maia-Ceciliano TC, Barreto-Vianna AR, Barbosa-da-Silva S, Aguila MB, Faria TS, Mandarim-de-Lacerda CA. Maternal vitamin D-restricted diet has consequences in the formation of pancreatic islet/insulin-signaling in the adult offspring of mice. *Endocrine*. 2016;54(1): 60-69.

Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitometr*. 1998;1: 201–204.

Malluche HH, Goldstein DA, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest*. 1979; 63: 494–500.

Manolagas, SC, Wernitz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med*. 1986; 108: 595- 600.

Masharani U, German MS. Pancreatic hormones and Diabetes mellitus. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 9th ed. New York, Mc Graw Hill Medical; 2011, p.599-600.

Massry SG, Goldstein DA. Calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome. A state with vitamin D deficiency. *Am. J. Clin. Nutr*. 1978; 31: 1572–1580.

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

Mayer-Davis EJ, Bell RA, Dabelea D, D'Agostino R Jr, Imperatore G, Lawrence JM, Liu L, Marcovina S; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The many faces of diabetes in American youth: type 1 and type 2 diabetes in five race and ethnic populations: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32 (Suppl2): S99-101.

McKenna MJ, Freany R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 1998;8 (Suppl): S3-6.

Mendel CM. The free hormone hypothesis: a physiologically based mathematical model. *Endocr. Rev*. 1989;10: 232-274.

Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2): 398-417.

Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β 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. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(2): 486-94.

Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(9): 1005-1015.

Moller UK, Streym S, Jensen LT, Mosekilde L, Schoenmakers I, Nigdikar S, Rejnmark L 2013 Increased plasma concentrations of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein in women using hormonal contraceptives: a cross-sectional study. *Nutrients*. 2013: 3470-3480.

Moy KA, Mondul AM, Zhang H, Weinstein SJ, Wheeler W, Chung CC, Mannisto S, Yu K, Chanock SJ, Albanes D 2014 Genome-wide association study of circulating vitamin D-binding protein. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;99: 1424-1431.

Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*. 2005;26(5): 662-687.

Nair R, Maseeh A Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012 Apr-Jun;3(2): 118–126.

Newhook LA, Curtis J, Hagerty D, Grant M, Paterson AD, Crummel C, Bridger T, Parfrey P. High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland, Canada. *Diabetes Care.* 2004;27: 885.

Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980;209(4): 823-825.

Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, Melsen F, Christensen EI, Willnow TE. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell.* 1999;96: 507-515.

Olmos P, A'Hern R, Heaton DA, Millward BA, Risley D, Pyke DA, Leslie RD. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia.* 1988;31(10): 747-750.

Özalp İ, Tuncer M. Diabetes Mellitus. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1997;18(1): 1-48.

Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2011;54: 99-119.

Özkan B. D Vitamini Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri* 2012; 8(2). 1.

Özkan Y, Uğur K.A. Tip 1 Diabetes Mellitusun Klinik Evreleri ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2012;5(3)

Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006;29(3): 650-656.

Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6): 2017-2029.

Plotnick LP, Klingensmith GJ, Silverstein JH, et al. Diabetes mellitus. In: Principles and Practice of Pediatric Endocrinology, Kappy MS, Allen DB, Geffner ME (Eds), Charles C Thomas, Springfield; 2005, p:635.

Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, Tamez H, Zhang D, Bhan I, Karumanchi SA, Powe NR, Thadhani R 2013. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *The New England journal of medicine*. 369: 1991-2000.

Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collierone G, Ankers E, Wenger J, Karumanchi SA, Thadhani R, Bhan I. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J. Bone Mineral Res.: Official J. Am. Soc. Bone Mineral Res.* 2011;26: 1609–1616.

Provvedini DM, Manolagas SC. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 receptor distribution and effects in subpopulations of normal human T lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(4): 744-749.

Ramos-Lopez E, Jansen T, Ivaskevicius V, Kahles H, Klepzig C, Oldenburg J, Badenhop K. Protection from type 1 diabetes by vitamin D receptor haplotypes. *Ann N Y Acad Sci.* 2006; 1079: 327-334.

Reis JP, von Mühlen ED, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics.* 2009;124(3): e371-379.

Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, Belaich S, Lukowiak B, Gmyr V, Muharram G, Kerr Conte J, Pattou F. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis.* 2006;11(2): 151-159.

Rosenbauer J, Herzig P, von Kries R, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia.* 1999; 42(9): 1055-1059.

Sadauskaite-Kuehne, V., J. Ludvigsson, Z. Padaiga, E. Jasinskiene and U. Samuelsson "Longer breastfeeding is an independent protective factor against development of type 1 diabetes mellitus in childhood." *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20(2): 150-157.

Saggese G1, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, Mallet E, Fanos M, Shaw NJ, Holick MF. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr.* 2015 May;174(5): 565-576.

Saka HN. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S, eds. *Pediatric Endocrinology.1. Baskı. Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları.* Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003, s:415-455.

Satman İ, Gürol AO. Otoimmun Diabet Patogenezi ve Tip 1 Diabetli Hastada Tedavi Yaklaşımı. *Endocrinology Dergisi* 2003;1(3): 169-179.

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

Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology.* 1995;136(7): 2852-2856.

Silink M. Childhood diabetes: A global perspective. *Horm Res.* 2002; 57 (suppl 1): 1-5

Simmons JH, Raines M, Ness KD, Hall R, Gebretsadik T, Mohan S, Spagnoli A. Metabolic control and bone health in adolescents with type 1 diabetes. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011 Oct 26;2011(1): 13.

Sloka S, Grant M, Newhook LA. Time series analysis of ultraviolet B radiation and type 1 diabetes in Newfoundland *Pediatr Diabetes.* 2008;9(2): 81-86.

Sonderman JS, Munro HM, Blot WJ, Signorello LB 2012 Reproducibility of serum 25-hydroxyvitamin d and vitamin D-binding protein levels over time in a prospective cohort study of black and white adults. *American journal of epidemiology.* 2012;176: 615-621.

Sowers JR. Insulin resistance and hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;286(5): 1597-1602.

Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2006;372: 33-42.

Steck AK, Bugawan TL, Valdes AM, Emery LM, Blair A, Norris JM, Redondo MJ, Babu SR, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers MJ. Association of Non-HLA Genes With Type 1 Diabetes Autoimmunity. *Diabetes*. 2005 Aug;54(8): 2482-2486.

Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2003 Dec;78(6): 1128-1134.

Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM Significant vitamin D deficiency in youth with T1D mellitus. *J Pediatr*. 2009;154: 132-134.

Takiishi T, Ding L, Baeke F, Spagnuolo I, Sebastiani G, Laureys J, Verstuyf A, Carmeliet G, Dotta F, Van Belle TL, Gysemans CA, Mathieu C. Dietary supplementation with high doses of regular vitamin D3 safely reduces diabetes incidence in NOD mice when given early and long term. *Diabetes*. 2014;63: 2026–2036.

Tanaka Y, Seino Y, Ishida M, Yamaoka K, Yabuuchi H, Ishida H, Seino S, Seino Y, Imura H. Effect of vitamin D3 on the pancreatic secretion of insulin and somatostatin. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1984;105(4): 528-533.

Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, Vamvakas EC, Dick IM, Prince RL, Finkelstein JS. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*. 1998;338: 777–783.

Tuomilehto J, Podar T, Tuomilehto-Wolf E, Virtala E. Evidence for importance of gender and birth cohort for risk of IDDM in offspring of IDDM parents. *Diabetologia*. 1995;38(8): 975-982.

Vaarala, O. (2004). "Environmental causes: dietary causes." *Endocrinol Metab Clin North Am* 33(1): 17-26, vii.

van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev.* 2011; 91(1): 79-118.

Vieth R. The Pharmacology of Vitamin D, including fortification strategies. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. *Vitamin D*. 2nd ed. Elsevier Academic Press; 2005.

Vieth R. Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90: 575-579.

Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012 Apr 23;3: 58.

Wahlberg, J., O. Vaarala and J. Ludvigsson (2006). "Dietary risk factors for the emergence of type 1 diabetes-related autoantibodies in 21/2 year-old Swedish children." *Br J Nutr* 95(3): 603-608.

Walter M, Kaupper T, Adler K, Foersch J, Bonifacio E, Ziegler AG. No effect of the 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on beta-cell residual function and insulin requirement in adults with new-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(7): 1443-1448.

Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Wolf M, Vasan RS. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4): 503.

Wang Y, He D, Ni C, Zhou H, Wu S, Xue Z, Zhou Z. Vitamin D induces autophagy of pancreatic β -cells and enhances insulin secretion. *Mol Med Rep.* 2016 Sep;14(3): 2644-2650.

Warram JH, Rich SS, Krolewski AS, et al. Epidemiology and genetics of diabetes mellitus. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994, s: 201-215.

Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, Rooman R, Keymeulen B, Mathieu C, Rottiers R, Daubresse JC, Rocour-Brumioul D, Pipeleers DG, Gorus FK; Belgian Diabetes Registry. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 840-846.

Weng J, Zhou Z, Guo L, Zhu D, Ji L, Luo X, Mu Y, Jia W; T1D China Study Group. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ*. 2018 Jan 3;360: j5295.

White P, Cooke N. The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2000;1: 320-327.

WHO, "Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006.

Willheim M, Thien R, Schrattbauer K, Bajna E, Holub M, Gruber R, Baier K, Pietschmann P, Reinisch W, Scheiner O, Peterlik M. Regulatory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10): 3739-3744.

Winter WE. Diabetes Autoimmunity. In: Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology* 5th ed. New York: Informa Healthcare; 2007, s:83-99.

Yılmaz MT. Tip 1 diabetes mellitus. İmamoğlu Ş, Ersoy CÖ, ed. *Diabetes mellitus* 2009. 2.Baskı. İstanbul: Deomed Medikal Yayıncılık; 2009, s:37-51.

Yousefzadeh P, Shapses SA, Wang X. Vitamin D binding protein impact on 25-hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions. *Int J Endocrinol*. 2014:981581.

Zella JB, DeLuca HF. Vitamin D and autoimmune diabetes. *J Cell Biochem*. 2003;88: 216–222.

Zhang X, Ho SM (2011) Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol* 46(1): R11–32.

EKLER

Ek-1

ETİK KURUL ONAYI

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2017

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Sebahat ÖZDEM	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tip Diabetes Mellitus Hastalarında Serbest ve Bioyararlanılabilir Vitamin D Düzeyleri	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 250	Tarih: 26.04.2017
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın bütçesinin TÜBİTAK tarafından karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr. Ayda TAŞTARGİL
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Öğr. Gör. Dr. Mustafa Levent ÖZGÖNÜL
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Murat CANPOLAT
Üye

Prof. Dr. Dilara İNAN
Üye

Prof. Dr. Necmiye HADİMİOĞLU
Üye

Prof. Dr. Selahattin KUMRU
Üye

Doç. Dr. Gülsüm Özge BAYSAL
Üye

Doç. Dr. Dijle KİPMEN KORGUN
Üye

Doç. Dr. Oğuz DURSUN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Mehtap TÜRKAY
Üye (İzinli)

Yrd. Doç. Dr. Banu NUR
Üye

Dr. Ünal HÜLÜR
Üye

Turgut ALTUN
Üye

Av. Mustafa AÇIKEL
Üye (İzinli)

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

Araştırmanın Adı: **Tip 1 Diabetes Mellitus Hastalarında Serbest ve Bioyararlanılabilir Vitamin D Düzeyleri**

a. Araştırmanın İçeriği: Çocuklarda diabet hastalığı ve D vitamini

b. Araştırmanın Amacı: Daha önce yapılan çalışmalarda, kanser, multipl skleroz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, metabolik sendrom ve diabetes mellitus gibi hastalıklarda vitamin D düzeylerinin düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmada vücudumuzda aktif olarak fonksiyon gören D vitamininin düzeyleri araştırılacaktır.

c. Araştırmanın Nedeni:

() Bilimsel araştırma

(x) Tez çalışması

d. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 18

e. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 80

f. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:

Fizik muayene

Kan alınması

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:

Kan alınması sırasında sadece hafif bir acı hissedeceksiniz.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar: Bu araştırma sonucunda hastaların ve kontrol grubunun aktif D vitamin düzeyleri ölçülecektir.

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı: Prof. Dr. Sebahat Özdem Telefon: 0505662903.

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın .Sebahat Özdem tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan ekilebileceğimin bilincindeyim.

8. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

9. Gizlilik:

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

10. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı:

İmzası:

Tarih:

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih:

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	NAZLI	Uyruğu	T.C
Soyadı	OTUZALTI	Tel no	05549703636
Doğum tarihi	25-02-1993	e-posta	nazli3636@hotmail.com

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Akdeniz Lisesi	2011
Lisans	Ege Üniversitesi	2016
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi	2019

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Stajyer	Ege Üniversitesi Biyoloji Bölümü	2013
Stajyer	ASAT	2015

Kongreler ve Bildiriler:

-DİYABETTE ANJİOTENSİN (1-7) TEDAVİSİNİN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ, İMA VE MPO DÜZEYLERİNE ETKİSİ, TBD Uluslararası Biyokimya Kongresi 2018

XXIX. Uluslararası Biyokimya Kongresi'nde sözlü sunum olarak sunulmuştur. 2018, Bodrum.

-SAĞLIK ve TIP ALANINDA BİLİMSEL ÇALIŞMALAR SEMPOZYUMU, 2018, Antalya

-GMP-GLP-GHP-ISO 22716 LABORATUVAR UZMANLIK EĞİTİMLERİ. 2014, İzmir